アーリーダ錠 60 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADT	アンドロゲン除去療法（androgen deprivation therapy）
AR	アンドロゲン受容体（androgen receptor）
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer）
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer）
NM-CRPC	非転移性去勢抵抗性前立腺癌（non-metastatic castration-resistant prostate cancer）
PSA	前立腺特異抗原（prostate-specific antigen）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

JNJ-56021927（アパルタミド，以下，本薬）は経口投与可能な抗アンドロゲン薬であり，アンドロゲン受容体（AR）に強力かつ選択的な阻害作用を有する。本薬は第一世代抗アンドロゲン薬（ビカルタミド等）と異なり，アゴニスト作用を示さず，AR の核内移行，DNA との結合を抑制し，AR を介したシグナル伝達を阻害する。本薬はアンドロゲン応答遺伝子である前立腺特異抗原（PSA）及び transmembrane protease serine 2 の転写を抑制し，in vitro でこれらのタンパク量を濃度依存的に減少させる。In vivo において本薬は去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）細胞の増殖を抑制し，アポトーシスを促進する。

海外では，CRPC 患者を対象とした第 I/II 相試験である ARN-509-001 試験を実施した。第 I 相パートでは転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象に本薬 30～480 mg を反復経口投与したときの忍容性が良好であることが確認され，第 II 相パートの非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）患者で高い PSA 奏効率が示された。この結果から，ハイリスクな NM-CRPC 患者を対象に，本薬 240 mg/日とアンドロゲン除去療法（ADT）との併用療法と ADT 単独療法の有効性及び安全性を比較検討するランダム化，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，国際共同第 III 相試験である ARN-509-003 試験を実施した。ARN-509-003 試験において，主要評価項目である無転移生存期間並びに主な副次評価項目である転移までの期間，無増悪生存期間及び臨床症状が悪化するまでの期間で本薬の優越性が示され，安全性及び忍容性が確認された。そのため，米国では 2017 年 10 月に承認申請を行い，同年 12 月に Priority Review に指定され，2018 年 2 月に承認を取得した。また，欧州では 2018 年 2 月に承認申請を行った。

国内では，mCRPC 患者を対象とした第 I 相試験の PCR1008 試験にて ARN-509-003 試験で用いられている本薬の用量である 240 mg/日の忍容性及び安全性を確認した後に，ARN-509-003 試験に参加した。ARN-509-003 試験の日本人集団の結果より，日本人でも全体集団と同様に本薬の臨床的ベネフィットが得られ，本薬は NM-CRPC 患者の新たな治療選択肢になると考えたことから，「去勢抵抗性前立腺癌」を申請効能・効果とした医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに，当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。本申請における品質に関する試験，非臨床試験及び臨床試験の経緯（実施時期）として，それぞれの試験の一覧を表 1.5-2，表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果
去勢抵抗性前立腺癌の病態及び疫学	2.5.1.2 非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）の臨床的/病態生理学的側面
去勢抵抗性前立腺癌の治療	2.5.1.3 非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）の治療の現状
開発の経緯	2.5.1.4 臨床開発経緯
非臨床試験の概括評価	2.4 非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対する本剤の有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質に関する試験の経緯

試験項目		実施時期
規格及び試験方法，分析法バリデーション（原薬及び製剤）		[redacted]
安定性	原薬	[redacted]～継続中
	製剤	[redacted]～継続中

表 1.5-3 非臨床試験の経緯

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	[redacted]
	副次的薬理試験	[redacted]
	安全性薬理試験	[redacted]
薬物動態試験	吸収試験	[redacted]
	分布試験	[redacted]
	代謝試験	[redacted]
	排泄試験	[redacted]
	薬物動態学的薬物相互作用試験	[redacted]
毒性試験	単回投与毒性試験	[redacted]
	反復投与毒性試験	[redacted]
	遺伝毒性試験	[redacted]
	生殖発生毒性試験	[redacted]
	その他の毒性試験	[redacted]

表 1.5-4 臨床試験の経緯

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
III	国際共同	NM-CRPC 患者	ARN-509-003	2013 年 9 月～継続中
I	国内	日本人 mCRPC 患者	56021927PCR1008	2014 年 7 月～継続中
I	国内	日本人健康成人	56021927PCR1021	2016 年 10 月～2016 年 12 月
I/II	海外	外国人 CRPC 患者	ARN-509-001	2010 年 7 月～継続中
Ib	海外	外国人 CRPC 患者	56021927PCR1019	2016 年 1 月～継続中
I	海外	外国人健康成人	ARN-509-006	2013 年 3 月～2013 年 5 月
I	海外	外国人肝機能障害被験者	56021927PCR1018	2015 年 8 月～2017 年 2 月
I	海外	外国人健康成人	56021927PCR1012	2014 年 9 月～2014 年 12 月
I	海外	外国人 CRPC 患者	56021927PCR1020	2016 年 3 月～継続中
Ib	海外	外国人 mCRPC 患者	56021927PCR1010	2014 年 7 月～継続中
I	海外	外国人健康成人	56021927PCR1007	2014 年 1 月～2014 年 4 月
I	海外	外国人健康成人	56021927PCR1011	2014 年 6 月～2014 年 11 月
I	海外	外国人健康成人	56021927PCR1015	[redacted]
I	海外	外国人健康成人	56021927PCR1017	[redacted]

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アパルタミド（以下，本剤）は，非転移性去勢抵抗性前立腺癌の適応で，5 カ国（米国，カナダ，オーストラリア，アルゼンチン及びブラジル）および欧州で承認されている。次ページに，米国における本剤の承認状況の概要を示す。また，外国の添付文書として，米国の添付文書，並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国におけるアパルタミドの承認状況

販売名	ERLEADA™ (apalutamide) Tablets
承認時期	2018 年 2 月
剤形・含量	淡黄緑色～灰緑色の楕円形フィルムコーティング錠 1 錠中，アパルタミド 60 mg 含有
効能・効果	ERLEADA は非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に対して適応となる。
用法・用量	**推奨用量** ERLEADA の推奨用量は経口で 1 日 1 回 240 mg（60 mg 錠 4 錠）である。錠剤はそのまま飲み込むこと。ERLEADA は食後又は空腹時のいずれにおいても投与可能である。 患者は，性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログが併用投与されているか，両側精巣摘除術が施行済みであること。 **用量変更** Grade 3 以上の毒性又は忍容できない副作用が発現した場合には，Grade 1 又は元の Grade に回復するまで ERLEADA を休薬すること。再開する場合には，休薬前と同じ用量とするか，必要に応じて減量（180 mg 又は 120 mg）すること。
禁忌	**妊婦への投与** ERLEADA の投与により，胎児に有害な影響を及ぼす可能性又は妊娠損失の可能性がある。
警告及び使用上の注意	**転倒及び骨折** ERLEADA を投与した患者に転倒及び骨折が認められた。転倒及び骨折の危険性について患者を評価すること。骨折の危険性のある患者に対しては，確立した治療ガイドラインに従って観察及び管理を行い，骨に対する薬剤の使用も検討する。 ランダム化試験（SPARTAN）において転倒が認められた患者は，プラセボ投与群では 9%であったのに対し，ERLEADA 投与群では 16%であった。転倒は意識喪失又は痙攣発作に起因するものではなかった。骨折が認められた患者は，ERLEADA 投与群で 12%，プラセボ投与群で 7%であった。Grade 3～4 の骨折が認められた患者は，ERLEADA 投与群で 3%，プラセボ投与群で 1%であった。ERLEADA 投与群における骨折が認められるまでの期間の中央値は 314 日間（範囲：20～953 日間）であった。SPARTAN 試験では，定期的な骨密度の評価も骨に対する薬剤による骨粗鬆症の治療も実施されなかった。 **痙攣発作** ERLEADA を投与した患者に痙攣発作が認められた。ERLEADA 投与中に痙攣発作が発現した場合には，ERLEADA の投与を永続的に中止すること。抗てんかん薬が ERLEADA による痙攣発作の予防に有効であるかどうかは不明である。ERLEADA 投与中に痙攣発作が発現する危険性があること，また，急な意識喪失を引き起こした際に従事している活動によっては本人又は他人に危害を及ぼす可能性があることを患者に説明する。 ランダム化試験（SPARTAN）において，ERLEADA 投与群で痙攣発作が 2 例（0.2%）に認められた。痙攣発作は ERLEADA の投与開始後 354～475 日に発現した。プラセボ投与群では痙攣発作は認められなかった。痙攣発作の既往又は素因のある患者及び痙攣発作の閾値を低下させる薬剤又は痙攣発作を誘発する恐れがある薬剤を投与中の患者は除外した。痙攣発作が発現した患者に ERLEADA を再投与した臨床経験はない。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Apalutamide

[redacted]

Version [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

以下，非公開のため2頁～20頁を省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ERLEADA safely and effectively. See full prescribing information for ERLEADA.

ERLEADA™ (apalutamide) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval – 2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ERLEADA is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

ERLEADA 240 mg (four 60 mg tablets) administered orally once daily. Swallow tablets whole. ERLEADA can be taken with or without food. (2.1)

Patients should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had bilateral orchiectomy. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 60 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Pregnancy (4, 8.1)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Falls and Fractures occurred in 16% and 12% of patients receiving ERLEADA, respectively. Evaluate patients for fracture and fall risk, and treat patients with bone targeted agents according to established guidelines. (5.1)
- Seizure occurred in 0.2% of patients receiving ERLEADA. Permanently discontinue ERLEADA in patients who develop a seizure during treatment. (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (≥10%) are fatigue, hypertension, rash, diarrhea, nausea, weight decreased, arthralgia, fall, hot flush, decreased appetite, fracture, and peripheral edema. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Biotech, Inc. at 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Concomitant use with medications that are sensitive substrates of CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, UGT, P-gp, BCRP, or OATP1B1 may result in loss of activity of these medications. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Females and Males of Reproductive Potential: Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 02/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dose Modification
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Falls and Fractures
5.2 Seizure
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on ERLEADA
7.2 Effect of ERLEADA on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 4221667

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ERLEADA is indicated for the treatment of patients with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (NM-CRPC).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of ERLEADA is 240 mg (four 60 mg tablets) administered orally once daily. Swallow the tablets whole. ERLEADA can be taken with or without food.

Patients should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had a bilateral orchiectomy.

2.2 Dose Modification

If a patient experiences a greater than or equal to Grade 3 toxicity or an intolerable side effect, hold dosing until symptoms improve to less than or equal to Grade 1 or original grade, then resume at the same dose or a reduced dose (180 mg or 120 mg), if warranted.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets (60 mg): slightly yellowish to greyish green oblong film-coated tablets, debossed with "AR 60" on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

Pregnancy

ERLEADA can cause fetal harm and potential loss of pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Falls and Fractures

Falls and fractures occurred in patients receiving ERLEADA. Evaluate patients for fracture and fall risk. Monitor and manage patients at risk for fractures according to established treatment guidelines and consider use of bone targeted agents.

In a randomized study (SPARTAN), falls occurred in 16% of patients treated with ERLEADA compared to 9% of patients treated with placebo. Falls were not associated with loss of consciousness or seizure. Fractures occurred in 12% of patients treated with ERLEADA and in 7% of patients treated with placebo. Grade 3-4 fractures occurred in 3% of patients treated with ERLEADA and in 1% of patients treated with placebo. The median time to onset of fracture was 314 days (range: 20 to 953 days) for patients treated with ERLEADA. Routine bone density assessment and treatment of osteoporosis with bone targeted agents were not performed in the SPARTAN study.

5.2 Seizure

Seizure occurred in patients receiving ERLEADA. Permanently discontinue ERLEADA in patients who develop a seizure during treatment. It is unknown whether anti-epileptic medications will prevent seizures with ERLEADA. Advise patients of the risk of developing a seizure while receiving ERLEADA and of engaging in any activity where sudden loss of consciousness could cause harm to themselves or others.

In a randomized study (SPARTAN), two patients (0.2%) treated with ERLEADA experienced a seizure. Seizure occurred from 354 to 475 days after initiation of ERLEADA. No seizures occurred in patients treated with placebo. Patients with a history of seizure, predisposing factors for seizure, or receiving drugs known to decrease the seizure threshold or to induce seizure were excluded. There is no clinical experience in re-administering ERLEADA to patients who experienced a seizure.

6 ADVERSE REACTIONS

The following are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Falls and Fractures *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Seizure *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

SPARTAN, a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical study, enrolled patients who had non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (NM-CRPC). In this study, patients received either ERLEADA at a dose of 240 mg daily or a placebo. All patients in the SPARTAN study received a concomitant gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog or had a bilateral orchiectomy. The median duration of exposure was 16.9 months (range: 0.1 to 42 months) in patients who received ERLEADA and 11.2 months (range: 0.1 to 37 months) in patients who received placebo.

Overall, 8 patients (1%) who were treated with ERLEADA died from adverse reactions. The reasons for death were infection (n=4), myocardial infarction (n=3), and cerebral hemorrhage (n=1). One patient (0.3%) treated with placebo died from an adverse reaction of cardiopulmonary arrest (n=1). ERLEADA was discontinued due to adverse reactions in 11% of patients, most commonly from rash (3%). Adverse reactions leading to dose interruption or reduction of ERLEADA occurred in 33% of patients; the most common (>1%) were rash, diarrhea, fatigue, nausea, vomiting, hypertension, and hematuria. Serious adverse reactions occurred in 25% of ERLEADA-treated patients and 23% in patients receiving placebo. The most common serious adverse reactions (>2%) were fracture (3%) in the ERLEADA arm and urinary retention (4%) in the placebo arm.

Table 1 shows adverse reactions occurring in ≥10% on the ERLEADA arm in SPARTAN that occurred with a 2% absolute increase in frequency compared to placebo. Table 2 shows laboratory abnormalities that occurred in ≥15% of patients, and more frequently (>5%) in the ERLEADA arm compared to placebo.

Table 1: Adverse Reactions in SPARTAN

	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
System/Organ Class Adverse reaction	**All Grades %**	**Grade 3-4 %**	**All Grades %**	**Grade 3-4 %**
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[1,4]	39	1	28	0.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia[4]	16	0	8	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[2]	24	5	6	0.3
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite[5]	12	0.1	9	0
Peripheral edema[6]	11	0	9	0
Injury, poisoning and procedural complications				
Fall[4]	16	2	9	0.8
Fracture[3]	12	3	7	0.8
Investigations				
Weight decreased[4]	16	1	6	0.3
Vascular disorders				
Hypertension	25	14	20	12
Hot flush	14	0	9	0
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	20	1	15	0.5
Nausea	18	0	16	0

[1] Includes fatigue and asthenia
[2] Includes rash, rash maculo-papular, rash generalized, urticaria, rash pruritic, rash macular, conjunctivitis, erythema multiforme, rash papular, skin exfoliation, genital rash, rash erythematous, stomatitis, drug eruption, mouth ulceration, rash pustular, blister, papule, pemphigoid, skin erosion, and rash vesicular
[3] Includes rib fracture, lumbar vertebral fracture, spinal compression fracture, spinal fracture, foot fracture, hip fracture, humerus fracture, thoracic vertebral fracture, upper limb fracture, fractured sacrum, hand fracture, pubis fracture, acetabulum fracture, ankle fracture, compression fracture, costal cartilage fracture, facial bones fracture, lower limb fracture, osteoporotic fracture, wrist fracture, avulsion fracture, fibula fracture, fractured coccyx, pelvic fracture, radius fracture, sternal fracture, stress fracture, traumatic fracture, cervical vertebral fracture, femoral neck fracture, and tibia fracture
[4] Grade 4 definitions do not exist for these reactions
[5] Includes appetite disorder, decreased appetite, early satiety, and hypophagia
[6] Includes peripheral edema, generalized edema, edema, edema genital, penile edema, peripheral swelling, scrotal edema, lymphedema, swelling, and localized edema

Additional clinically significant adverse reactions occurring in 2% or more of patients treated with ERLEADA included hypothyroidism (8.1% versus 2% on placebo), pruritus (6.2% versus 2% on placebo), ischemic heart disease (3.7% versus 2% on placebo), and heart failure (2.2% versus 1% on placebo).

Table 2: Laboratory Abnormalities Occurring in ≥ 15% of ERLEADA-Treated Patients and at a Higher Incidence than Placebo (Between Arm Difference > 5% All Grades) in SPARTAN

Laboratory Abnormality	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
	All Grades %	Grade 3-4 %	All Grades %	Grade 3-4 %
Hematology				
Anemia	70	0.4	64	0.5
Leukopenia	4747	0.3	2929	0
Lymphopenia	4141	2	2121	2
Chemistry				
Hypercholesterolemia[1]	7676	0.1	4646	0
Hyperglycemia[1]	70	2	59	1
Hypertriglyceridemia[1]	6767	2	4949	0.8
Hyperkalemia	3232	2	2222	0.5

[1] Does not reflect fasting values

Rash

In SPARTAN, rash associated with ERLEADA was most commonly described as macular or maculo-papular. Adverse reactions of rash were reported for 24% of patients treated with ERLEADA versus 6% of patients treated with placebo. Grade 3 rashes (defined as covering > 30% body surface area [BSA]) were reported with ERLEADA treatment (5%) versus placebo (0.3%).

The onset of rash occurred at a median of 82 days of ERLEADA treatment. Rash resolved in 81% of patients within a median of 60 days (range: 2 to 709 days) from onset of rash. Four (4%) of patients treated with ERLEADA received systemic corticosteroids for treatment of rash. Rash recurred in approximately half of patients who were re-challenged with ERLEADA.

Hypothyroidism

Hypothyroidism was reported for 8% of patients treated with ERLEADA and 2% of patients treated with placebo based on assessments of thyroid-stimulating hormone (TSH) every 4 months. Elevated TSH occurred in 25% of patients treated with ERLEADA and 7% of patients treated with placebo. The median onset was Day 113. There were no Grade 3 or 4 adverse reactions. Thyroid replacement therapy was initiated in 7% of patients treated with ERLEADA. Thyroid replacement therapy, when clinically indicated, should be initiated or dose-adjusted *[see Drug Interactions (7.2)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on ERLEADA

Strong CYP2C8 or CYP3A4 Inhibitors

Co-administration of a strong CYP2C8 or CYP3A4 inhibitor is predicted to increase the steady-state exposure of the active moieties (sum of unbound apalutamide plus the potency-adjusted unbound N-desmethyl-apalutamide). No initial dose adjustment is necessary however, reduce the

ERLEADA dose based on tolerability *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Mild or moderate inhibitors of CYP2C8 or CYP3A4 are not expected to affect the exposure of apalutamide.

7.2 Effect of ERLEADA on Other Drugs

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 and UGT Substrates

ERLEADA is a strong inducer of CYP3A4 and CYP2C19, and a weak inducer of CYP2C9 in humans. Concomitant use of ERLEADA with medications that are primarily metabolized by CYP3A4, CYP2C19, or CYP2C9 can result in lower exposure to these medications. Substitution for these medications is recommended when possible or evaluate for loss of activity if medication is continued. Concomitant administration of ERLEADA with medications that are substrates of UDP-glucuronosyl transferase (UGT) can result in decreased exposure. Use caution if substrates of UGT must be co-administered with ERLEADA and evaluate for loss of activity *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

P-gp, BCRP or OATP1B1 Substrates

Apalutamide was shown to be a weak inducer of P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), and organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) clinically. At steady-state, apalutamide reduced the plasma exposure to fexofenadine (a P-gp substrate) and rosuvastatin (a BCRP/OATP1B1 substrate). Concomitant use of ERLEADA with medications that are substrates of P-gp, BCRP, or OATP1B1 can result in lower exposure of these medications. Use caution if substrates of P-gp, BCRP or OATP1B1 must be co-administered with ERLEADA and evaluate for loss of activity if medication is continued *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

ERLEADA is contraindicated for use in pregnant women because the drug can cause fetal harm and potential loss of pregnancy. ERLEADA is not indicated for use in females, so animal embryo-fetal developmental toxicology studies were not conducted with apalutamide. There are no human data on the use of ERLEADA in pregnant women. Based on its mechanism of action, ERLEADA may cause fetal harm when administered during pregnancy.

8.2 Lactation

Risk Summary

ERLEADA is not indicated for use in females. There are no data on the presence of apalutamide or its metabolites in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Males

Based on the mechanism of action and findings in an animal reproduction study, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of ERLEADA. *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Infertility

Males

Based on animal studies, ERLEADA may impair fertility in males of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ERLEADA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 803 patients who received ERLEADA in SPARTAN, 87% of patients were 65 years and over and 49% were 75 years and over. Grade 3-4 adverse reactions occurred in 46% (323/697) of patients 65 years or older and in 51% (197/391) of patients 75 years or older treated with ERLEADA compared to 35% (124/355) of patients 65 years or older and 37% (70/187) of patients 75 years or older treated with placebo. No overall differences in effectiveness were observed between these patients and younger patients.

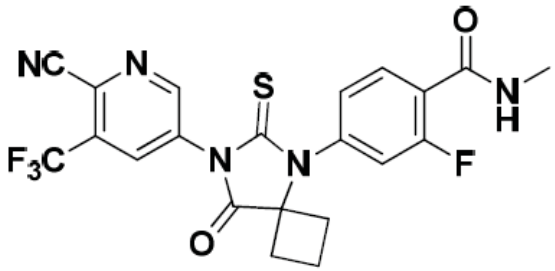
10 OVERDOSAGE

There is no known specific antidote for apalutamide overdose. In the event of an overdose, stop ERLEADA, undertake general supportive measures until clinical toxicity has been diminished or resolved.

11 DESCRIPTION

Apalutamide, the active ingredient of ERLEADA, is an androgen receptor inhibitor. The chemical name is (4-[7-(6-Cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide). Apalutamide is a white to slightly yellow powder. Apalutamide is practically insoluble in aqueous media over a wide range of pH values.

The molecular weight is 477.44 and molecular formula is $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$. The structural formula is:



ERLEADA (apalutamide) is supplied as film-coated tablets for oral administration containing 60 mg of apalutamide. Inactive ingredients of the core tablet are: colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, hydroxypropyl methylcellulose-acetate succinate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and silicified microcrystalline cellulose.

The tablets are finished with a commercially available film-coating comprising the following excipients: iron oxide black, iron oxide yellow, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Apalutamide is an Androgen Receptor (AR) inhibitor that binds directly to the ligand-binding domain of the AR. Apalutamide inhibits AR nuclear translocation, inhibits DNA binding, and impedes AR-mediated transcription. A major metabolite, N-desmethyl apalutamide, is a less potent inhibitor of AR, and exhibited one-third the activity of apalutamide in an in vitro transcriptional reporter assay. Apalutamide administration caused decreased tumor cell proliferation and increased apoptosis leading to decreased tumor volume in mouse xenograft models of prostate cancer.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of apalutamide 240 mg once daily on the QTc interval was assessed in an open-label, uncontrolled, multi-center, single-arm dedicated QT study in 45 patients with CRPC. The maximum mean QTcF change from baseline was 12.4 ms (2-sided 90% upper CI: 16.0 ms). An exposure-QT analysis suggested a concentration-dependent increase in QTcF for apalutamide and its active metabolite.

12.3 Pharmacokinetics

Apalutamide pharmacokinetic parameters are presented as the mean [standard deviation (SD)] unless otherwise specified. Apalutamide C_{max} and area under the concentration curve (AUC) increased proportionally following repeated once-daily dosing of 30 to 480 mg (0.125 to 2 times the recommended dosage). Following administration of the recommended dosage, apalutamide steady-state was achieved after 4 weeks and the mean accumulation ratio was approximately 5-fold. Apalutamide C_{max} was 6.0 mcg/mL (1.7) and AUC was 100 mcg·h/mL (32) at steady-state. Daily fluctuations in apalutamide plasma concentrations were low, with mean peak-to-trough ratio of 1.63. An increase in apparent clearance (CL/F) was observed with repeat dosing, likely

due to induction of apalutamide's own metabolism. The auto-induction effect likely reached its maximum at the recommended dosage because exposure of apalutamide across the dose range of 30 to 480 mg is dose-proportional.

The major active metabolite N-desmethyl apalutamide C_{max} was 5.9 mcg/mL (1.0) and AUC was 124 mcg·h/mL (23) at steady-state after the recommended dosage. N-desmethyl apalutamide was characterized by a flat concentration-time profile at steady-state with a mean peak-to-trough ratio of 1.27. Mean AUC metabolite/parent drug ratio for N-desmethyl apalutamide following repeat-dose administration was 1.3. Based on systemic exposure, relative potency, and pharmacokinetic properties, N-desmethyl apalutamide likely contributed to the clinical activity of apalutamide.

Absorption

Mean absolute oral bioavailability was approximately 100%. Median time to achieve peak plasma concentration (t_{max}) was 2 hours (range: 1 to 5 hours).

Effect of Food

Administration of apalutamide to healthy subjects under fasting conditions and with a high-fat meal (approximately 500 to 600 fat calories, 250 carbohydrate calories, and 150 protein calories) resulted in no clinically relevant changes in C_{max} and AUC. Median time to reach t_{max} was delayed approximately 2 hours with food.

Distribution

The mean apparent volume of distribution at steady-state of apalutamide was approximately 276 L.

Apalutamide was 96% and N-desmethyl apalutamide was 95% bound to plasma proteins with no concentration dependency.

Elimination

The CL/F of apalutamide was 1.3 L/h after single dosing and increased to 2.0 L/h at steady-state after once-daily dosing likely due to CYP3A4 auto-induction. The mean effective half-life for apalutamide in patients was approximately 3 days at steady-state.

Metabolism

Metabolism is the main route of elimination of apalutamide. Apalutamide is primarily metabolized by CYP2C8 and CYP3A4 to form active metabolite, N-desmethyl apalutamide. The contribution of CYP2C8 and CYP3A4 in the metabolism of apalutamide is estimated to be 58% and 13% following single dose but changes to 40% and 37%, respectively at steady-state.

Apalutamide represented 45% and N-desmethyl apalutamide represented 44% of the total AUC following a single oral administration of radiolabeled apalutamide 240 mg.

Excretion

Up to 70 days following a single oral administration of radiolabeled apalutamide, 65% of the dose was recovered in urine (1.2% of dose as unchanged apalutamide and 2.7% as N-desmethyl apalutamide) and 24% was recovered in feces (1.5% of dose as unchanged apalutamide and 2% as N-desmethyl apalutamide).

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of apalutamide or N-desmethyl apalutamide were observed based on age (18-94 years), race (Black, non-Japanese Asian, Japanese), mild to moderate (eGFR 30-89 mL/min/1.73m^2, estimated by the modification of diet in renal disease [MDRD] equation) renal impairment, or mild (Child-Pugh A) to moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment.

The effect of severe renal impairment or end stage renal disease (eGFR ≤29 mL/min/1.73m^2, MDRD) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on apalutamide pharmacokinetics is unknown.

Drug Interactions

Effect of Other Drugs on ERLEADA

Strong CYP2C8 inhibitors

Apalutamide C_{max} decreased by 21% while AUC increased by 68% following co-administration of ERLEADA as a 240 mg single dose with gemfibrozil (a strong CYP2C8 inhibitor). Gemfibrozil is predicted to increase the steady-state apalutamide C_{max} by 32% and AUC by 44%. For the active moieties (sum of unbound apalutamide plus the potency-adjusted unbound N-desmethyl apalutamide), the predicted steady-state C_{max} increased by 19% and AUC by 23%.

Strong CYP3A4 inhibitors

Apalutamide C_{max} decreased by 22% while AUC was similar following co-administration of ERLEADA as a 240 mg single dose with itraconazole (a strong CYP3A4 inhibitor). Ketoconazole (a strong CYP3A4 inhibitor) is predicted to increase the single-dose apalutamide AUC by 24% but have no impact on C_{max}. Ketoconazole is predicted to increase the steady-state apalutamide C_{max} by 38% and AUC by 51%. For the active moieties, the predicted steady-state C_{max} increased by 23% and AUC by 28%.

CYP3A4/CYP2C8 inducers

Rifampin (a strong CYP3A4 and moderate CYP2C8 inducer) is predicted to decrease the steady-state apalutamide C_{max} by 25% and AUC by 34%. For the active moieties, the predicted steady-state C_{max} decreased by 15% and AUC by 19%.

Acid lowering agents

Apalutamide is not ionizable under relevant physiological pH condition, therefore acid lowering agents (e.g. proton pump inhibitor, H_2-receptor antagonist, antacid) are not expected to affect the solubility and bioavailability of apalutamide.

Drugs affecting transporters

In vitro, apalutamide and N-desmethyl apalutamide are substrates for P-gp but not BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. Because apalutamide is completely absorbed after oral administration, P-gp does not limit the absorption of apalutamide and therefore, inhibition or induction of P-gp is not expected to affect the bioavailability of apalutamide.

Effect of ERLEADA on Other Drugs

CYP substrates

In vitro studies showed that apalutamide and N-desmethyl apalutamide are moderate to strong CYP3A4 and CYP2B6 inducers, are moderate inhibitors of CYP2B6 and CYP2C8, and weak inhibitors of CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4. Apalutamide and N-desmethyl apalutamide do not affect CYP1A2 and CYP2D6 at therapeutically relevant concentrations.

Co-administration of ERLEADA with single oral doses of sensitive CYP substrates resulted in a 92% decrease in the AUC of midazolam (a CYP3A4 substrate), 85% decrease in the AUC of omeprazole (a CYP2C19 substrate), and 46% decrease in the AUC of S-warfarin (a CYP2C9 substrate). ERLEADA did not cause clinically significant changes in exposure to a CYP2C8 substrate.

P-gp, BCRP and OATP1B1 substrates

Co-administration of ERLEADA with single oral doses of transporter substrates resulted in a 30% decrease in the AUC of fexofenadine (a P-gp substrate) and 41% decrease in the AUC of rosuvastatin (a BCRP/OATP1B1 substrate) but had no impact on C_{max}.

UGT substrates

Apalutamide may induce UGT. Concomitant administration of ERLEADA with medications that are substrates of UGT may result in lower exposure to these medications.

OCT2, OAT1, OAT3 and MATEs substrates

In vitro, apalutamide and N-desmethyl apalutamide inhibit organic cation transporter 2 (OCT2), organic anion transporter 3 (OAT3) and multidrug and toxin extrusions (MATEs), and do not inhibit organic anion transporter 1. Apalutamide is not predicted to cause clinically significant changes in exposure to an OAT3 substrate.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of apalutamide. Apalutamide did not induce mutations in the bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not genotoxic in either in vitro chromosome aberration assay or the in vivo rat bone marrow micronucleus assay or the in vivo rat Comet assay.

In repeat-dose toxicity studies in male rats (up to 26 weeks) and dogs (up to 39 weeks), atrophy of the prostate gland and seminal vesicles, aspermia/hypospermia, tubular degeneration and/or hyperplasia or hypertrophy of the interstitial cells in the reproductive system were observed at

≥ 25 mg/kg/day in rats (1.4 times the human exposure based on AUC) and ≥ 2.5 mg/kg/day in dogs (0.9 times the human exposure based on AUC).

In a fertility study in male rats, a decrease in sperm concentration and motility, increased abnormal sperm morphology, lower copulation and fertility rates (upon pairing with untreated females) along with reduced weights of the secondary sex glands and epididymis were observed following 4 weeks of dosing at ≥ 25 mg/kg/day (0.8 times the human exposure based on AUC). A reduced number of live fetuses due to increased pre- and/or post-implantation loss was observed following 4 weeks of 150 mg/kg/day administration (5.7 times the human exposure based on AUC). Effects on male rats were reversible after 8 weeks from the last apalutamide administration.

14 CLINICAL STUDIES

SPARTAN (NCT01946204) was a multicenter, double-blind, randomized (2:1), placebo-controlled clinical trial in which 1207 patients with NM-CRPC were randomized (2:1) to receive either ERLEADA orally at a dose of 240 mg once daily (N = 806) or placebo once daily (N = 401). All patients in the SPARTAN trial received a concomitant gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog or had a bilateral orchiectomy. Patients were stratified by Prostate Specific Antigen (PSA) Doubling Time (PSADT), the use of bone-sparing agents, and locoregional disease. Patients were required to have a PSADT ≤ 10 months and confirmation of non-metastatic disease by blinded independent central review (BICR). PSA results were blinded and were not used for treatment discontinuation. Patients randomized to either arm discontinued treatment for radiographic disease progression confirmed by BICR, locoregional-only progression, initiation of new treatment, unacceptable toxicity, or withdrawal.

The following patient demographics and baseline disease characteristics were balanced between the treatment arms. The median age was 74 years (range 48-97) and 26% of patients were 80 years of age or older. The racial distribution was 66% Caucasian, 12% Asian, and 6% Black. Seventy-seven percent (77%) of patients in both treatment arms had prior surgery or radiotherapy of the prostate. A majority of patients had a Gleason score of 7 or higher (78%). Fifteen percent (15%) of patients had <2 cm pelvic lymph nodes at study entry. Seventy-three percent (73%) of patients received prior treatment with an anti-androgen; 69% of patients received bicalutamide and 10% of patients received flutamide. All patients had an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) score of 0 or 1 at study entry. Among the patients who discontinued study treatment (N = 279 for placebo and N = 314 for ERLEADA), a greater proportion (80%) of patients treated with placebo received subsequent therapy compared to patients treated with ERLEADA (56%). Locoregional-only progression occurred in 2% of patients overall.

The major efficacy outcome measure of the study was metastasis-free survival (MFS), defined as the time from randomization to the time of first evidence of BICR-confirmed distant metastasis, defined as new bone or soft tissue lesions or enlarged lymph nodes above the iliac bifurcation, or death due to any cause, whichever occurred first. Additional efficacy endpoints were time to metastasis (TTM), progression-free survival (PFS) which also includes locoregional progression, time to symptomatic progression, and overall survival (OS).

A statistically significant improvement in MFS was demonstrated in patients randomized to receive ERLEADA compared with patients randomized to receive placebo. Consistent results were observed across patient subgroups including PSADT (≤ 6 months or > 6 months), use of a prior bone-sparing agent (yes or no), and locoregional disease (N0 or N1). The major efficacy outcome was supported by statistically significant improvements in TTM, PFS, and time to symptomatic progression. Overall survival (OS) data were not mature at the time of final MFS analysis (24% of the required number of events). The efficacy results of MFS, TTM, and PFS from SPARTAN are summarized in Figure 1 and Table 3.

Figure 1: Kaplan-Meier Metastasis-Free Survival (MFS) Curve in SPARTAN

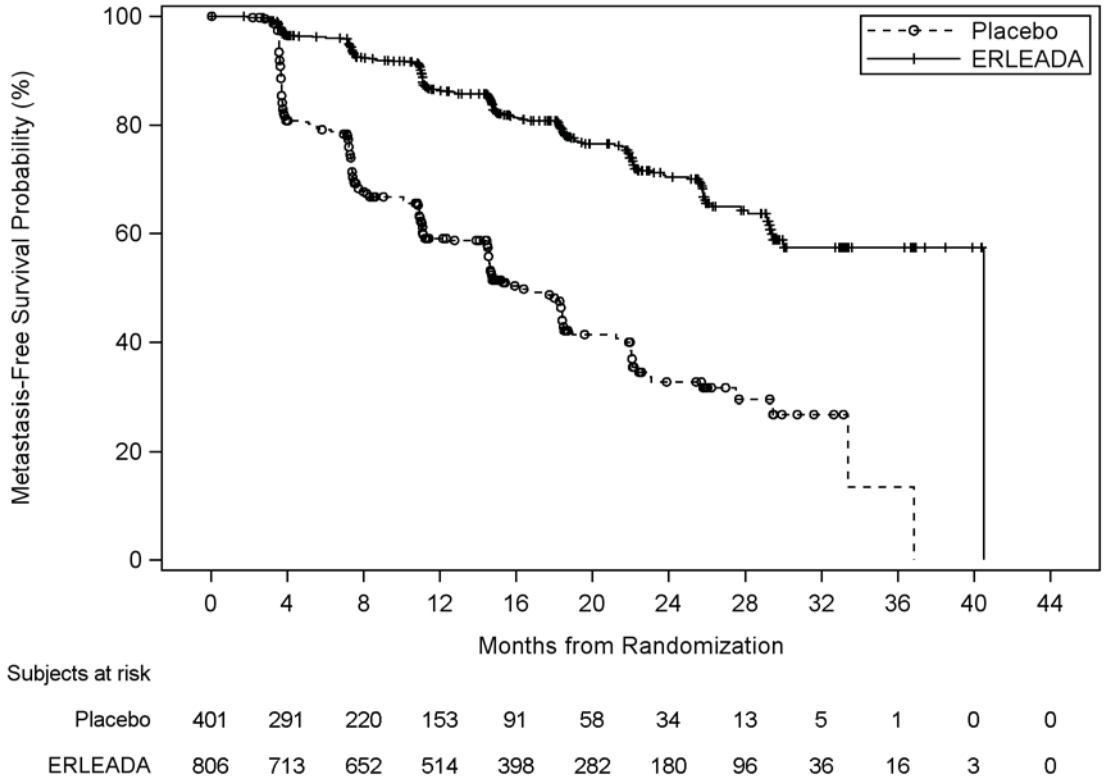


Table 3: BICR-assessed Efficacy Results (SPARTAN)

Endpoint	Number of Events (%)		Median [Months (95% CI)]		HR (95% CI) p-value (log-rank test)[1]
	ERLEADA (N=806)	Placebo (N=401)	ERLEADA	Placebo	
Metastasis Free Survival	184 (23%)	194 (48%)	40.51 (NE, NE)	16.20 (14.59, 18.40)	0.28 (0.23, 0.35) <0.0001
Time to Metastasis	175 (22%)	191 (48%)	40.51 (NE, NE)	16.59 (14.59, 18.46)	0.27 (0.22, 0.34) <0.0001
Progression-Free Survival	200 (25%)	204 (51%)	40.51 (NE, NE)	14.72 (14.49, 18.37)	0.29 (0.24, 0.36) <0.0001

[1] All analyses stratified by PSA doubling time, bone-sparing agent use, and locoregional disease status.
NE=Not Estimable

Reference ID: 4221667

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ERLEADA (apalutamide) 60 mg film-coated tablets are slightly yellowish to greyish green, oblong-shaped tablets debossed with "AR 60" on one side. ERLEADA 60 mg tablets are available in bottles of 120 tablets. Each bottle contains silica gel desiccant.

NDC Number 59676-600-12

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

Store in the original package. Do not discard desiccant. Protect from light and moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Falls and Fractures

- Inform patients that ERLEADA is associated with an increased incidence of falls and fractures *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Seizures

- Inform patients that ERLEADA has been associated with an increased risk of seizure. Discuss conditions that may predispose to seizures and medications that may lower the seizure threshold. Advise patients of the risk of engaging in any activity where sudden loss of consciousness could cause serious harm to themselves or others. Inform patients to contact their healthcare provider right away if they experience a seizure *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Rash

- Inform patients that ERLEADA is associated with rashes and to inform their healthcare provider if they develop a rash *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Dosage and Administration

- Inform patients receiving concomitant gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog therapy that they need to maintain this treatment during the course of treatment with ERLEADA.

- Instruct patients to take their dose at the same time each day (once daily). ERLEADA can be taken with or without food. Each tablet should be swallowed whole.

- Inform patients that in the event of a missed daily dose of ERLEADA, they should take their normal dose as soon as possible on the same day with a return to the normal

schedule on the following day. The patient should not take extra tablets to make up the missed dose *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Inform patients that ERLEADA can be harmful to a developing fetus. Advise patients having sex with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of ERLEADA. Advise male patients to use a condom if having sex with a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Infertility

- Advise male patients that ERLEADA may impair fertility and not to donate sperm during therapy and for 3 months following the last dose of ERLEADA *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Manufactured by:
Janssen Ortho LLC
Gurabo, PR 00778

Manufactured for:
Janssen Products, LP
Horsham, PA 19044

© 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

PATIENT INFORMATION
ERLEADA™ (er lee'dah)
(apalutamide)
Tablets

What is ERLEADA?

ERLEADA is a prescription medicine used to treat prostate cancer that has not spread to other parts of the body and no longer responds to a medical or surgical treatment that lowers testosterone.

It is not known if ERLEADA is safe or effective in children.

Do not take ERLEADA if you:

- are pregnant or may become pregnant. ERLEADA may harm your unborn baby.
- are female. ERLEADA is not for use in women.

Before taking ERLEADA, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have a history of seizures, brain injury, stroke, or brain tumors
- have a partner who is pregnant or may become pregnant. Men who are sexually active with a pregnant woman must use a condom during and for 3 months after treatment with ERLEADA. If your sexual partner may become pregnant, an effective birth control (contraception) must be used during and for 3 months after treatment. Talk with your healthcare provider if you have questions about birth control.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. ERLEADA can interact with many other medicines.

You should not start or stop any medicine before you talk with the healthcare provider that prescribed ERLEADA.

Know the medicines you take. Keep a list of them with you to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take ERLEADA?

- Take ERLEADA exactly as your healthcare provider tells you.
- Take your prescribed dose of ERLEADA 1 time a day, at the same time each day.
- Take ERLEADA with or without food.
- Swallow ERLEADA tablets whole.
- Your healthcare provider may change your dose if needed.
- Do not stop taking your prescribed dose of ERLEADA without talking with your healthcare provider first.
- If you miss a dose of ERLEADA, take your normal dose as soon as possible on the same day. Return to your normal schedule on the following day. You should not take extra tablets to make up the missed dose.
- You should start or continue a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog therapy during your treatment with ERLEADA unless you had a surgery to lower the amount of testosterone in your body (surgical castration).
- If you take too much ERLEADA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room.
- Your healthcare provider may do blood tests to check for side effects.

What are the possible side effects of ERLEADA?

ERLEADA may cause serious side effects including:

- **Falls and fractures.** ERLEADA treatment can cause bones and muscles to weaken and may increase your risk for falls and fractures. Falls and fractures have happened in people during treatment with ERLEADA. Falls were not caused by loss of consciousness (fainting) or seizures. Your healthcare provider will monitor your risks for falls and fractures during treatment with ERLEADA.
- **Seizure.** If you take ERLEADA, you may be at risk of having a seizure. You should avoid activities where a sudden loss of consciousness could cause serious harm to yourself or others. Tell your healthcare provider right away if you have a loss of consciousness or seizure. Your healthcare provider will stop ERLEADA if you have a seizure during treatment.

The most common side effects of ERLEADA include:

- feeling very tired
- high blood pressure
- rash
- diarrhea
- nausea
- weight loss
- joint pain
- fall
- hot flash
- bone injury (fracture)

- decreased appetite
- swollen hands, ankles, or feet

ERLEADA may cause fertility problems in males, which may affect the ability to father children. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility. **Do not** donate sperm during treatment with ERLEADA and for 3 months after the last dose of ERLEADA.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of ERLEADA.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ERLEADA?

- Store ERLEADA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store ERLEADA in the original package.
- The bottle of ERLEADA contains a desiccant packet to help keep your medicine dry (protect it from moisture). Do not throw away (discard) the desiccant.
- Protect ERLEADA from light and moisture.

Keep ERLEADA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ERLEADA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ERLEADA for a condition for which it was not prescribed. Do not give ERLEADA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ERLEADA that is written for health professionals.

What are the ingredients in ERLEADA?

Active ingredient:

apalutamide

Inactive ingredients:

colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, hydroxypropyl methylcellulose-acetate succinate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and silicified microcrystalline cellulose. The film-coating contains iron oxide black, iron oxide yellow, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

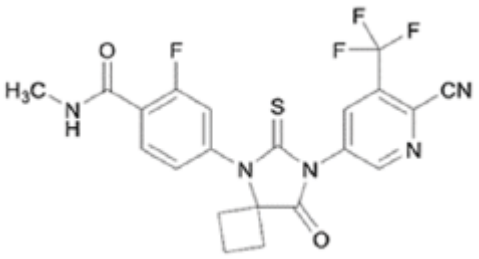
Manufactured by: Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778
Manufactured for: Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044
© YYYY Janssen Pharmaceutical Companies
For more information, call Janssen Biotech, Inc. at 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) or go to www.erleada.com.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 02/2018

1.7　同種同効品一覧表

1. 申請する薬剤の一覧表を，表 1.7-1 に示す。また，現在国内で使用されている主な同種同効品の一覧表を，表 1.7-2，表 1.7-3，表 1.7-4，表 1.7-5，表 1.7-6 に示す。

表 1.7-1 申請する薬剤

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アパルタミド</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アーリーダ錠 60mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>ヤンセンファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日等</td><td></td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>剤型･含量</td><td>フィルムコーティング錠
アパルタミド 60mg 含有（1 錠中）</td></tr>
<tr><td>効能･効果</td><td>遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌
《効能・効果に関連する使用上の注意》
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</td></tr>
<tr><td>用法･用量</td><td>通常、成人にはアパルタミドとして 1 日 1 回 240mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>用法･用量に関連する使用上の注意</td><td>《用法・用量に関連する使用上の注意》
1) 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。
減量して投与を継続する場合の投与量
<table><tr><th>減量レベル</th><th>投与量</th></tr><tr><td>通常投与量</td><td>240 mg</td></tr><tr><td>1 段階減量</td><td>180 mg</td></tr><tr><td>2 段階減量</td><td>120 mg</td></tr></table>
副作用発現時の用量調節基準
<table><tr><th>副作用</th><th>程度(注)</th><th>処置</th></tr><tr><td>痙攣発作</td><td>—</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr><tr><td>上記以外の副作用</td><td>Grade3 又は 4 の場合</td><td>本剤の投与を Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。
・初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。
・再発後に回復し再開する場合、1 段階減量し投与する。</td></tr></table>注）Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。
2) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。</td></tr>
</table>

一般的名称	アパルタミド
使用上の注意	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1）てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすおそれがある。］ 2）痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等）［痙攣発作を誘発するおそれがある。］ 3）重度の肝機能障害のある患者［本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者での使用経験はなく安全性は確立していない。］ **2. 重要な基本的注意** 1）本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。 2）痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 3）心房細動、心不全、心筋梗塞等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図、心エコー等）を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）

一般的名称	アパルタミド

3. 相互作用

本剤は主に CYP2C8、CYP3A 及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。また、本剤は、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P 糖蛋白（P-gp）、Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）及び有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）を誘導する。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 阻害剤 クロピドグレル等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP2C8 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP2C8 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、ダルナビル、フェロジピン、シンバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の CYP3A 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール、ジアゼパム、ランソプラゾール等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン、フェニトイン、セレコキシブ等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ダビガトラン、ジゴキシン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の P-gp 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
BCRP 及び OATP1B1 の基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の BCRP 及び OATP1B1 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。

一般的名称	アパルタミド

4. 副作用

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された安全性評価対象例 803 例（日本人 34 例を含む）中 565 例（70.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 181 例（22.5%）、皮疹 123 例（15.3%）、甲状腺機能低下症 38 例（4.7%）、そう痒症 33 例（4.1%）、体重減少 27 例（3.4%）であった。（承認時）

1）重大な副作用

（1）痙攣発作（0.1%）：痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）心臓障害：心房細動（0.2%）、心不全（0.4%）、心筋梗塞（0.2%）等の心臓障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

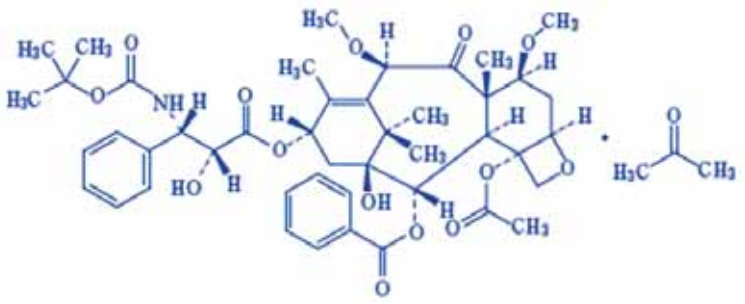
（3）重度の皮膚障害：多形紅斑（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

	5%以上	5%未満
内分泌障害		甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症
皮膚および皮下組織障害	皮疹（15.3%）	そう痒症、脱毛症
神経系障害	味覚異常	
血管障害	ほてり	高血圧
胃腸障害	悪心、下痢	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（22.5%）、無力症	体重減少
傷害、中毒および処置合併症		転倒、骨折

一般的名称	アパルタミド
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。 **6. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 **7. 適用上の注意** **薬剤交付時** PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **8. その他の注意** ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、生殖器の萎縮、変性、無精子又は精子減少が認められている。また、ラットを用いた受胎能試験において、副生殖器（凝固腺、精嚢、前立腺）の小型化、精巣上体の重量減少、精子数の減少、精子運動性の低下、交尾率及び受胎率の低下が認められている。
添付文書の作成年月	－

表 1.7-2 同種同効品 1

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物
販売名	ジェブタナ点滴静注 60mg
会社名	サノフィ株式会社
承認年月日等	2014 年 7 月 4 日
規制区分	毒薬，処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	注射剤 カバジタキセル　アセトン付加物 64.14mg（カバジタキセルとして 60mg）含有（1 バイアル中）
効能･効果	【 効能又は効果 】 前立腺癌 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 (1)本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。 (2)本剤の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。 (3)【 臨床成績 】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
用法･用量	【 用法及び用量 】 プレドニゾロンとの併用において、通常、成人に 1 日 1 回、カバジタキセルとして25mg/㎡（体表面積）を 1 時間かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物
用法･用量に関連する使用上の注意	

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1)プレドニゾロンの投与に際しては、【 臨床成績 】の項の内容を熟知し、投与すること。

(2)本剤の投与時には、添付溶解液全量に溶解して10 mg/mLの濃度とした後、最終濃度が0.10～0.26mg/mLとなるよう必要量を注射筒で抜き取り、直ちに生理食塩液又は５％ブドウ糖液と混和し、１時間かけて点滴静注すること［「8. 適用上の注意」の項及び７頁「調製方法」参照］。

(3)本剤投与時にあらわれることがある過敏反応を軽減させるために、本剤投与の30分前までに、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、H_2受容体拮抗剤等の前投与を行うこと。

(4)他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

(5)減量・休薬・中止基準

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量又は休薬すること。減量後もこれらの副作用があらわれる場合は投与中止を考慮すること。

本剤の減量・休薬・中止基準

副作用（GradeはNCI-CTC AEによる）	処　置
適切な治療にも関わらず持続するGrade３以上の好中球減少症（１週間以上）（「2. 重要な基本的注意」の項(1)参照）	好中球数が1,500/mmを超えるまで休薬し、その後、用量を20mg/mに減量して投与を再開する。
発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染	症状が回復又は改善し、好中球数が1,500/mmを超えるまで休薬し、その後、用量を20mg/mに減量して投与を再開する。
Grade３以上の下痢、又は水分・電解質補給等の適切な治療にも関わらず持続する下痢	症状が回復又は改善するまで休薬し、その後、用量を20mg/mに減量して投与を再開する。
Grade３以上の末梢性ニューロパチー	投与を中止する。
Grade２の末梢性ニューロパチー	用量を20mg/mに減量する。

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物
使用上の注意	【警　告】 好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血等の重篤な骨髄抑制があらわれ、その結果重症感染症等により死亡に至る例が報告されている。本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、下記の患者には投与しない等、適応患者の選択を慎重に行うこと。 ・重篤な骨髄抑制のある患者 ・感染症を合併している患者 ・発熱を有し、感染症の疑われる患者 ・肝機能障害を有する患者 治療の開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 重篤な骨髄抑制のある患者［重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］ 2. 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］ 3. 発熱を有し、感染症の疑われる患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］ 4. 肝機能障害を有する患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合、好中球減少症、敗血症等による死亡例を含む重篤な副作用の発現や副作用の増悪が認められている。【臨床成績】の項参照］ 5. 本剤又はポリソルベート80含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［本剤はポリソルベート80を含有する。］

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物

【 使用上の注意 】

＊1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。］

(2)間質性肺疾患又はその既往歴のある患者［症状を増悪させるおそれがある。］

(3)浮腫のある患者［浮腫を増悪させるおそれがある。］

(4)アルコールに過敏な患者［本剤の添付溶解液はエタノールを含有するため、アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるので、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。］

(5)高齢者［「5. 高齢者への投与」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(1)重篤な骨髄抑制が高頻度にあらわれるので、下記の点に留意すること（特に、体表面積の小さい患者及び高齢者では、好中球減少症、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制の発現頻度が高かったとの報告がある）。

1)本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。特に発熱性好中球減少症のリスク因子（65歳以上、Performance Status不良、発熱性好中球減少症の既往歴、広範囲放射線照射等の強い前治療歴、腫瘍の骨髄浸潤等）を有する患者においては、G-CSF製剤の予防投与（一次予防）を考慮すること。

2)投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと［（用法及び用量に関連する使用上の注意）の項参照］。

3)特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認すること。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。発熱性好中球減少症が発現した場合は、適切な抗生剤の使用について、最新のガイドライン等を参考にすること。

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物

(2)本剤投与により、全身の発疹や紅斑、血圧低下、気管支痙攣等を含む重篤な過敏反応があらわれることがあるので、本剤投与前には前投薬を行うこと［〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照］。特に本剤の初回及び２回目の投与中は患者の状態を注意深く観察すること。過敏反応は本剤投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後１時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍、心電図等）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏反応があらわれた場合は、直ちに本剤投与を中止し適切な処置を行うこと。本剤投与により重篤な過敏反応を起こした患者には再投与しないこと。

(3)動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巣毒性が認められているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

本剤は主にCYP3Aで代謝される。*in vitro*試験で、本剤はP-糖蛋白の基質であること、また、OATP1B1を阻害することが示されている。［【 薬物動態 】の項参照］

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 ケトコナゾール（注射剤、経口剤は国内未承認） イトラコナゾール クラリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル ボリコナゾール　等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。併用が必要な場合は副作用の発現に十分注意し、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。［【 薬物動態 】の項参照］	これら薬剤の強いCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3Aを強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン　等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。［【 薬物動態 】の項参照］	これら薬剤の強いCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物

＊4. 副作用

〈副作用〉

国内第Ⅰ相臨床試験で本剤25mg/㎡を投与された44例中、44例（100%）に副作用が認められた。主な副作用（全Grade）は好中球減少症44例（100%）、発熱性好中球減少症24例（54.5%）、疲労24例（54.5%）、悪心21例（47.7%）、下痢20例（45.5%）、食欲減退16例（36.4%）、貧血13例（29.5%）、味覚異常12例（27.3%）等であった。このうちGrade３以上の主な副作用は、好中球減少症44例（100%）、発熱性好中球減少症24例（54.5%）、貧血11例（25.0%）等であった。

海外第Ⅲ相臨床試験における本剤投与群の安全性評価対象371例中、313例（84.4%）に副作用が認められた。主な副作用（全Grade）は、下痢135例（36.4%）、疲労110例（29.6%）、悪心106例（28.6%）、好中球減少症81例（21.8%）、嘔吐57例（15.4%）、無力症57例（15.4%）、食欲減退46例（12.4%）、味覚異常38例（10.2%）等であった。このうちGrade３以上の主な副作用は好中球減少症79例（21.3%）、発熱性好中球減少症28例（7.5%）、下痢19例（5.1%）、白血球減少症14例（3.8%）、疲労14例（3.8%）等であった。（承認時）

〈臨床検査値異常〉

国内第Ⅰ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験で認められた主な血液学的検査値異常[注)]を以下に示す。

国内第Ⅰ相臨床試験

	全Grade	Grade３以上
好中球減少	44/44（100%）	44/44（100%）
貧血	44/44（100%）	21/44（47.7%）
白血球減少	44/44（100%）	42/44（95.5%）
リンパ球減少	39/44（88.6%）	23/44（52.3%）
血小板減少	32/44（72.7%）	3/44（6.8%）

海外第Ⅲ相臨床試験

	全Grade	Grade３以上
好中球減少	347/369（94.0%）	303/369（82.1%）
貧血	361/369（97.8%）	39/369（10.6%）
白血球減少	355/369（96.2%）	253/369（68.6%）
リンパ球減少	325/367（88.6%）	125/367（34.1%）
血小板減少	176/369（47.7%）	15/369（4.1%）

注）本剤との因果関係の有無は問わない臨床検査値の異常。母数は本剤投与後の臨床検査データが得られた被験者数に基づく。

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物
	「(1)重大な副作用」及び「(3)その他の副作用」の発現頻度は国内第Ⅰ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における副作用（全Grade）の集計に基づく。なお、これら国内外試験で共に認められておらず、海外市販後でのみ認められている場合は頻度不明とした。 (1)重大な副作用 1)骨髄抑制…好中球減少症（30.1%）、発熱性好中球減少症（12.5%）、貧血（10.6%）、白血球減少症（7.0%）、リンパ球減少症（0.2%）、血小板減少症（5.5%）等の骨髄抑制があらわれ、その結果、好中球減少性敗血症（0.7%）、敗血症性ショック（0.7%）等を併発する例も報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照] 2)腎不全（1.0%）…腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 3)消化管出血(1.0%)、消化管穿孔(頻度不明)、イレウス(0.2%)、重篤な腸炎(0.5%注1))…消化管出血、消化管穿孔、イレウス、重篤な腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 4)重篤な下痢（5.1%注1)）…重篤な下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照] 5)感染症（16.1%）…敗血症、肺炎等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 6)不整脈（1.0%）…不整脈があらわれることがあるので、本剤投与中は十二誘導心電図検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 7)心不全（頻度不明）…心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物
	8) **アナフィラキシーショック（頻度不明）**…アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 9) **末梢神経障害（13.3%）**…末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。［〈**用法及び用量に関連する使用上の注意**〉の項参照］ 10) **肝不全（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）**…肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 11) **播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）**…播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 12) **急性膵炎（頻度不明）**…急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 13) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）**…皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 14) **心タンポナーデ（頻度不明）、浮腫（3.9%）、体液貯留（頻度不明）**…心タンポナーデ、浮腫、体液貯留があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 15) **心筋梗塞（頻度不明）、静脈血栓塞栓症（1.2%）**…心筋梗塞、静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 16) **間質性肺疾患**…間質性肺疾患（肺臓炎（頻度不明）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 注）臨床試験で認められたGrade 3以上の副作用から頻度を算出した。

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物

**(2)重大な副作用（類薬）

ドセタキセルを投与された患者で、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	1～5%未満	1%未満	頻度不明
免疫系			過敏症		
代謝・栄養系		食欲減退	脱水		
精神系			不眠症		
神経系		味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、頭痛、嗜眠、感覚鈍麻		
眼			流涙増加		
血管			低血圧、潮紅、起立性低血圧	高血圧、ほてり	
呼吸器			呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛	
消化器	悪心	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、上腹部痛、口内炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、腹部膨満、歯周病	痔核、口腔内痛	
皮膚		脱毛症	皮膚乾燥、爪の障害、発疹、紅斑		
筋骨格系			筋痙縮、四肢痛、筋力低下、関節痛、筋肉痛	筋骨格痛、背部痛	
腎臓・泌尿器			血尿、排尿困難	尿失禁、出血性膀胱炎、水腎症、尿閉	
全身	疲労	無力症	粘膜の炎症、発熱、倦怠感、インフルエンザ様疾患	疼痛	
臨床検査			体重減少、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ヘモグロビン減少、トランスアミナーゼ上昇、体重増加、γGTP上昇、血中ビリルビン増加	
** その他					Radiation Recall現象

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、副作用の発現に注意すること。海外第Ⅲ相臨床試験において、65歳以上の患者では、それ以外の患者に比べ疲労、好中球減少症、無力症、発熱、浮動性めまい、尿路感染、脱水等の副作用が、またGrade３以上では好中球減少症及び発熱性好中球減少症等の副作用が多く認められた。国内第Ⅰ相臨床試験において、65歳以上の患者では、それ以外の患者に比べ末梢性浮腫、嘔吐、腹部膨満等の副作用が、またGrade３以上では悪心、発熱性好中球減少症、血小板減少症、食欲減退等の副作用が多く認められた。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

7. 過量投与

本剤を体外に除去する方法は知られていない。過量投与により、骨髄抑制及び胃腸障害等の副作用が増強したことが報告されている。

8. 適用上の注意

(1)調製時

1) 調製時には手袋を着用することが望ましい。本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

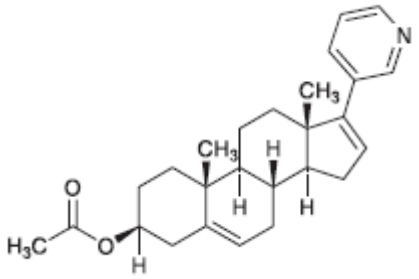
2) 本剤は投与前に２段階の希釈を行う必要がある。必ず７頁に示す「調製方法」に従い調製を行うこと。ジェブタナ点滴静注60mg及び添付溶解液バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されている［【 組成・性状 】の項参照］。本剤全量に対し添付溶解液全量を使用して溶解することで、カバジタキセル濃度10mg/mLのプレミックス液（希釈の１段階目）を調製することができる。

3) 輸液と混和した後は速やかに使用すること。やむをえず保存する場合は、室温で８時間、冷蔵保存で48時間（いずれも点滴に要する１時間を含む）以内に使用すること。

4) 他剤との混注を行わないこと。

一般的名称	カバジタキセル　アセトン付加物
	〔2〕投与時 1)0.2又は0.22μmのインラインフィルターを通して投与すること。 2)輸液に混和後の投与液は、過飽和の状態である。結晶が析出している場合は使用しないこと。 3)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすおそれがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。 〔3〕その他 ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ及びポリウレタン製の輸液セットの使用は避けること。 9. その他の注意 (1)ラットにおける10サイクル反復投与毒性試験において、カバジタキセル10～20mg/kg投与群（AUCに基づく臨床曝露量の約６倍）で、軽微から軽度の水晶体嚢下の水晶体線維膨化及び変性が認められた。この変化は８週間の休薬後においても完全には回復しなかった。なお、５mg/kgの用量（AUCに基づく臨床曝露量の約2.5～３倍）では水晶体の病理組織学的所見はみられなかった[1]。 (2)カバジタキセルのヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験で、倍数体細胞数の増加がみられたが染色体の構造異常はみられなかった。また、*in vivo*ラット骨髄小核試験で0.5mg/kg以上の用量で有小核細胞の増加がみられた[2]。 (3)マウスにカバジタキセルを単回静脈内投与した試験において、脳のニューロン壊死あるいは空胞化、並びに網膜の軸索腫脹及び変性が認められた。マウスに１分間又は１時間かけて単回静脈内投与したときの中枢神経毒性に関する最小の無影響量は10mg/kg（動物の曝露量はAUCの比較で臨床曝露量の約７倍）であった[3]。
添付文書の作成年月	2018 年 10 月

表 1.7-3 同種同効品 2

一般的名称	アビラテロン酢酸エステル
販売名	ザイティガ錠 250mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	2014 年 7 月 4 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	フィルムコーティング錠 アビラテロン酢酸エステル 250mg 含有（1 錠中）
効能･効果	去勢抵抗性前立腺癌 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌 **※※〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
用法･用量	プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する。
用法･用量に関連する使用上の注意	**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** (1) 本剤は食事の影響によりC_{max}及びAUCが上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[「薬物動態」の項参照] (2) プレドニゾロンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。 (3) 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。

一般的名称	アビラテロン酢酸エステル

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT(GPT)、AST(GOT)値>施設正常値上限の5倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の3倍	検査値が投与前値若しくはALT(GPT)、AST(GOT)値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は750mgに減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくはALT(GPT)、AST(GOT)値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は500mgに減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。
ALT(GPT)、AST(GOT)値>施設正常値上限の20倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の10倍	投与を中止する。

(4) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

使用上の注意

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2) 重度の肝機能障害患者(Child-PughスコアC)[「薬物動態」の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者[本剤の17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase(CYP17)阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇により、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
2) 低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者[低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
3) 中等度の肝機能障害患者(Child-PughスコアB)[血漿中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

1) 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。
(1) 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。

一般的名称	アビラテロン酢酸エステル

(2) 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。

2) 劇症肝炎があらわれることがあり、また、ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、本剤投与中は定期的(特に投与初期は頻回)に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]

3) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

3. 相互作用

アビラテロンはCYP3A4の基質である。また、*in vitro*試験において、アビラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し、アビラテロンはCYP2C8、CYP2D6及びOATP1B1を阻害することが示されている。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6基質 デキストロメトルファン プロパフェノン フレカイニド ハロペリドール 等	CYP2D6により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン リファブチン フェノバルビタール等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるので、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

※※4. 副作用

<去勢抵抗性前立腺癌>

承認時までの国内第Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象症例95例中46例(48.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、AST(GOT)増加13例(13.7%)、ALT(GPT)増加12例(12.6%)、低カリウム血症8例(8.4%)、高脂血症7例(7.4%)、高血圧4例(4.2%)であった。

海外第Ⅲ相臨床試験における安全性評価対象症例1,333例中991例(74.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、疲労328例(24.6%)、ほてり202例(15.2%)、低カリウム血症188例(14.1%)、悪心179例(13.4%)、末梢性浮腫160例(12.0%)、高血圧125例(9.4%)、便秘108例(8.1%)、下痢101例(7.6%)、嘔吐92例(6.9%)、浮動性めまい81例(6.1%)、AST(GOT)増加69例(5.2%)、ALT(GPT)増加68例(5.1%)であった。(承認時)

一般的名称	アビラテロン酢酸エステル

＜内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌＞

国際共同第Ⅲ相試験における安全性評価対象例597例(日本人35例を含む)中336例(56.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、高血圧110例(18.4%)、低カリウム血症83例(13.9%)、ALT(GPT)増加70例(11.7%)、AST(GOT)増加60例(10.1%)、ほてり41例(6.9%)、末梢性浮腫25例(4.2%)であった。(効能追加承認時)

1) 重大な副作用

(1) 心障害：心不全(0.1%)等の重篤な心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害：劇症肝炎(頻度不明)[注]があらわれることがある。また、AST(GOT)増加(10.7%)、ALT(GPT)増加(11.8%)、ビリルビン上昇(1.4%)等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) 低カリウム血症(13.9%)：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合にはカリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

(4) 血小板減少(頻度不明)[注]：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(5) 横紋筋融解症(頻度不明)[注]：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※※2) その他の副作用

	5%以上	5%未満1%以上	1%未満	頻度不明[注]
感染症			尿路感染	
血液			リンパ球減少症、白血球減少	発熱性好中球減少症
内分泌				副腎不全
代謝・栄養	糖尿病	高脂血症	高アミラーゼ血症、脱水、低アルブミン血症	
電解質			高カリウム血症、高マグネシウム血症	

一般的名称	アビラテロン酢酸エステル

	5%以上	5%未満 1%以上	1%未満	頻度不明注)
精神神経系		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	
眼			眼精疲労、羞明	
循環器	高血圧		心房細動、頻脈、狭心症、徐脈、右脚ブロック、心室性頻脈	不整脈
呼吸器			胸膜炎	アレルギー性肺臓炎
消化器		便秘、消化不良、悪心	嘔吐、下痢、胃潰瘍、膵炎	
肝臓		LDH増加	Al-P増加	
筋骨格			骨折、骨粗鬆症	
腎臓・泌尿器			血尿	
生殖器			精巣上体炎	
全身	疲労	末梢性浮腫	浮腫、顔面浮腫、倦怠感	
その他	ほてり	体重増加	血中尿酸減少、高比重リポ蛋白増加、膵管内乳頭粘液性腫瘍	

注)頻度は国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験の集計結果による。国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験で認められておらず、国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 過量投与

過量投与により、低カリウム血症及びそれに伴う無力症、悪心、嘔吐等の症状が発現することがある。
本剤の特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は、本剤を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

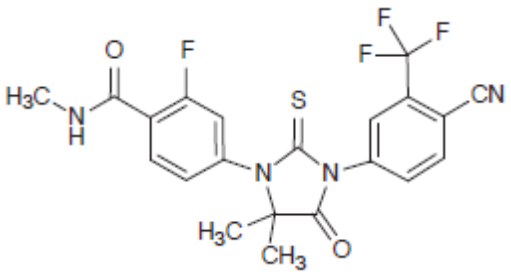
7. 適用上の注意

薬剤交付時

PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

一般的名称	アビラテロン酢酸エステル
	8. その他の注意 スピロノラクトン併用時に、PSAの上昇が認められた症例が報告されている。スピロノラクトンは、アンドロゲン受容体と結合しPSAを上昇させる可能性がある。
添付文書の作成年月	2018 年 2 月

表 1.7-4 同種同効品 3

一般的名称	エンザルタミド
販売名	イクスタンジカプセル 40mg
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日等	2014 年 3 月 24 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	軟カプセル剤 エンザルタミド 40mg 含有（1 カプセル中）
効能･効果	去勢抵抗性前立腺癌 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
用法･用量	通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。
用法･用量に関連する使用上の注意	**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
使用上の注意	**【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 **＊1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすおそれがある。］ (2)痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等）［痙攣発作を誘発するおそれがある。（「相互作用」の項参照）］

一般的名称	エンザルタミド

2. 重要な基本的注意

(1)本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

(2)痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用 [1)～5)]

本剤は主として薬物代謝酵素CYP2C8で代謝される。また、本剤はCYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6※、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）※及びP糖蛋白（P-gp）※に対して誘導作用を示し、P-gp※、乳癌耐性蛋白（BCRP）※、有機カチオントランスポーター1（OCT1）※及び有機アニオントランスポーター3（OAT3）※に対して阻害作用を示した（※：*in vitro* データ）。本剤の消失半減期は長いため（4.7～8.4日）、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認） 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物(*N*-脱メチル体)の合計のAUCinfは単独投与時と比べ2.17倍に上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力なCYP2C8阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力なCYP2C8阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤はCYP2C8を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。

一般的名称	エンザルタミド

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*	CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	リファンピシンと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 0.63 倍に低下した[6]。本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
	CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
	CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9 の基質である *S*-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワルファリン単独投与時と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
	CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール 等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールの AUCinf 及び Cmax はオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

4. 副作用

＜国内臨床試験＞

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された 47 例中 31 例（66.0%）に副作用が認められた。主な副作用は高血圧（14.9%）、便秘（14.9%）、疲労（12.8%）、食欲減退（12.8%）、体重減少（10.6%）及び心電図 QT 延長（10.6%）等であった。

（承認時：2014 年 3 月）

一般的名称	エンザルタミド

＜海外臨床試験＞
ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験で本剤を投与された800例中554例（69.3%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（21.5%）、悪心（20.1%）、ほてり（15.0%）、食欲減退（12.6%）及び無力症（10.0%）等であった。　（承認時：2014年3月）

＜国際共同臨床試験＞
化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された871例（日本人28例を含む）中566例（65.0%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（25.3%）、ほてり（13.4%）及び悪心（13.3%）等であった。
（効能・効果に関連する使用上の注意改訂時：2014年10月）

以下の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において本剤が投与された患者の集計に基づき記載した。

⑴重大な副作用

1）**痙攣発作**（0.2%）：痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**血小板減少**（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症	
心臓			心電図QT延長	
腎臓			頻尿	
耳			回転性めまい	
眼			流涙増加	
消化器	悪心、下痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、鼓腸	口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、倦怠感、体重増加	

一般的名称	エンザルタミド

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
肝臓				肝機能異常
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水	
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、四肢痛	筋骨格痛、筋痙縮、筋骨格硬直	
神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠	感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、下肢静止不能症候群、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘	
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚	
生殖系及び乳房		女性化乳房		
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血	
皮膚		皮膚乾燥、発疹、多汗症	そう痒症、寝汗、脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹	
血管	ほてり	高血圧、潮紅		
その他			転倒、脊椎圧迫骨折、骨折（病的骨折を除く）	

上記の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験の更新データ（各47例、850例）及び国際共同第Ⅲ相試験（871例）の集計に基づいている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

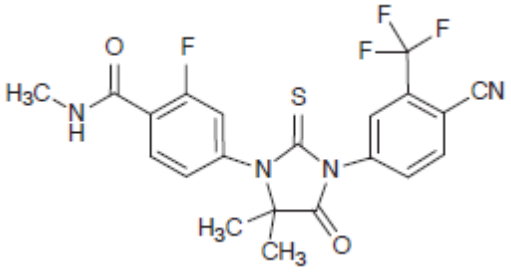
7. 過量投与

症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。

処置：本剤を体外に除去する方法は知られていない。

一般的名称	エンザルタミド
	8. 適用上の注意 **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
添付文書の作成年月	2018 年 1 月

表 1.7-5 同種同効品 4

一般的名称	エンザルタミド
販売名	イクスタンジ錠 40mg イクスタンジ錠 80mg
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日等	2018 年 2 月 23 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	フィルムコーティング錠 イクスタンジ錠 40mg：1 錠中にエンザルタミド 40mg を含有する。 イクスタンジ錠 80mg：1 錠中にエンザルタミド 80mg を含有する。
効能･効果	去勢抵抗性前立腺癌 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
用法･用量	通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。
用法･用量に関連する使用上の注意	**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
使用上の注意	**【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすおそれがある。］ (2)痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等）［痙攣発作を誘発するおそれがある。（「相互作用」の項参照）］

一般的名称	エンザルタミド

2. 重要な基本的注意

(1)本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

(2)痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用[1)~5)]

本剤は主として薬物代謝酵素CYP2C8で代謝される。また、本剤はCYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6*、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）*及びP糖蛋白（P-gp）*に対して誘導作用を示し、P-gp*、乳癌耐性蛋白（BCRP）*、有機カチオントランスポーター1（OCT1）*及び有機アニオントランスポーター3（OAT3）*に対して阻害作用を示した（※：*in vitro* データ）。本剤の消失半減期は長いため（4.7～8.4日）、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。

一般的名称	エンザルタミド

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認） 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。※※ 本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	リファンピシンと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 0.63 倍に低下した。※※ 本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。※※ 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9 の基質である *S*-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワルファリン単独投与時と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した。※※ 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール 等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールの AUCinf 及び Cmax はオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した。※※ 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

※※イクスタンジカプセルにおけるデータ

一般的名称	エンザルタミド
	4. 副作用 ＜国内臨床試験＞ 去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、イクスタンジカプセルが投与された47例中31例（66.0%）に副作用が認められた。主な副作用は高血圧（14.9%）、便秘（14.9%）、疲労（12.8%）、食欲減退（12.8%）、体重減少（10.6%）及び心電図QT延長（10.6%）等であった。 （イクスタンジカプセル承認時：2014年3月） ＜海外臨床試験＞ ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験でイクスタンジカプセルを投与された800例中554例（69.3%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（21.5%）、悪心（20.1%）、ほてり（15.0%）、食欲減退（12.6%）及び無力症（10.0%）等であった。 （イクスタンジカプセル承認時：2014年3月） ＜国際共同臨床試験＞ 化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験でイクスタンジカプセルを投与された871例（日本人28例を含む）中566例（65.0%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（25.3%）、ほてり（13.4%）及び悪心（13.3%）等であった。 （イクスタンジカプセル効能・効果に関連する使用上の注意改訂時：2014年10月） 以下の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験においてイクスタンジカプセルが投与された患者の集計に基づき記載した。 **(1)重大な副作用** 1)**痙攣発作**（0.2%）：痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)**血小板減少**（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

一般的名称	エンザルタミド

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症	
心臓			心電図QT延長	
腎臓			頻尿	
耳			回転性めまい	
眼			流涙増加	
消化器	悪心、下痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、鼓腸	口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、倦怠感、体重増加	
肝臓				肝機能異常
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水	
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、四肢痛	筋骨格痛、筋痙縮、筋骨格硬直	
神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠	感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、下肢静止不能症候群、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘	
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚	

一般的名称	エンザルタミド

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖系及び乳房		女性化乳房		
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血	
皮膚		皮膚乾燥、発疹、多汗症	そう痒症、寝汗、脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹	
血管	ほてり	高血圧、潮紅		
その他			転倒、脊椎圧迫骨折、骨折（病的骨折を除く）	

上記の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験の更新データ（各47例、850例）及び国際共同第Ⅲ相試験（871例）の集計に基づく、イクスタンジカプセルにおけるデータである。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

7. 過量投与

症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。

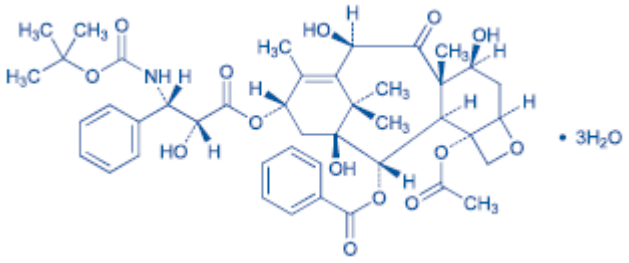
処置：本剤を体外に除去する方法は知られていない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

添付文書の作成年月	2018年10月

表 1.7-6 同種同効品 5

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ドセタキセル水和物</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>タキソテール点滴静注用 80mg
タキソテール点滴静注用 20mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>サノフィ株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日等</td><td>2008 年 8 月 29 日（前立腺癌に係る効能・効果追加）
再審査年月日：2008 年 2 月 26 日</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>毒薬，処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>剤型･含量</td><td>注射剤
タキソテール点滴静注用 80mg：日局ドセタキセル水和物 85.35mg 含有（1 バイアル中）
タキソテール点滴静注用 20mg：日局ドセタキセル水和物 21.34mg 含有（1 バイアル中）</td></tr>
<tr><td>効能･効果
用法･用量</td><td>
<table>
<tr><th>効能又は効果</th><th>用法及び用量</th></tr>
<tr><td>乳癌
非小細胞肺癌
胃癌
頭頸部癌</td><td>通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして60mg/㎡（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、１回最高用量は75mg/㎡とする。</td></tr>
<tr><td>卵巣癌</td><td>通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして70mg/㎡（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、１回最高用量は75mg/㎡とする。</td></tr>
<tr><td>食道癌
子宮体癌</td><td>通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして70mg/㎡（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。</td></tr>
<tr><td>前立腺癌</td><td>通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして75mg/㎡（体表面積）を１時間以上かけて３週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	ドセタキセル水和物
効能･効果 用法･用量 に関連する 使用上の注意	**〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉** (1)子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立されていない。 (2)前立腺癌では本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。 **〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉** (1)本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/㎣未満であれば、投与を延期すること。 (2)本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[「**2. 重要な基本的注意**」の項(1)、「**4. 副作用**」〈**国内臨床試験成績**〉の「**臨床検査値異常**」及び「**重大な副作用**」の項**1)**参照] (3)本剤の投与時には、通常、**添付溶解液全量**に溶解して10mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに250又は500mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液に混和し、１時間以上かけて点滴静注すること。[下記（**注射液の調製法**）及び「**9. 適用上の注意**」の項参照] **(注射液の調製法※4)** **本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されている**ので、必ず下記調製法①に従い注射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、調製法②の方法によること。 <table><tr><th rowspan="2">バイアル</th><th colspan="2">実充填量</th></tr><tr><th>80mg製剤</th><th>20mg製剤</th></tr><tr><td>タキソテール点滴静注用 （ドセタキセルとして）</td><td>2.36mL (94.4mg)</td><td>0.61mL (24.4mg)</td></tr><tr><td>添付溶解液 （日局エタノール）</td><td>7.33mL (933.8mg)</td><td>1.98mL (252.3mg)</td></tr></table> **調製法①** (1)タキソテール点滴静注用バイアルに、添付溶解液**全量（80mgバイアル：約７mL、20mgバイアル：約1.8mL）**を加えて**澄明で均一になるまで**ゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分

一般的名称	ドセタキセル水和物
	間放置する。**この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有**する。 (2)プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。 **調製法②** (1)タキソテール点滴静注用の**80mgバイアルには7mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液**を加え、液が**澄明で均一になるまで**激しく振り混ぜる。 ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。**この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有**する。 (2)プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。 ※4：詳しい調製法については、8頁の調製方法をご参照ください。
使用上の注意	【警　告】 本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少）、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。 (1)重篤な骨髄抑制のある患者 (2)感染症を合併している患者 (3)発熱を有し感染症の疑われる患者 治療の開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 本剤の使用にあたっては添付文書を熟読のこと。

一般的名称	ドセタキセル水和物

【 禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者［重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］
2. 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］
3. 発熱を有し感染症の疑われる患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］
4. 本剤又はポリソルベート80含有製剤[注)]に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［本剤はポリソルベート80を含有する。］
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。］

(2)間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状を増悪させるおそれがある。］

(3)肝障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「**10. その他の注意**」の項(2)及び【 **薬物動態** 】の項参照］

(4)腎障害のある患者［腎障害を増悪させるおそれがある。］

(5)浮腫のある患者［浮腫を増悪させるおそれがある。］

(6)妊娠する可能性のある患者［「**2. 重要な基本的注意**」の項(5)参照］

2. 重要な基本的注意

(1)重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。

1)投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

2)特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認する。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと（日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者（70mg/㎡）では他癌腫の患者（70mg/㎡）よりも感染症等の発現割合が高かった）。［「**4. 副作用**」の項参照］

(2)脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。

一般的名称	ドセタキセル水和物
	(3)本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第２回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後１時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数等）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等）が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。[「**4. 副作用**」の項(1)及び「**10. その他の注意**」の項(1)参照] (4)心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。（ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。） (5)動物実験（ラット）では、胚・胎児毒性（胚吸収・胎児死亡、発育遅延等）が認められ、催奇形性を示唆する所見も認められているので、以下の点に留意すること。 1)投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。 2)妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。 3)本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。 (6)動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巣毒性が認められているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

一般的名称	ドセタキセル水和物

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。[【 **薬物動態** 】の項参照]

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

4. 副作用

〈国内臨床試験成績〉

単独投与及びホルモン不応性転移性前立腺癌におけるプレドニゾロンとの併用による国内臨床試験において、治療関連死の疑われた症例が全投与症例1,072例中14例（1.3%）に認められた。これらはいずれも、本剤の投与によって白血球減少、好中球減少を認め、うち感染症が誘発され肺炎又は敗血症が死因となったものが８例、敗血症ショックと肝不全により死亡したものが１例、感染症と糖尿病の増悪により死亡したものが１例、感

一般的名称	ドセタキセル水和物

染症後にDICから多臓器不全に移行し死亡したものが1例、腎不全によるもの、DICの疑いがあり多臓器不全によるもの又は間質性肺炎が疑われたものが各1例であった。
なお、前立腺癌においては、安全性評価症例43例中、Grade 3以上の感染症が10例（23.3%）、間質性肺炎が2例（4.7%）と高い割合で認められた。
（承認時及び効能追加時）

副作用

副作用は、国内前・後期第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例990例で検討された。なお、副作用の内容及び頻度について、60mg/㎡と70mg/㎡の用量による大きな差異は認められなかった。

主たる副作用発現率

評価基準	固形がん判定基準※5				NCI-CTC※6			
用量	60mg/㎡※7		70mg/㎡※8		70mg/㎡※9		70mg/㎡(前立腺癌)※10	
副作用	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4
脱毛	77.5%（585）	16.7%（126）	71.8%（79）	23.6%（26）	93.9%（77）	－※11	88.4%（38）	－※11
食欲不振	59.9%（452）	10.9%（82）	50.9%（56）	9.1%（10）	72.0%（59）	18.3%（15）	65.1%（28）	2.3%（1）
全身倦怠感	53.8%（406）	8.7%（66）	53.6%（59）	10.0%（11）	81.7%（67）	11.0%（9）	53.5%（23）	0.0%（0）
悪心	47.8%（361）	6.9%（52）	48.2%（53）	9.1%（10）	51.2%（42）	4.9%（4）	32.6%（14）	0.0%（0）
嘔吐					25.6%（21）	3.7%（3）	11.6%（5）	0.0%（0）
発熱	46.0%（347）	0.9%（7）	45.5%（50）	0.0%（0）	28.0%（23）	0.0%（0）	7.0%（3）	0.0%（0）
下痢	22.8%（172）	2.9%（22）	20.9%（23）	0.0%（0）	48.8%（40）	7.3%（6）	30.2%（13）	0.0%（0）
感染症	2.0%（15）	0.8%（6）	0.0%（0）	0.0%（0）	23.2%（19）	11.0%（9）	72.1%（31）	23.3%（10）

※5：「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の「副作用の記載様式」による
※6：「National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）Version 2」による
※7：755例
※8：卵巣癌110例
※9：82例（食道癌49例＋子宮体癌33例）
※10：前立腺癌43例
※11：NCI-CTCではGrade 3-4の評価基準がない

臨床検査値異常

国内前・後期第Ⅱ相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70mg/㎡の用量では、60mg/㎡投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。

一般的名称	ドセタキセル水和物

主たる臨床検査値異常発現率

検査項目		60mg/㎡	70mg/㎡※12	70mg/㎡(前立腺癌)
白血球減少	全体	97.2%(733/754)	97.9%(188/192)	97.7% (42/43)
	2,000/㎣未満	65.3%(492/754)	81.8%(157/192)	81.4% (35/43)
	1,000/㎣未満	14.7%(111/754)	27.1% (52/192)	20.9% (9/43)
好中球減少	全体	95.2%(711/747)	98.4%(187/190)	95.3% (41/43)
	1,000/㎣未満	84.6%(632/747)	90.0%(171/190)	93.0% (40/43)
	500/㎣未満	60.6%(453/747)	73.7%(140/190)	74.4% (32/43)
ヘモグロビン減少	全体	50.9%(384/754)	78.1%(150/192)	76.7% (33/43)
	8.0g/dL未満	7.7% (58/754)	16.7% (32/192)	9.3% (4/43)
血小板減少	全体	11.7% (88/753)	13.0% (25/192)	9.3% (4/43)
	$50\times10^3/\mu L$未満	3.2% (24/753)	1.6% (3/192)	0.0% (0/43)
AST(GOT)上昇	全体	20.1%(151/752)	31.8% (61/192)	39.5% (17/43)
	501U以上	0.4% (3/752)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)
ALT(GPT)上昇	全体	20.2%(152/753)	26.6% (51/192)	46.5% (20/43)
	501U以上	0.3% (2/753)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)
BUN上昇	全体	4.1% (31/754)	10.4% (20/192)	－※13
	61mg/dL以上	0.7% (5/754)	0.5% (1/192)	－※13

※12：卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
※13：前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移（中央値）

用量	好中球数のNadir※14	Nadirまでの期間	Nadirから2,000/㎣以上に回復するまでの期間
60mg/㎡	527.5/㎣	9日	8日※16
70mg/㎡※15	412.0/㎣	8日	6日※17
70mg/㎡(前立腺癌)	594.0/㎣	9日	6日※18

※14：コース内最低値
※15：卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
※16：全1544コース中587コース（38.0%）でG-CSF製剤を使用
※17：全439コース中281コース（64.0%）でG-CSF製剤を使用
※18：全120コース中70コース（58.3%）でG-CSF製剤を使用

〈使用成績調査〉

使用成績調査における安全性評価症例3,281例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は3,093例（94.3%）に認められた。主な副作用は、食欲不振1,908例（58.2%）、脱毛1,859例（56.7%）、全身倦怠感1,629例（49.6%）、悪心1,592例（48.5%）、嘔吐1,587例（48.4%）等であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少2,634例（80.3%）、好中球減少2,423例（73.8%）、ヘモグロビン減少1,525例（46.5%）等であった。（再審査終了時）

一般的名称	ドセタキセル水和物
	〈海外臨床試験成績〉 海外で実施したホルモン不応性転移性前立腺癌に対するプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用による第Ⅲ相試験において、本剤75mg/㎡を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例（0.3%）であった。主な副作用は、脱毛216例（65.1%）、全身倦怠感142例（42.8%）、悪心118例（35.5%）等であった。Grade 3以上の発現率では全身倦怠感13例（3.9%）が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例（66.5%）、Al-P上昇204例（62.2%）、好中球減少134例（40.9%）、白血球減少132例（40.2%）等であった。Grade 3以上で主なものは、好中球減少105例（32.0%）、白血球減少79例（24.1%）、Al-P上昇38例（11.6%）等であった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時及び効能追加時までの前・後期第Ⅱ相臨床試験990例及び使用成績調査3,281例の集計に基づく。 **(1)重大な副作用** **1)骨髄抑制(頻度上記)**…汎血球減少、白血球減少、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）、ヘモグロビン減少、血小板減少等があらわれるので、血液検査を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。 **2)ショック症状(0.2%)・アナフィラキシー(0.2%)**…呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシーがあらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **3)黄疸、肝不全、肝機能障害(頻度不明)**…黄疸、肝不全、AST（GOT）・ALT（GPT）・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ****4)急性腎障害(0.1%未満)**…急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称	ドセタキセル水和物
	5) **間質性肺炎(0.6%)、肺線維症(0.1%未満)**…間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。[「**10. その他の注意**」の項(5)参照] また、放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある。[「**3. 相互作用**」の項参照] 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) **心不全(0.1%未満)**…心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7) **播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.2%)**…播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) **腸管穿孔(0.1%未満)、胃腸出血(0.4%)、虚血性大腸炎(頻度不明)、大腸炎(0.1%未満)**…腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9) **イレウス(0.2%)**…イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) **急性呼吸促迫症候群(0.1%未満)**…急性呼吸促迫症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11) **急性膵炎(頻度不明)**…急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 12) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明)、多形紅斑(0.1%未満)**…皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称	ドセタキセル水和物
	13) 心タンポナーデ（頻度不明）、肺水腫（0.1%未満）、浮腫・体液貯留（0.7%[注)]）…心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。[「**10. その他の注意**」の項(1)参照] **14) 心筋梗塞（0.1%未満）、静脈血栓塞栓症（頻度不明）**…心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。 **15) 感染症（2.5%[注)]）**…敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。[「**2. 重要な基本的注意**」の項(1)参照] **16) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**…抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 17) その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall現象が報告されている。 注）臨床試験で認められたGrade 3 以上の副作用から頻度を算出した。 **＊(2)その他の副作用** 以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬・中止など適切な処置を行うこと。

一般的名称	ドセタキセル水和物

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐[注1]、下痢、口内炎	便潜血、腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥、胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり	
過敏症			アレルギー、発赤、そう痒感、潮紅	
皮　膚	脱毛[注1]		皮疹、色素沈着、爪疾患（爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等）、皮膚剥離、手足症候群	皮膚エリテマトーデス、強皮症様変化
精神・神経系		しびれ感	眩暈、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、不眠、傾眠	
眼			霧視、視力異常、視覚障害（閃光、光のちらつき、暗点）、流涙、結膜炎	涙道閉塞、黄斑浮腫
神経・筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低下・脱力感[注1]、背部痛、症撃	
肝　臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・LDH上昇	γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇	

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
腎　臓			蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN上昇、クレアチニン上昇、尿瘤、血尿、乏尿、頻尿	
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈	
呼吸器			呼吸困難、間質炎、咳嗽、血痰	
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン異常	A/G比・CK(CPK)異常、静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり、脱水	

注1）臨床試験で認められた副作用から頻度を算出した。
注2）「10. その他の注意」の項参照

一般的名称	ドセタキセル水和物
	5. 高齢者への投与 副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。[一般に高齢者では生理機能が低下している。] **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1)妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。[動物実験（ラット）で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。] (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。] **7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] **8. 過量投与** 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、患者を特別な設備下で管理し、バイタルサイン等を十分に監視すること。 **9. 適用上の注意** (1)調製時 1)溶解後は速やかに輸液（生理食塩液又は５％ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。 2)他剤との混注を行わないこと。 3)本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。 (2)投与時 1)必ず１時間以上かけて点滴静脈内投与すること。皮下、筋肉内には投与しないこと。 **2)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。**

一般的名称	ドセタキセル水和物
	10. その他の注意 **(1)外国における前投与：** 本剤の１回最大投与量を100mg/㎡としている欧米においては、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン（16mg/日、８mg１日２回）等を、本剤の投与前日から３日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。 また、浮腫に関しては以下のような報告がある。 ・本剤100mg/㎡を３週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9mg/㎡以上、受けない患者では489.7mg/㎡以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。 ・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、３kg以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

一般的名称	ドセタキセル水和物
	(2)**外国での肝機能異常患者への投与**： 外国において、本剤100mg/㎡を３週間間隔で点滴静脈内投与したところ、血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の2.5倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の1.5倍以上）患者、又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade４の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。 (3)本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。 (4)変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。 (5)国内での非小細胞肺癌に対する35mg/㎡の週１回投与法（１日１回35mg/㎡、１、８、15日目投与、４週毎に繰り返し）による第Ⅱ相臨床試験において、間質性肺炎が48例中６例に認められた。（承認外用法・用量） ＊(6)乳癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者で観察期間終了時点においても脱毛が継続していた症例が報告されている（3.9% (29/744)、観察期間中央値：96ヵ月）[1]。
添付文書の作成年月	2018 年 3 月

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
874291

前立腺癌治療剤

規制区分
処方箋医薬品*

アーリーダ®錠 60mg

ERLEADA® Tablets
アパルタミド錠
＊注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アーリーダ錠 60mg			
成分・含量（1 錠中）	アパルタミド 60mg 含有			
添加物	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄			
色・剤形	淡黄緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）
	16.8	8.7	6.0	0.721
識別番号	AR60			

【効能・効果】
遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

《効能・効果に関連する使用上の注意》
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】
通常、成人にはアパルタミドとして 1 日 1 回 240mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1) 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	240 mg
1 段階減量	180 mg
2 段階減量	120 mg

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注]	処置
痙攣発作	—	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。 ・初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。 ・再発後に回復し再開する場合、1 段階減量し投与する。

注）Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

2) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすおそれがある。］
2）痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等）［痙攣発作を誘発するおそれがある。］
3）重度の肝機能障害のある患者［本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者での使用経験はなく安全性は確立していない。］

2. 重要な基本的注意
1）本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
2）痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
3）心房細動、心不全、心筋梗塞等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図、心エコー等）を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用
本剤は主に CYP2C8、CYP3A 及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。また、本剤は、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P 糖蛋白（P-gp）、Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）及び有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）を誘導する。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 阻害剤 クロピドグレル等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP2C8 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP2C8 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、ダルナビル、フェロジピン、シンバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の CYP3A 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール、ジアゼパム、ランソプラゾール等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン、フェニトイン、セレコキシブ等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。

P-gp の基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ダビガトラン、ジゴキシン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤の P-gp 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
BCRP 及び OATP1B1 の基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤の BCRP 及び OATP1B1 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された安全性評価対象例 803 例（日本人 34 例を含む）中 565 例（70.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 181 例（22.5%）、皮疹 123 例（15.3%）、甲状腺機能低下症 38 例（4.7%）、そう痒症 33 例（4.1%）、体重減少 27 例（3.4%）であった。(承認時)

1）重大な副作用

（1）痙攣発作（0.1%）: 痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）心臓障害: 心房細動（0.2%）、心不全（0.4%）、心筋梗塞（0.2%）等の心臓障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

（3）重度の皮膚障害：多形紅斑（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

	5%以上	5%未満
内分泌障害		甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症
皮膚および皮下組織障害	皮疹（15.3%）	そう痒症、脱毛症
神経系障害	味覚異常	
血管障害	ほてり	高血圧
胃腸障害	悪心、下痢	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（22.5%）、無力症	体重減少
傷害、中毒および処置合併症		転倒、骨折

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

8. その他の注意

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、生殖器の萎縮、変性、無精子又は精子減少が認められている。また、ラットを用いた受胎能試験において、副生殖器（凝固腺、精嚢、前立腺）の小型化、精巣上体の重量減少、精子数の減少、精子運動性の低下、交尾率及び受胎率の低下が認められている。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

1）単回投与

健康成人に本剤 60 注) ～240mg を単回経口投与したとき、アパルタミド及び活性代謝物（*N*-脱メチル体）の C_{max} 及び AUC_{inf} は、概ね用量に比例して増加した [1]。

健康成人に本剤を単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ

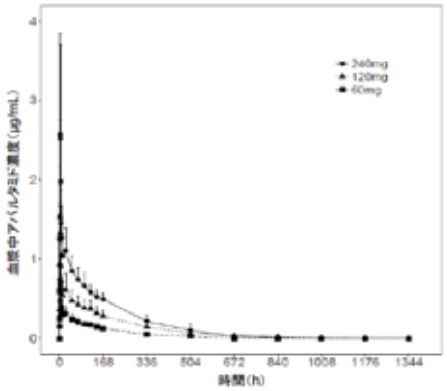
用量（mg）	例数	T_{max} *1（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg·h/mL）	$T_{1/2}$（h）
60 注)	6	2.50（1.50，4.00）	0.870±0.192	63.9±13.1	138±62.0
120 注)	6	1.75（1.00，3.00）	1.73±0.285	147±36.7	169±54.0
240	6	3.50（2.00，5.00）	3.12±0.745	227 *2±26.6	130 *2±36.9

算術平均±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=5

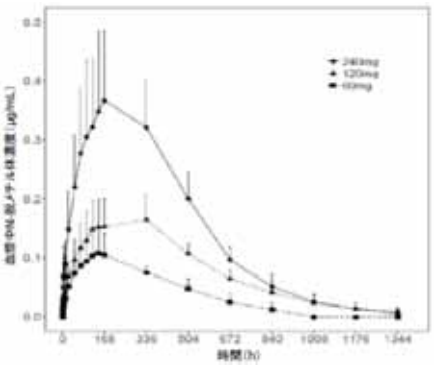
健康成人に本剤を単回経口投与したときの *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ

用量（mg）	例数	T_{max} *1（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg·h/mL）	$T_{1/2}$（h）
60 注)	6	156（120，336）	0.112±0.0396	52.3±8.81	169±70.2
120 注)	6	324（144，504）	0.175±0.0481	105±5.67	220±77.3
240	6	156（120，336）	0.385±0.102	206 *2±34.9	167 *2±32.4

算術平均±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=5



健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中アパルタミド濃度推移（平均値+標準偏差）



健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中 *N*-脱メチル体濃度推移（平均値+標準偏差）

注) 承認用法・用量は通常、成人にはアパルタミドとして 1 日 1 回 240mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

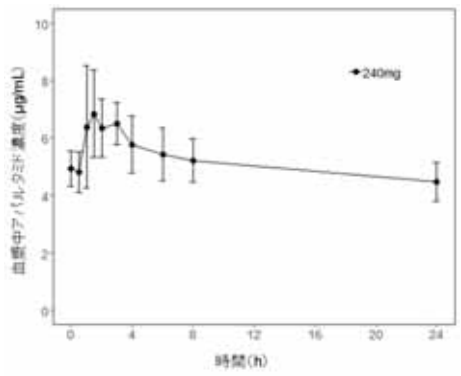
2）反復投与

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者にアパルタミド 240mg/日を反復経口投与したとき、血漿中アパルタミド濃度はおよそ 4 週間で定常状態に到達し、AUC に基づく平均累積率は 3.55 倍であった。定常状態におけるアパルタミドの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す [2]。

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 240mg/日を反復経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ（Cycle1 Day22）

用量（mg）	例数	T_{max} *1（h）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）
240	6	1.44（0.950，4.00）	7.57±1.19	122±17.5

算術平均±標準偏差、*1：中央値（範囲）



転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 240mg/日を反復経口投与したときの血漿中アパルタミド濃度推移（Cycle1 Day22）（平均値±標準偏差）

3）絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人 6 例にアパルタミド 240mg を単回経口投与したときの吸収率は高く、絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった [3]。（外国人成績）

4）食事の影響

健康成人を対象とした試験において（解析対象集団：食後投与群 15 例+絶食時投与群 15 例）本剤 240mg を食後（高脂肪食）に単回経口投与したとき、絶食時と比較して、アパルタミドの T_{max} は約 2 時間延長し、C_{max} は 16%減少した [4]。アパルタミドの AUC に意義のある影響は認められなかった。（外国人成績）

2. 分布

アパルタミドは主に血清アルブミンに結合する。ヒトにおける血漿中蛋白結合率は 96%であり、濃度依存性は認められなかった [5]。

3. 代謝

アパルタミドは主に CYP2C8、CYP3A 及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。なお、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミドの代謝における CYP2C8 及び CYP3A の寄与率はそれぞれ、58%及び 13%（単回投与）並びに 40%及び 37%（定常状態）と推定された [6]。

健康成人 6 例に ^{14}C-標識体を含むアパルタミド 240mg を単回経口投与したとき、投与 71 日後までの血漿中において、主に未変化体及び *N*-脱メチル体が検出された（血漿中の総放射能 AUC のそれぞれ 42%及び 41%）[3]。（外国人成績）

4. 排泄

健康成人 6 例に ^{14}C-標識体を含むアパルタミド 240mg を単回経口投与したとき、投与 71 日後までの尿中及び糞中に、投与量のそれぞれ 65%及び 24%が排泄された [3]。また、未変化体の尿中排泄率は 1.2%であった [3]。（外国人成績）

5. 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者各 8 例に本剤 240mg を単回経口投与したときのアパルタミド及び *N*-脱メチル体の血漿中曝露量は、肝機能正常被験者（8 例）と同様であった [7]。（外国人成績）

6. 薬物相互作用

1）*In vitro* 試験成績

アパルタミド及び *N*-脱メチル体は *in vitro* で P 糖蛋白（P-gp）の基質である [8]。

アパルタミド及び *N*-脱メチル体は CYP2B6 及び CYP3A を誘導し、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A を阻害することが示されている [9~11]。また、P-gp、BCRP、有機カチオントランスポーター2（OCT2）、有機アニオントランスポーター3（OAT3）及び多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）を阻害する [8、12]。

2）臨床成績

(1) ゲムフィブロジル（CYP2C8 阻害剤）

健康成人を対象とした試験において（解析対象集団：併用群 15 例＋非併用群 15 例）、アパルタミド（240mg 単回投与）とゲムフィブロジル[注 1)]（600 mg 1 日 2 回投与）との併用により、アパルタミドの C_{max} は 21%減少し、AUC は 68%増加した [13]。（外国人成績）

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド（240mg 1 日 1 回投与）とゲムフィブロジル[注 1)]（600 mg 1 日 2 回投与）との併用により、アパルタミドの定常状態における C_{max} 及び AUC はそれぞれ 32%及び 44%増加すると推定された [6]。

注 1）国内未承認

(2) イトラコナゾール、ケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）

健康成人を対象とした試験において（解析対象集団：併用群 15 例＋非併用群 15 例）、アパルタミド（240mg 単回投与）とイトラコナゾール（200mg 1 日 1 回投与）との併用により、アパルタミドの C_{max} は 22%減少した。AUC には影響は認められなかった [13]。（外国人成績）

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド（240mg 1 日 1 回投与）とケトコナゾール[注 2)] との併用により、アパルタミドの定常状態における C_{max} 及び AUC はそれぞれ 38%及び 51%増加すると推定された [6]。

注 2）経口薬は国内未承認

(3) リファンピシン（CYP3A 及び CYP2C8 誘導剤）

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド（240mg 1 日 1 回投与）とリファンピシン（600mg 1 日 1 回投与）との併用により、アパルタミドの定常状態における C_{max} 及び AUC は、それぞれ 25%及び 34%減少すると推定された [6]。

(4) ミダゾラム（CYP3A の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団 21 例）、本剤（240mg 1 日 1 回投与、定常状態）とミダゾラム（2mg 単回投与）との併用により、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 77%及び 92%減少した [14]。（外国人成績）

(5) オメプラゾール（CYP2C19 の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団 20 例）、本剤（240mg 1 日 1 回投与、定常状態）とオメプラゾール（40mg 単回投与）との併用により、オメプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 67%及び 85%減少した [14]。（外国人成績）

(6) ワルファリン（CYP2C9 の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団 21 例）、本剤（240mg 1 日 1 回投与、定常状態）とワルファリン（10mg 単回投与）との併用により、S-ワルファリンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 16%及び 46%減少した [14]。（外国人成績）

(7) ピオグリタゾン（CYP2C8 の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団 20 例）、本剤（240mg 1 日 1 回投与、定常状態）の併用は、ピオグリタゾン（15mg 単回投与）の C_{max} 及び AUC に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった [14]。（外国人成績）

(8) フェキソフェナジン（P-gp の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団 21 例）、本剤（240mg 1 日 1 回投与、定常状態）とフェキソフェナジン（30mg 単回投与）との併用により、フェキソフェナジンの AUC が 30%減少した。C_{max} に臨床的意義のある影響は認められなかった [14]。（外国人成績）

(9) ロスバスタチン（BCRP/OATP1B1 の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団 20 例）、本剤（240mg 1 日 1 回投与、定常状態）とロスバスタチン（10mg 単回投与）との併用により、ロスバスタチンの AUC が 41%減少した。C_{max} に臨床的意義のある影響は認められなかった [14]。（外国人成績）

【臨床成績】

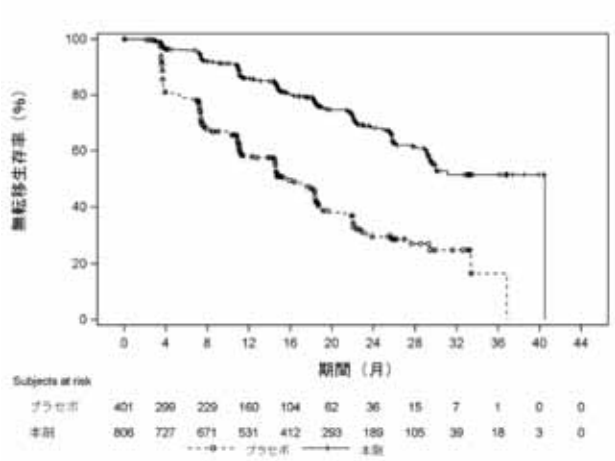
国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験）

前立腺特異抗原（PSA）倍加時間が 10 ヵ月以下[注 1)] の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌[注 2)] 患者を対象に、アンドロゲン除去療法（ADT）の併用下で、本剤とプラセボを比較することを目的とした二重盲検ランダム化試験が実施された（有効性解析対象例 1207 例、日本人 55 例）。本剤群では本剤 240mg を 1 日 1 回連日経口投与した。主要評価項目は無転移生存期間（MFS）と設定された。MFS の最終解析（解析イベント数 419）の結果、中央値は、本剤群 40.51 ヵ月、プラセボ群 15.70 ヵ月で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比：0.297、95%信頼区間：0.244～0.362、層別 log-rank 検定：$p<0.0001$）。[15]

注 1) ADT が行われている間に PSA 値を少なくとも 3 回測定することとされ、PSA 値の倍加時間が 10 カ月以下と算出された患者が組み入れられた。

注 2) ①血清テストステロン値が 50 ng/dL 未満、②PSA 値が 2.0 ng/mL 超、及び③1 週間以上の測定間隔で PSA 値の上昇

が 3 回認められた去勢抵抗性前立腺癌患者が組み入れられた。なお、腸骨分岐部下の 2 cm 未満の骨盤内リンパ節転移を有する患者は組入れ可能とされた。



MFS の Kaplan-Meier 曲線［ARN-509-003 試験 有効性解析対象例］

【薬効薬理】

1. 作用機序

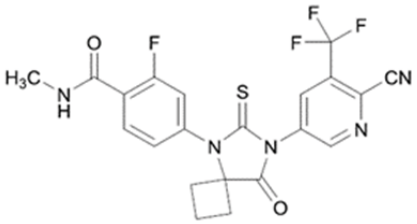
アパルタミドは、アンドロゲンのアンドロゲン受容体（AR）のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、AR の核内移行を阻害し、AR の転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[16)]。

2. 抗腫瘍効果

アパルタミドは、*in vitro* 試験において、ヒト前立腺癌由来 VCaP 細胞株の増殖を抑制した。また、*in vivo* 試験において、AR を発現させたヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株を皮下移植した去勢重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した[16)~19)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アパルタミド（JAN）Apalutamide（JAN）
化学名：4-{7-[6-Cyano-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl}-2-fluoro-*N*-methylbenzamide
分子式：$C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$
分子量：477.43
化学構造式：



性　状：白色～淡黄色の粉末
溶解性：アセトニトリルに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない
融　点：約 194～196°C
分配係数：Log P = 2.89（1-オクタノール/pH 7.0 リン酸塩緩衝液）

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。
服用直前まで PTP シートから取り出さないこと。

【包装】

56 錠（28 錠×2）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) アパルタミドの健康成人に対する臨床成績（社内資料 PCR1021）
2) アパルタミドの転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に対する臨床成績（社内資料 PCR1008）
3）アパルタミドの健康成人に対する臨床成績（社内資料 ARN-509-006）
4) アパルタミドの健康成人に対する臨床成績（社内資料 PCR1011）
5）アパルタミドの血漿蛋白結合率に関する検討（社内資料 FK10658）
6）アパルタミドの生理学的薬物動態モデルシミュレーション（社内資料 FK10644）
7）アパルタミドの肝機能障害患者に対する臨床成績（社内資料 PCR1018）
8) アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験（社内資料 FK10661）
9) アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験（社内資料 FK10651）
10) アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験（社内資料 FK10660）
11) アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験（社内資料 301091248）
12) アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験（社内資料 FK11028）
13）アパルタミドの健康成人を対象とした薬物相互作用試験（社内資料 PCR1012）
14）アパルタミドの去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした薬物相互作用試験（社内資料 PCR1020）
15）Smith MR., et al.: N Engl J Med., 2018 Feb 8. (doi: 10.1056/NEJMoa1715546).
16）Clegg NJ., et al.: Cancer Res., **72**, 1494, 2012
17）アパルタミドの抗腫瘍効果（社内資料 DR-10-001-PHARM）
18）アパルタミドの抗腫瘍効果（社内資料 DR-10-002- PHARM）
19）アパルタミドの抗腫瘍効果（社内資料 DR-11-004- PHARM）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
FAX　0120-275-831
受付時間　9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-6-2

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 3

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

去勢抵抗性前立腺癌

(2) 設定根拠

JNJ-56021927（アパルタミド，以下，本薬）の効能・効果（案）は，非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）患者を対象とした日本を含む国際共同第 III 相試験である ARN-509-003 試験の結果に基づき設定した。

ARN-509-003 試験は，前立腺特異抗原倍加時間（PSADT）が 10 カ月以下のハイリスク NM-CRPC 患者を対象とした，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，国際共同第 III 相試験である。主要評価項目は無転移生存期間（MFS），副次評価項目は転移までの期間（TTM），無増悪生存期間（PFS），臨床症状が悪化するまでの期間，全生存期間（OS）及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間とした。MFS において，プラセボ群に比べて本薬群で統計学的に有意な延長が認められ（層別 HR=0.280，95%CI：0.227-0.346，層別 log-rank 検定：p<0.0001），遠隔転移又は死亡のリスクはプラセボ群に比べて本薬群で 72%低下した。MFS の中央値は，本薬群で 40.51 カ月，プラセボ群で 16.20 カ月であった。また，すべての部分集団で一貫してプラセボ群に比べて本薬群で MFS の延長が示され，日本人集団でも全体集団と同様の結果が得られた。すべての副次評価項目でプラセボ群に比べて本薬群で良好な結果が得られ，TTM，PFS 及び臨床症状が悪化するまでの期間においてプラセボ群に比べて本薬群で有意な延長が認められ，日本人集団でも全体集団と同様の結果が得られた。また，本薬の忍容性及び安全性に大きな問題は認められず，本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示された。注目すべき有害事象の「皮疹」を除き，日本人集団と全体集団の安全性プロファイルと顕著な差異は認められなかった。「皮疹」の発現割合は日本人集団で高かったものの，多くは Grade 1 又は 2 であり，抗ヒスタミン薬又は局所性ステロイドによる処置，若しくは本薬の休薬又は減量により管理可能であった。

以上より，本薬の申請効能・効果を「去勢抵抗性前立腺癌」と設定し，遠隔転移を有する患者については本薬の安全性及び有効性が確立していない旨を「効能・効果に関連する使用上の注意（案）」に記載した。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の効能・効果を「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」と設定することとした。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常、成人にはアパルタミドとして 1 日 1 回 240mg を経口投与する。

(2) 設定根拠

本薬の用法・用量（案）は，去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象とした海外第 I/II 相試験である ARN-509-001 試験の結果及び国際共同第 III 相試験の ARN-509-003 試験の結果に基づき設定した。

ARN-509-001 試験は，CRPC 患者を対象とした非ランダム化，非盲検第 I/II 相試験である。第 I 相パートでは本薬 30～480 mg/日を，第 II 相パートでは本薬 240 mg/日を経口投与した。いずれの被験者もアンドロゲン除去療法（外科的又は内科的去勢）が併用された。第 I 相パートでは転移性 CRPC（mCRPC）患者を対象に本薬 30～480 mg/日の反復経口投与における良好な忍容性が確認された。更に，16β-[^{18}F]フルオロ-5α ジヒドロテストステロンポジトロン放出断層撮影法/コンピューター断層撮影法（FDHT-PET/CT）を用いたアンドロゲン受容体（AR）結合評価の結果から，本薬 120 mg/日で AR 結合はプラトーに達したが，血漿中アパルタミドの平均トラフ濃度は CRPC マウス異種移植モデルにおける至適生物学的用量（腫瘍退縮効果が最大となる用量）で観測された濃度範囲の下限に位置していた。一方，本薬 240 mg/日の血漿中アパルタミドの平均トラフ濃度は，CRPC マウス異種移植モデルにおける至適生物学的用量で観測された濃度の範囲内であった。これらの結果から，第 II 相パートの Cohort 1 では未治療の NM-CRPC 患者を対象とし，本薬 240 mg/日を経口投与したところ，12 週時の PSA 奏効率は 89%（42/47 例）であった。

上述した結果を踏まえ，ARN-509-003 試験では，本薬群で本薬 240 mg/日を，プラセボ群で本薬のプラセボを経口投与し，いずれの群でもアンドロゲン除去療法を併用した。1.8.1.1(2)項に示したとおり，主要評価項目の MFS において，プラセボ群に比べて本薬群で統計学的に有意な延長が認められ，すべての副次評価項目でプラセボ群に比べて本薬群で良好な結果が得られた。日本人集団でも，主要評価項目及びすべての副次評価項目において，全体集団と同様の結果が得られた。また，全体集団及び日本人集団において，本薬の忍容性及び安全性に大きな問題は認められず，本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示された。

母集団薬物動態解析において，民族が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果，明らかな影響は認められなかった。日本人におけるアパルタミド及び活性代謝物 N-desmethyl apalutamide の曝露量パラメータは外国人に比較して高値を示す傾向が認められたが，その程度は小さく，意味のある差異ではないと考えられた。

以上より，本薬の申請用法・用量を「通常、成人にはアパルタミドとして 1 日 1 回 240mg を経口投与する。」とした。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の用法・用量を「通常、成人にはアパルタミドとして 1 日 1 回 240mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することとした。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>《効能・効果に関連する使用上の注意》
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</td><td>本剤の臨床的位置づけを明確にし，治療法の選択に際して十分な検討がなされるように設定した。</td></tr>
<tr><td>《用法・用量に関連する使用上の注意》
1）副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。
減量して投与を継続する場合の投与量
<table>
<tr><th>減量レベル</th><th>投与量</th></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>240 mg</td></tr>
<tr><td>1 段階減量</td><td>180 mg</td></tr>
<tr><td>2 段階減量</td><td>120 mg</td></tr>
</table>
副作用発現時の用量調節基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度注)</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>痙攣発作</td><td>—</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>上記以外の副作用</td><td>Grade3 又は 4 の場合</td><td>本剤の投与を Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。
・初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。
・再発後に回復し再開する場合、1 段階減量し投与する。</td></tr>
</table>
注）Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

2）外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。</td><td>1）本剤の投与により Grade 3 の副作用が認められる可能性があるため，処置について，臨床試験に基づき設定した。
2）外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していないため設定した。</td></tr>
<tr><td>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>安全性に関する一般的注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすおそれがある。］
2）痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等）［痙攣発作を誘発するおそれがある。］
3）重度の肝機能障害のある患者［本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者で</td><td>1），2）本剤の投与により痙攣発作が発現する可能性があるため，類薬の記載を参考に設定した。
3）本剤は主として肝臓で代謝され，重度の肝機能障害患者での使用経験はなく安全性は確立していないことから設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>の使用経験はなく安全性は確立していない。］</td><td></td></tr>
<tr><td>2. 重要な基本的注意
1）本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
2）痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
3）心房細動、心不全、心筋梗塞等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図、心エコー等）を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）</td><td>1）本剤の投与により痙攣発作が認められているため，CCDS に基づき設定した。
2）本剤は前立腺癌に対する内分泌療法剤であるため，一般的な注意事項として類薬の記載を参考に設定した。
3）本剤との因果関係は明確ではないものの，心房細動，心不全，心筋梗塞等の心臓障害が報告されていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
本剤は主に CYP2C8、CYP3A 及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。また、本剤は、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P 糖蛋白（P-gp）、Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）及び有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）を誘導する。

併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP2C8 阻害剤
クロピドグレル等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP2C8 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>これらの薬剤の CYP2C8 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>本剤の薬物動態データ及び CCDS に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、ダルナビル、フェロジピン、シンバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の CYP3A 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。	
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール、ジアゼパム、ランソプラゾール等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。	
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン、フェニトイン、セレコキシブ等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。	
P-gp の基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ダビガトラン、ジゴキシン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の P-gp 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。	
BCRP 及び OATP1B1 の基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の BCRP 及び OATP1B1 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。	
4. 副作用 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された安全性評価対象例 803 例（日本人 34 例を含む）中 565 例（70.4%）に副作用（臨床検査値異常			本剤の CCDS 及び非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験における副作用発現状況に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 181 例（22.5%）、皮疹 123 例（15.3%）、甲状腺機能低下症 38 例（4.7%）、そう痒症 33 例（4.1%）、体重減少 27 例（3.4%）であった。（承認時）

1）重大な副作用
（1）痙攣発作（0.1%）：痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
（2）心臓障害：心房細動（0.2%）、心不全（0.4%）、心筋梗塞（0.2%）等の心臓障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
（3）重度の皮膚障害：多形紅斑（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>甲状腺機能低下症</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>食欲減退</td><td>高コレステロール血症、高トリグリセリド血症</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>皮疹（15.3%）</td><td>そう痒症、脱毛症</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>味覚異常</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>ほてり</td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>関節痛</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労（22.5%）、無力症</td><td>体重減少</td></tr>
<tr><td>傷害、中毒および処置合併症</td><td></td><td>転倒、骨折</td></tr>
</table>
</td><td>1），2）
副作用の頻度は，非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験の安全性評価対象例 803 例（日本人 34 例を含む）の解析結果から算出した。
1）（2）本剤との因果関係は明確ではないものの，心房細動，心不全，心筋梗塞等の心臓障害が報告されていることから設定した。
1）（3）本剤との因果関係は明確ではないものの，多形紅斑等の重度の皮膚障害が報告されていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。</td><td>高齢者における一般的な注意喚起として設定した。</td></tr>
<tr><td>6. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</td><td>18 歳未満の患者に投与した経験はないため，本剤の CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>7. 適用上の注意
薬剤交付時
PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食</td><td>平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	
8. その他の注意 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、生殖器の萎縮、変性、無精子又は精子減少が認められている。また、ラットを用いた受胎能試験において、副生殖器（凝固腺、精嚢、前立腺）の小型化、精巣上体の重量減少、精子数の減少、精子運動性の低下、交尾率及び受胎率の低下が認められている。	ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験及びラットにおける受胎能試験において男性の受胎能に影響を及ぼす所見が認められているため，本剤の CCDS に基づき設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

アパルタミドは，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長（平成 28 年 12 月 9 日付薬生審査発 1209 第 1 号）により，「INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称」に公示された。

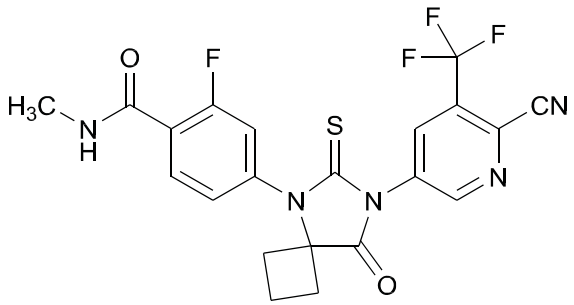
JAN：
（日本名）アパルタミド
（英名）Apalutamide

化学名：
（日本名）
4-{7-[6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル}-2-フルオロ-*N*-メチルベンズアミド
（英名）
4-{7-[6-Cyano-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl}-2-fluoro-*N*-methylbenzamide

1.9.2 INN

apalutamide
（r-INN List 75, WHO Drug Information, Vol.30, No. 1, 2016 に収載）

1.9.3 構造式



薬生薬審発１２０９第１号
平成２８年１２月９日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

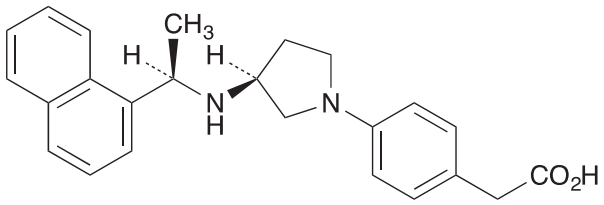
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　27-5-B10

JAN（日本名）：エボカルセト

JAN（英　名）：Evocalcet



$C_{24}H_{26}N_2O_2$

2-{4-[(3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル]アミノ}ピロリジン-1-イル]フェニル}酢酸

2-{4-[(3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]amino}pyrrolidin-1-yl]phenyl}acetic acid

登録番号　28-1-B6

JAN（日本名）：カルボキシマルトース第二鉄

JAN（英　名）：Ferric Carboxymaltose

$Fe_w([C_6H_{10}O_5]_aC_6H_{11}O_7)_x(OH)_yO_z \cdot nH_2O$

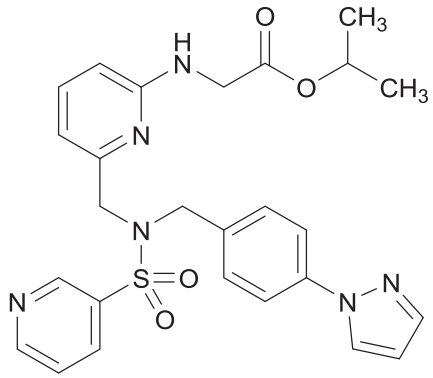
水和された酸化第二鉄とポリ[D-グルコピラノシル(1→4)]-D-グルコン酸との複合体

Poly[D-glucopyranosyl(1→4)]-D-gluconic acid complex of hydrated iron(III) oxide

登録番号　28-1-B9

JAN（日本名）：オミデネパグ　イソプロピル

JAN（英　名）：Omidenepag Isopropyl



$C_{26}H_{28}N_6O_4S$

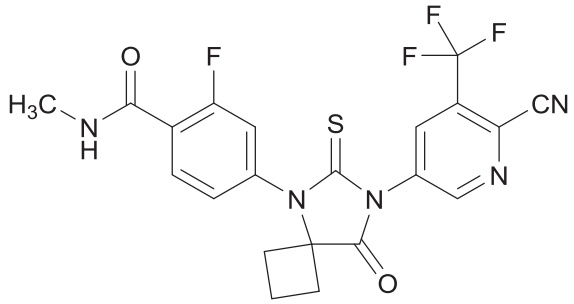
2-{[6-({*N*-[4-(1*H*-ピラゾール-1-イル)ベンジル]ピリジン-3-スルホンアミド}メチル)ピリジン-2-イル]アミノ}酢酸 1-メチルエチル

1-Methylethyl 2-{[6-({*N*-[4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl]pyridine-3-sulfonamido}methyl)pyridin-2-yl]amino}acetate

登録番号　28-2-B3

JAN（日本名）：アパルタミド

JAN（英　名）：Apalutamide



$C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$

4-{7-[6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル}-2-フルオロ-*N*-メチルベンズアミド

4-{7-[6-Cyano-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl}-2-fluoro-*N*-methylbenzamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 75

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 75

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 75

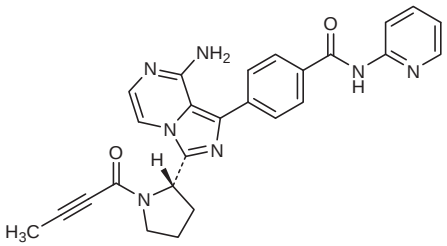
De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

acalabrutinibum

acalabrutinib	4-{8-amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*a*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide
acalabrutinib	4-{8-amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*a*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide
acalabrutinib	4-{8-amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il]imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il}-*N*-(piridin-2-il)benzamida

$C_{26}H_{23}N_7O_2$



afasevikumabum #

afasevikumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukin 17A, IL-17A) and *Homo sapiens* IL17F (interleukin 17F, IL-17F)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (96.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (124-221), hinge (222-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ4*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimer (232-232'':235-235'')-bisdisulfide
afasévikumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukine 17A, IL-17A) et *Homo sapiens* IL17F (interleukine 17F, IL-17F)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;

	chaîne lourde gamma1 (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (96.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (124-221), charnière (222-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ4*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimère (232-232'':235-235'')-bisdisulfure
afasevikumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukina 17A, IL-17A) y *Homo sapiens* IL17F (interleukina 17F, IL-17F)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (96.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (124-221), bisagra (222-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ4*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dímero (232-232'':235-235'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG  50
INWSSGGIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCARDI 100
GGFGEFYWNF GLWGRGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
PGK                                                     453
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVR SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPPATFG 100
GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H (C23-C104)  22-96    150-206    267-327   373-431
                    22"-96"  150"-206"  267"-327" 373"-431"
Intra-L (C23-C104)  23'-88'    135'-195'
                    23'''-88''' 135'''-195'''
Inter-H-L (h 5-CL 126)  226-215'  226"-215'''
Inter-H-H (h 11, h 14)  232-232"  235-235"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilaciónH VH N57: 52, 52" (2% of the glycans)
H CH2 N84.4:
303, 303" (98% of the glycans)
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

aglatimagenum besadenovecum #

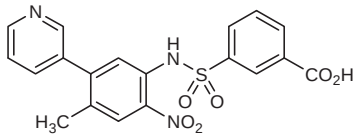
aglatimagene besadenovec	adenovirus (serotype 5) non replicant with a deletion in the E1/E2 region containing the herpes virus thymidine kinase gene (*Herpes simplex virus* HSV-tk) under the control of a *Rous sarcoma virus* (RSV) long terminal repeat promoter
aglatimagène bésadénovec	adénovirus (sérotype 5) non répliquant, délété de la région E1/E2, contenant le gène de la thymidine kinase du virus de l'herpès (*virus Herpes simplex* HSV-tk) sous le contrôle de la séquence LTR (terminale longue répétée) du virus du sarcome de Rous (RSV)

aglatimagén besadenovec	adenovirus (serotipo 5), no replicante, con una deleción en la región E1/E2, que contiene el gen de la timidina kinasa del virus del herpes (*Herpes simplex virus* HSV-tk) bajo el control de la secuencia LTR (secuencia larga terminal repetida) del virus del sarcoma de Rous (RSV)

alofanibum

alofanib	3-{[4-methyl-2-nitro-5-(pyridin-3-yl)phenyl]sulfamoyl}benzoic acid
alofanib	acide 3-{[4-méthyl-2-nitro-5-(pyridin-3-yl)phenyl]sulfamoyl}benzoïque
alofanib	ácido 3-{[4-metil-2-nitro-5-(piridin-3-il)fenil]sulfamoil}benzoico

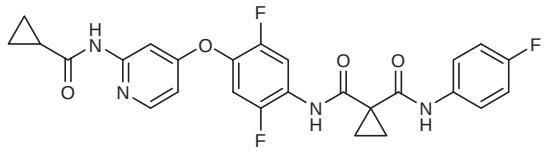
$C_{19}H_{15}N_3O_6S$



altiratinibum

altiratinib	*N*-{4-[(2-cyclopropanecarboxamidopyridin-4-yl)oxy]-2,5-difluorophenyl}-*N*'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide
altiratinib	*N*-{4-[(2-cyclopropanecarboxamidopyridin-4-yl)oxy]-2,5-difluorophényl}-*N*'-(4-fluorophényl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide
altiratinib	*N*-{4-[(2-ciclopropanocarboxamidopiridin-4-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-*N*'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

$C_{26}H_{21}F_3N_4O_4$



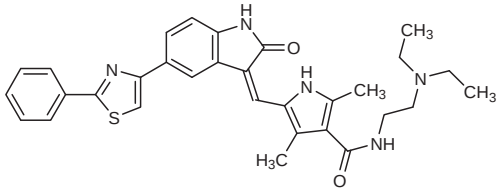
amcasertibum

amcasertib	*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2,4-dimethyl-5-{[2-oxo-5-(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene]methyl}-1*H*-pyrrole-3-carboxamide
amcasertib	*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]-2,4-diméthyl-5-{[2-oxo-5-(2-phényl-1,3-thiazol-4-yl)-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidène]méthyl}-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

amcasertib

N-[2-(dietilamino)etil]-2,4-dimetil-5-{[5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)- 2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilideno]metil}-1*H*-pirrol-3-carboxamida

$C_{31}H_{33}N_5O_2S$



apalutamidum

apalutamide

4-{7-[6-cyano-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl}-2-fluoro-*N*-methylbenzamide

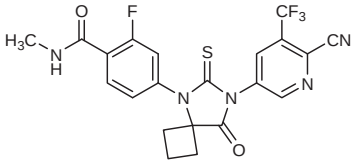
apalutamide

4-{7-[6-cyano-5-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl}-2-fluoro-*N*-méthylbenzamide

apalutamida

4-{7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il}-2-fluoro-*N*-metilbenzamida

$C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$



ascrinvacumabum #

ascrinvacumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* ACVRL1 (activin A receptor type II-like 1, activin receptor-like kinase 1, ALK1, ALK-1, serine/threonine-protein kinase receptor R3, SKR3, transforming growth factor-beta superfamily receptor type I, TGF-B superfamily receptor type I, TSR-I, HHT2, ORW2)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-31*02 (98.00%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [10.7.10] (1-118) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (99.00%) -IGKJ5*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimer (220-220'':221-221'':224-224'':227-227'')-tetrakisdisulfide

ascrinvacumab	immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* ACVRL1 (réceptor de type II-like 1 de l'activine A, kinase 1 réceptor-like de l'activine, ALK1, ALK-1, récepteur R3 sérine/thréonine-protéine kinase, SKR3, récepteur de type I de la superfamille du facteur de croissance transformant bêta, récepteur de type I de la superfamille TGF-B, TSR-I, HHT2, ORW2)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-31*02 (98.00%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [10.7.10] (1-118) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (99.00%) -IGKJ5*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimère (220-220'':221-221'':224-224'':227-227'')-tétrakisdisulfure
ascrinvacumab	inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* ACVRL1 (receptor de tipo II-like 1 de la activina A, kinasa 1 receptor-like de la activina, ALK1, ALK-1, receptor R3 serina/treonina-proteína kinasa, SKR3, receptor de tipo I de la superfamilia del factor de crecimiento transformador beta, receptor de type I de la superfamilia TGF-B, TSR-I, HHT2, ORW2)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma2 (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-31*02 (98.00%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [10.7.10] (1-118) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (119-216), bisagra (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (99.00%) -IGKJ5*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimero (220-220'':221-221'':224-224'':227-227'')-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQESGPG LVKPSQTLSL TCTVSGGSIS SGEYYWNWIR QHPGKGLEWI  50
GYIYYSGSTY YNPSLKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARE 100
SVAGFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKTVERKC CVECPPCPAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV 300
SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPMLDSDGS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK       444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY  50
GTSSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSPITFG 100
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                      215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-97 145-201 258-318 364-422
22''-97'' 145''-201'' 258''-318'' 364''-422''
Intra-L (C23-C104) 23'-89' 135'-195'
23'''-89''' 135'''-195'''
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-215' 132''-215'''
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 220-220'' 221-221'' 224-224'' 227-227''

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
294, 294''
Fucosylated complex bi-antennary NS0-type glycans / glycanes de type NS0 bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo NS0 biantenarios complejos fucosilados

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales
C-terminal trimming of the C-terminal lysine (K)
H CHS K2:
444, 444''

avacincaptadum pegolum

avacincaptad pegol

5'-*O*-({[6-(1-{(2*RS*)-2,3-bis[ω-methoxypoly(oxyethane-1,2-diyl)]propoxy}formamido)hexyl]oxy}hydroxyphosphoryl)-2'-deoxy-2'-fluoro-cytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→3')-thymidine

avacincaptad pégol

5'-*O*-({[6-(1-{(2*RS*)-2,3-bis[ω-méthoxypoly(oxyéthane-1,2-diyl)]propoxy}formamido)hexyl]oxy}hydroxyphosphoryl)-2'-déoxy-2'-fluoro-cytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→3')-thymidine

avacincaptad pegol

5'-*O*-({[6-(1-{(2*RS*)-2,3-bis[ω-metoxipoli(oxietano-1,2-diil)]propoxi}formamido)hexil]oxi}hidroxifosforil)-2'-desoxi-2'-fluoro-citidilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→3')-timidina

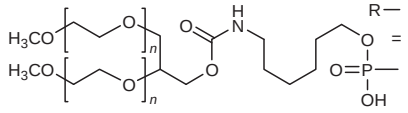
$C_{395}H_{492}F_{21}N_{142}O_{262}P_{39}\ (C_2H_4O)_{2n}$

(3'-5') R-dflC-mG-dflC-dflC-G-dflC-mG-mG-dflU-dflC-dflU-dflC-mA-mG-mG-dflC-G-dflC-dflU-mG-mA-mG-dflU-dflC-dflU-mG-mA-mG-dflU-dflU-dflU-A-dflC-dflC-dflU-mG-dflC-mG3'-3'dT

Legend

dfl = 2'-deoxy-2'-fluoro

m = 2'-*O*-methyl



avelumabum #

avelumab

immunoglobulin G1-lambda1, anti-[*Homo sapiens* CD274 (programmed death ligand 1, PDL1, PD-L1, B7 homolog 1, B7H1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*01, Gm17,1 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450) (121-450)], (223-215')-disulfide with lambda1 light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (99.00%) -IGLJ1*01) [9.3.10] (1'-110') -IGLC1*02 (111'-216')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide

avélumab

immunoglobuline G1-lambda1, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligand 1 de mort programmée, PDL1, PD-L1, homologue 1 de B7, B7H1)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*01, Gm17,1 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450) (121-450)], (223-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda1 (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (99.00%) -IGLJ1*01) [9.3.10] (1'-110') -IGLC1*02 (111'-216')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure

avelumab

inmunoglobulina G1-lambda1, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligando 1 de muerte programada, PDL1, PD-L1, homólogo 1 de B7, B7H1)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*01, Gm17,1 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450) (121-450)], (223-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda1 (1'-216') [*Homo sapiens*
V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (99.00%) -IGLJ1*01) [9.3.10] (1'-110') -IGLC1*02 (111'-216')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYIMMWVRQA PGKGLEWVSS  50
IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK 100
LGTVTTVDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI  50
YDVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTRV 100
FGTGTKVTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150
AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200
HEGSTVEKTV APTECS                                      216
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	147-203	264-324	370-428
	22"-96"	147"-203"	264"-324"	370"-428"
Intra-L (C23-C104)	22'-90'	138'-197'		
	22'"-90'"	138'"-197'"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	223-215'	223"-215'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)	229-229"	232-232"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 300"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales
H CHS K2 C-terminal lysine clipping:
450, 450'

belizatinibum

belizatinib

4-fluoro-*N*-(6-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]methyl}-1-{*cis*-4-[(propan-2-yl)carbamoyl]cyclohexyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)benzamide

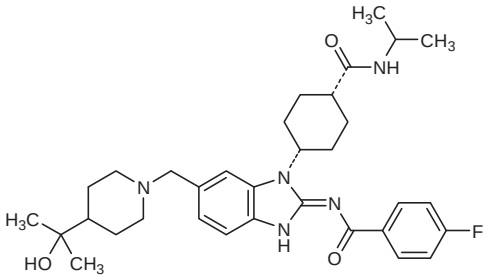
bélizatinib

4-fluoro-*N*-(6-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)pipéridin-1-yl]méthyl}-1-{*cis*-4-[(propan-2-yl)carbamoyl]cyclohexyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)benzamide

belizatinib

4-fluoro-*N*-(6-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il]metil}-1-{*cis*-4-[(propan-2-il)carbamoil]ciclohexil}-1*H*-benzoimidazol-2-il)benzamida

$C_{33}H_{44}FN_5O_3$



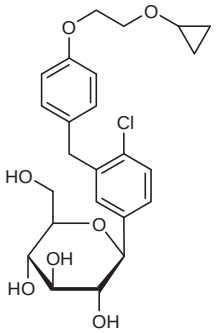
bexagliflozinum

bexagliflozin — (1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-[4-chloro-3-({4-[2-(cyclopropyloxy)ethoxy]phenyl}methyl)phenyl]-D-glucitol

bexagliflozine — (1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-[4-chloro-3-({4-[2-(cyclopropyloxy)éthoxy]phényl}méthyl)phényl]-D-glucitol

bexagliflozina — (1*S*)-1,5-anhidro-1-*C*-[3-({4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]fenil}metil)-4-clorofenil]-D-glucitol

$C_{24}H_{29}ClO_7$



bictegravirum

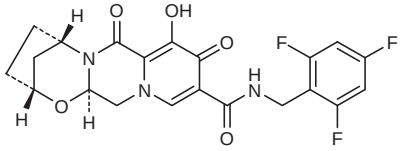
bictegravir — (2*R*,5*S*,13a*R*)-8-hydroxy-7,9-dioxo-*N*-[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepine-10-carboxamide

bictégravir — (2*R*,5*S*,13a*R*)-8-hydroxy-7,9-dioxo-*N*-[(2,4,6-trifluorophényl)méthyl]-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-méthanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazépine-10-carboxamide

bictegravir

(2*R*,5*S*,13a*R*)-8-hidroxi-7,9-dioxo-*N*-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazepina-10-carboxamida

$C_{21}H_{18}F_3N_3O_5$



bleselumabum #

bleselumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD40 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 5, TNFRSF5)], human monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-39*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [10.7.13] (1-121) -IGHG4*01 (CH1 (122-219), hinge S10>P (229) (220-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (122-448)], (135-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-13*02 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.8] (1'-106') -IGKC*01, Km3 (107'-213')];
dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide

blésélumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD40 (membre 5 de la superfamille des récepteurs du TNF, TNFRSF5)], anticorps monoclonal humain;
chaîne lourde gamma4 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-39*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [10.7.13] (1-121) -IGHG4*01 (CH1 (122-219), charnière S10>P (229) (220-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (122-448)], (135-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-13*02 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.8] (1'-106') -IGKC*01, Km3 (107'-213')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

bleselumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD40 (miembro 5 de la superfamilia de receptores del TNF, TNFRSF5)], anticuerpo monoclonal humano;
cadena pesada gamma4 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-39*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [10.7.13] (1-121) -IGHG4*01 (CH1 (122-219), bisagra S10>P (229) (220-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (122-448)], (135-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-13*02 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.8] (1'-106') -IGKC*01, Km3 (107'-213')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QLQLQESGPG LLKPSETLSL TCTVSGGSIS SPGYYGGWIR QPPGKGLEWI  50
GSIYKSGSTY HNPSLKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCTRP 100
VVRYFGWFDP WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK 200
TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFEGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SALAWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ASNLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPTFGQG 100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-97 148-204 262-322 368-426
22"-97" 148"-204" 262"-322" 368"-426"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 133'-193'
23'"-88'" 133'"-193'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135-213' 135"-213'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

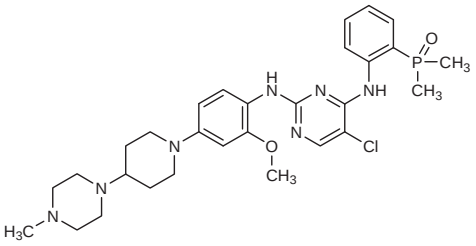
brigatinibum

brigatinib — 2-[(5-chloro-2-{2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]phenyl}dimethyl-λ^5-phosphanone

brigatinib — 2-[(5-chloro-2-{2-méthoxy-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]phényl}diméthyl-λ^5-phosphanone

brigatinib — 2-[(5-cloro-2-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]anilino}pirimidin-4-il)amino]fenil}dimetil-λ^5-fosfanona

$C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$



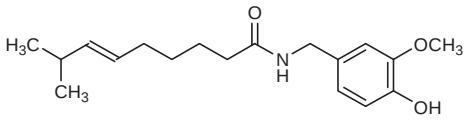
capsaicinum

capsaicin — (6*E*)-*N*-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-8-methylnon-6-enamide

capsaïcine — (6*E*)-*N*-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthyl]-8-méthylnon-6-énamide

capsaicina — (6*E*)-*N*-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-8-metilnon-6-enamida

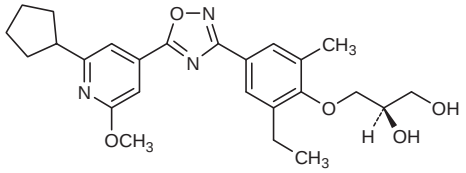
$C_{18}H_{27}NO_3$



cenerimodum

cenerimod	(2*S*)-3-{4-[5-(2-cyclopentyl-6-methoxypyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-ethyl-6-methylphenoxy}propane-1,2-diol
cénérimod	(2*S*)-3-{4-[5-(2-cyclopentyl-6-méthoxypyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-éthyl-6-méthylphénoxy}propane-1,2-diol
cenerimod	(2*S*)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metilfenoxi}propano-1,2-diol

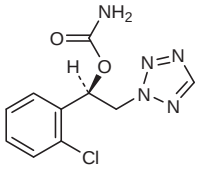
$C_{25}H_{31}N_3O_5$



cenobamatum

cenobamate	(1*R*)-1-(2-chlorophenyl)-2-(2*H*-tetrazol-2-yl)ethyl carbamate
cénobamate	carbamate de (1*R*)-1-(2-chlorophényl)-2-(2*H*-tétrazol-2-yl)éthyle
cenobamato	carbamato de (1*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(2*H*-tetrazol-2-il)etilo

$C_{10}H_{10}ClN_5O_2$



cergutuzumabum amunaleukinum #

cergutuzumab amunaleukin	immunoglobulin G1-kappa fused to IL2 (interleukin 2), anti-[*Homo sapiens* CEACAM5 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5, CEA, CD66e)], humanized monoclonal antibody fused to IL2; gamma1 heavy chain (1-451) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 L1.3>A (238), L1.2>A (239), P114>G (333) (235-344), CH3 Y5>C (353), T22>S (370), L24>A (372), Y86>V (411) (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (109'-215')]; gamma1 heavy chain fused to IL2 (1''-598'') [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.14] (1''-121'') -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122''-219''), hinge (220''-234''), CH2 L1.3>A (238''), L1.2>A (239''), P114>G (333'') (235''-344''), CH3 S10>C (358''), T22>W (370''), (345''-449''), CHS K2>del (450'')) (122''-450'') -15-mer (tris(tetraglycyl-seryl)) linker (451''-465'') -*Homo sapiens* IL2 (Pr21-153) T23>A (468''), F62>A (507''), Y65>A (510''), L92>G (547''), C145>A (590'') (466''-598'')], (224''-215''')-disulfide with kappa light chain (1'''-215''') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'''-108''') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (109'''-215''')]; dimer (230-230'':233-233'')-bisdisulfide
cergutuzumab amunaleukine	immunoglobuline G1-kappa fusionnée à l'IL2 (interleukine 2), anti-[*Homo sapiens* CEACAM5 (molécule d'adhésion cellulaire 5 apparentée à l'antigène carcinoembryonaire, CEA, CD66e)], anticorps monoclonal humanisé fusionné à l'IL2; chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 L1.3>A (238), L1.2>A (239), P114>G (333) (235-344), CH3 Y5>C (353), T22>S (370), L24>A (372), Y86>V (411) (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (109'-215')]; chaîne lourde gamma1 fusionnée à l'IL2 (1''-598'') [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.14] (1''-121'') -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122''-219''), charnière (220''-234''), CH2 L1.3>A (238''), L1.2>A (239''), P114>G (333'') (235''-344''), CH3 S10>C (358''), T22>W (370''), (345''-449''), CHS K2>del (450'')) (122''-450'') -15-mer (tris(tétraglycyl-séryl)) linker (451''-465'') -*Homo sapiens* IL2 (Pr21-153) T23>A (468''), F62>A (507''), Y65>A (510''), L92>G (547''), C145>A (590'') (466''-598'')], (224''-215''')- disulfure avec la chaîne légère kappa (1'''-215''') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'''-108''') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (109'''-215''')]; dimère (230-230'':233-233'')-bisdisulfure

cergutuzumab amunaleukina

inmunoglobulina G1-kappa fusionada con IL2 (interleukina 2), anti-[*Homo sapiens* CEACAM5 (molécula de adhesión celular 5 relacionada con el antígeno carcinoembrionario, CEA, CD66e)], anticuerpo monoclonal humanizado fusionado IL2;
cadena pesada gamma1 (1-451) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), bisagra (220-234), CH2 L1.3>A (238), L1.2>A (239), P114>G (333) (235-344), CH3 Y5>C (353), T22>S (370), L24>A (372), Y86>V (411) (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (109'-215')]; cadena pesada fusionada con 'IL2 (1''-598'') [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.14] (1''-121'') -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122''-219''), bisagra (220''-234''), CH2 L1.3>A (238''), L1.2>A (239''), P114>G (333'') (235''-344''), CH3 S10>C (358''), T22>W (370''), (345''-449''), CHS K2>del (450'')) (122''-450'') -15-mer (tris(tetraglicil-seril)) espaciador (451''-465'') -*Homo sapiens* IL2 (Pr21-153) T23>A (468''), F62>A (507''), Y65>A (510''), L92>G (547''), C145>A (590'') (466''-598'')], (224'''-215''')- disulfuro con la cadena ligera kappa (1'''-215''') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'''-108''') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (109'''-215''')]; dímero (230-230'':233-233'')-bisdisulfuro

Heavy chain H/ Chaîne lourde H/ Cadena pesada H
```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT EFGMNWVRQA PGQGLEWMGW  50
INTKTGEATY VEEFKGRVTF TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARWD 100
FAYYVEAMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALGAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVCTLPPSRD ELTKNQVSLS CAVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL VSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                       451
```

Heavy chain H'' (fused to IL2) / Chaîne lourde H'' (fusionnée to IL2) / Cadena pesada H'' (fusionada con IL2)
```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT EFGMNWVRQA PGQGLEWMGW  50
INTKTGEATY VEEFKGRVTF TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARWD 100
FAYYVEAMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALGAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPCRD ELTKNQVSLW CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
GGGGSGGGGS GGGGSAPASS STKKTQLQLE HLLLDLQMIL NGINNYKNPK 500
LTRMLTAKFA MPKKATELKH LQCLEEELKP LEEVLNGAQS KNFHLRPRDL 550
ISNINVIVLE LKGSETTFMC EYADETATIV EFLNRWITFA QSIISTLT   598
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASAAVG TYVAWYQQKP GKAPKLLIYS  50
ASYRKRGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCHQ YYTYPLFTFG 100
QGTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                        215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 265-325 371-429
Intra-H (C23-C104) 22''-96'' 148''-204'' 265''-325'' 371''-429''
-IL2 (Pr C78-C125) 523''-570''
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 135'-195'
23'''-88''' 135'''-195'''
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-215' 224''-215'''
Inter-H-H (h 11, h 14) 230-230'' 233-233''

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
301, 301''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales
H CHS K2 C-terminal lysine clipping:
451

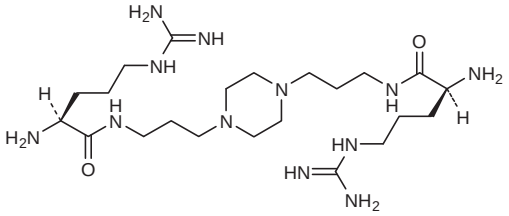
ciraparantagum

ciraparantag — N^1,$N^{1'}$-[piperazine-1,4-diylbis(propane-1,3-diyl)]bis-L-argininamide

ciraparantag — N^1,$N^{1'}$-[pipérazine-1,4-diylbis(propane-1,3-diyl)]bis-L-argininamide

ciraparantag — N^1,$N^{1'}$-[piperazina-1,4-diilbis(propano-1,3-diil)]bis-L-argininamida

$C_{22}H_{48}N_{12}O_2$



cobitolimodum

cobitolimod — *all-P-ambo*-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidine

cobitolimod — *tout-P-ambo*-2'-déoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénylyl-(3'→5')-2'-déoxycytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénylyl-(3'→5')-2'-déoxyguanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-déoxycytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyguanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-déoxycytidylyl-(3'→5')-2'-déoxycytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-déoxycytidine

cobitolimod — *todo-P-ambo*-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxicitidina

$C_{185}H_{233}N_{73}O_{106}P_{18}S_6$

(3'-5')-d-(G-G-A-A-C-A-G-T-T-C-G-T-C-C-A-T-G-G-C)

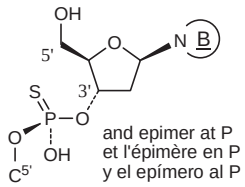
Modified residues / Nucléotides modifiés / Nucleótidos modificados

B = A , G , T

(*P-RS*)-2'-deoxy-*P*-thionucleyl

(*P-RS*)-2'-désoxy-*P*-thionucléyle

(*P-RS*)-2'-deoxi-*P*-thionucleil



and epimer at P
et l'épimère en P
y el epímero al P

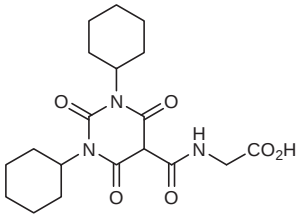
daprodustatum

daprodustat — *N*-[(1,3-dicyclohexylhexahydro-2,4,6-trioxopyrimidin-5-yl)carbonyl]glycine

daprodustat — *N*-[(1,3-dicyclohexylhexahydro-2,4,6-trioxopyrimidin-5-yl)carbonyl]glycine

daprodustat — *N*-[(1,3-diciclohexilhexahidro-2,4,6-trioxopirimidin-5-il)carbonil]glicina

$C_{19}H_{27}N_3O_6$



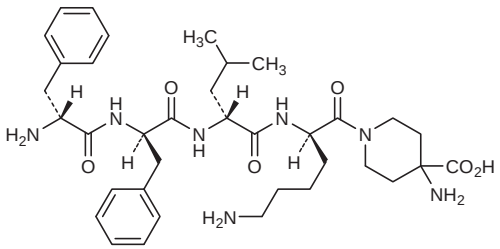
difelikefalinum

difelikefalin — 4-amino-1-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)piperidine-4-carboxylic acid

difélikéfaline — acide 4-amino-1-(D-phénylalanyl-D-phénylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)pipéridine-4-carboxylique

difelicefalina — ácido 4-amino-1-(D-fenilalanil-D-fenilalanil-D-leucil-D-lisil)piperidina-4-carboxílico

$C_{36}H_{53}N_7O_6$



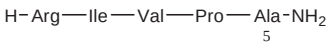
dusquetidum

dusquetide — L-arginyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-prolyl-L-alaninamide

dusquétide — L-arginyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-prolyl-L-alaninamide

dusquetida — L-arginil-L-isoleucil-L-valil-L-prolil-L-alaninamida

$C_{25}H_{47}N_9O_5$



efpegsomatropinum #

efpegsomatropin — recombinant human growth hormone (somatropin) and human immunoglobulin G4 Fc fragment dimer, produced in *Escherichia coli* (nonglycosylated), linked together with polyethylene glycol derivative linker: $N^{\alpha.1}$,$N^{1.9'}$-[ω-(oxypropane-1,3-diyl)-α-(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] human growth hormone, human immunoglobulin G4 Fc fragment (IGHG4*01 H-CH2-CH3)-(9'-229')-peptide dimer (11'-11'')-disulfide

efpègsomatropine — hormone de croissance humaine (somatropine) et dimère du fragment Fc de l'IgG4 humain, recombinants produits par *Escherichia coli* (non glycosylés), liés par un pont dérivé du polyéthylèneglycol : $N^{\alpha.1}$,$N^{1.9'}$- [ω-(oxypropane-1,3-diyl)-α-(propane-1,3-diyl)poly(oxyéthylène)] hormone de croissance humaine, (11'-11'')-disulfure du dimère du fragment Fc de l'immunoglobuline G4 humaine (IGHG4*01 H-CH2-CH3)-(9'-229')-peptide

efpegsomatropina — hormona humana de crecimiento (somatropina) y dímero del fragmento Fc de la IgG4 humana, recombinantes, producidos por *Escherichia coli* (no glicosilados), unidos por un puente derivado del polietilenglicol : $N^{\alpha.1}$,$N^{1.9'}$- [ω-(oxipropano-1,3-diil)-α-(propano-1,3-diil)poli(oxietileno)] hormona humana de crecimiento, (11'-11'')-disulfuro del dímero del fragmento Fc de la inmunoglobulina G4 humana (IGHG4*01 H-CH2-CH3)-(9'-229')-péptido

Growth Hormone / Hormone de croissance humaine / Hormona humana de crecimiento

```
FPTIPLSRLF DNAMLRAHRL HQLAFDTYQE FEEAYIPKEQ KYSFLQNPQT 50
SLCFSESIPT PSNREETQQK SNLELLRISL LLIQSWLEPV QFLRSVFANS 100
LVYGASDSNV YDLLKDLEEG IQTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS 150
HNDDALLKNY GLLYCFRKDM DKVETFLRIV QCRSVEGSCG F          191
```

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero de Fc de hIGHG4

```
          PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ 50'
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE 100'
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200'
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK                        229'
```

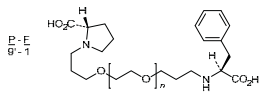
hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero de Fc de hIGHG4

```
          PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ 50''
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE 100''
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150''
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200''
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK                        229''
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

11'-11'' 43'-103' 43''-103'' 53-165 149'-207' 149''-207'' 182-189

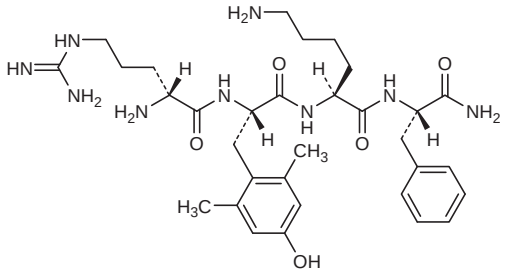
Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



elamipretidum

elamipretide	D-arginyl-2,6-dimethyl-L-tyrosyl-L-lysyl-L-phenylalaninamide
élamiprétide	D-arginyl-2,6-diméthyl-L-tyrosyl-L-lysyl-L-phénylalaninamide
elamipretida	D-arginil-2,6-dimetil-L-tirosil-L-lisil-L-fenilalaninamida

$C_{32}H_{49}N_9O_5$



emicizumabum #

emicizumab	immunoglobulin G4-kappa, bispecific, anti-[*Homo sapiens* F9a (activated coagulation factor F9, activated coagulation factor IX) and anti-[*Homo sapiens* F10 (coagulation factor 10, coagulation factor X)], humanized monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (1-123)), IGHG4*01 (CH1 K100>Q (202) (124-221), hinge S10>P (231) (222-233), CH2 F84.3>Y (299) (234-343), CH3 E12>K (359), R88>K (412), H115>R (438), L125>P (448) (344-448), CHS>del) (124-448)], (137-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; gamma4 heavy chain (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (75.50%) -(IGHD)-IGHJ6*03 Q120>E (111''), T123>L (114'') (1''-119'')), IGHG4*01 (CH1 A100>Q (198'') (120''-217''), hinge S10>P (227'') (218''-229''), CH2 F84.3>Y (295''), (230''-339''), CH3 R88>K (408), K119>E (438), L125>P (444) (340''-444''), CHS>del) (120''-444'')], (133''-214''')-disulfide with kappa light chain (1'''-214''') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'''-214''')]; dimer (229-225'':232-228'')-bisdisulfide

émicizumab	immunoglobuline G4-kappa, bispécifique, anti-[*Homo sapiens* F9a (facteur de coagulation F9 activé, facteur de coagulation IX activé) et anti-[*Homo sapiens* F10 (facteur de coagulation 10, facteur de coagulation X)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (1-123)), IGHG4*01 (CH1 K100>Q (202) (124-221), S10>P (231) (222-233), CH2 F84.3>Y (299) (234-343), CH3 E12>K (359), R88>K (412), H115>R (438), L125>P (448) (344-448), CHS>del) (124-448)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; chaîne lourde gamma4 (1-444) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (75.50%) -(IGHD)-IGHJ6*03 Q120>E (111''), T123>L (114'') (1''-119'')), IGHG4*01 (CH1 A100>Q (198'') (120''-217''), charnière S10>P (227'') (218''-229''), CH2 F84.3>Y (295''), (230''-339''), CH3 R88>K (408), K119>E (438), L125>P (444) (340''-444''), CHS>del) (120''-444'')], (133''-214''')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'''-214''') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'''-214''')]; dimère (229-225'':232-228'')-bisdisulfure
emicizumab	inmunoglobulina G4-kappa, biespecífica, anti-[*Homo sapiens* F9a (factor de coagulación F9 activado, factor de coagulación IX activado) y anti-[*Homo sapiens* F10 (factor de coagulación 10, factor de coagulación X)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-448) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (1-123)), IGHG4*01 (CH1 K100>Q (202) (124-221), S10>P (231) (222-233), CH2 F84.3>Y (299) (234-343), CH3 E12>K (359), R88>K (412), H115>R (438), L125>P (448) (344-448), CHS>del) (124-448)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; cadena pesada gamma4 (1-444) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (75.50%) -(IGHD)-IGHJ6*03 Q120>E (111''), T123>L (114'') (1''-119'')), IGHG4*01 (CH1 A100>Q (198'') (120''-217''),bisagra S10>P (227'') (218''-229''), CH2 F84.3>Y (295''), (230''-339''), CH3 R88>K (408), K119>E (438), L125>P (444) (340''-444''), CHS>del) (120''-444'')], (133''-214''')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'''-214''') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'''-214''')]; dímero (229-225'':232-228'')-bisdisulfuro

Heavy chain anti-F9a/ Chaîne lourde anti-F9a/ Cadena pesada anti-F9a

```
QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYDIQWVRQA PGKGLEWVSS  50
ISPSGQSTYY RREVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARRT 100
GREYGGGWYF DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSQKE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNRYT QKSLSLSP   448
```

Heavy chain anti-F10/ Chaîne lourde anti-F10/ Cadena pesada anti-F10

```
QVQLVQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT DNNMDWVRQA PGQGLEWMGD  50
INTRSGGSIY NEEFQDRVIM TVDKSTDTAY MELSSLRSED TATYHCARRK 100
SYGYYLDEWG EGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQESL SLSP        444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASRNIE RQLAWYQQKP GQAPELLIYQ  50
ASRKESGVPD RFSGSRYGTD FTLTISSLQP EDIATYYCQQ YSDPPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	150-206	264-324	370-428
	22"-96"	146"-202"	260"-320"	366"-424"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	137-214'	133"-214'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	229-225"	232-228"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 296"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenario complejos fucosilados

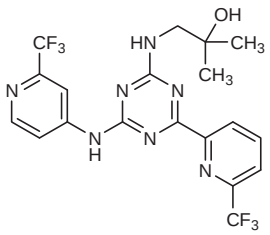
enasidenibum

enasidenib — 2-methyl-1-[(4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol

énasidénib — 2-méthyl-1-[(4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]-6-{[2-(trifluorométhyl)pyridin-4-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]propan-2-ol

enasidenib — 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol

$C_{19}H_{17}F_6N_7O$



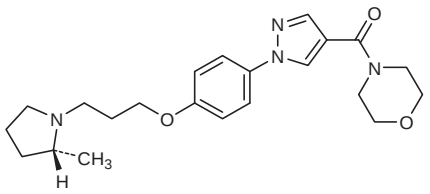
enerisantum

enerisant — [1-(4-{3-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)methanone

énérisant [1-(4-{3-[(2*R*)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phényl)-1*H*-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)méthanone

enerisant 1-(4-{3-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1*H*-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

$C_{22}H_{30}N_4O_3$



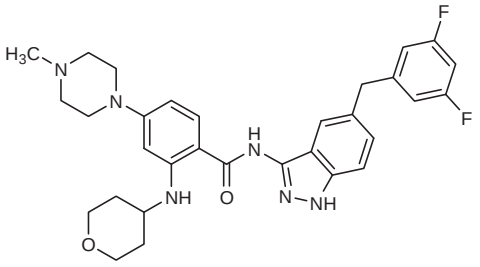
entrectinibum

entrectinib *N*-{5-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

entrectinib *N*-{5-[(3,5-difluorophényl)méthyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

entrectinib *N*-{5-[(3,5-difluorofenil)metil]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(oxan-4-il)amino]benzamida

$C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$ 1108743-60-7



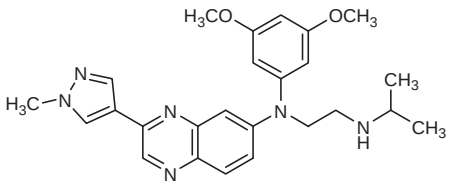
erdafitinibum

erdafitinib N^1-(3,5-dimethoxyphenyl)-N^1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-N^2-(propan-2-yl)ethane-1,2-diamine

erdafitinib N^1-(3,5-diméthoxyphényl)-N^1-[3-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-N^2-(propan-2-yl)éthane-1,2-diamine

erdafitinib N^1-(3,5-dimetoxifenil)-N^1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N^2-(propan-2-il)etano-1,2-diamina

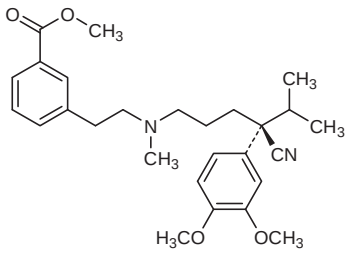
$C_{25}H_{30}N_6O_2$



etripamilum

etripamil	methyl 3-(2-{[(4S)-4-cyano-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylhexyl](methyl)amino}ethyl)benzoate
étripamil	3-(2-{[(4S)-4-cyano-4-(3,4-diméthoxyphényl)-5-méthylhexyl](méthyl)amino}éthyl)benzoate de méthyle
etripamilo	3-(2-{[(4S)-4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil](metil)amino}etil)benzoato de metilo

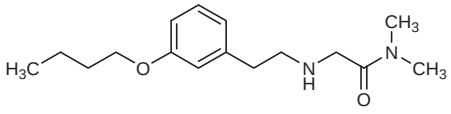
$C_{27}H_{36}N_2O_4$



evenamidum

evenamide	2-{[2-(3-butoxyphenyl)ethyl]amino}-*N*,*N*-dimethylacetamide
événamide	2-{[2-(3-butoxyphényl)éthyl]amino}-*N*,*N*-diméthylacétamide
evenamida	2-{[2-(3-butoxifenil)etil]amino}-*N*,*N*-dimetilacetamida

$C_{16}H_{26}N_2O_2$



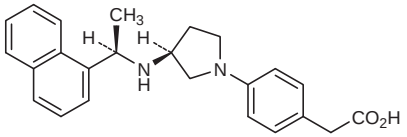
evocalcetum

evocalcet	{4-[(3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl]amino}pyrrolidin-1-yl]phenyl}acetic acid
évocalcet	acide {4-[(3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(naphtalén-1-yl)éthyl]amino}pyrrolidin-1-yl]phényl}acétique

evocalcet

ácido {4-[(3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(naftalen-1-il)etil]amino}pirrolidin-1-il]fenil}acético

$C_{24}H_{26}N_2O_2$



ezutromidum

ezutromid

5-(ethanesulfonyl)-2-(naphthalen-2-yl)-1,3-benzoxazole

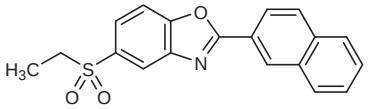
ézutromid

5-(éthanesulfonyl)-2-(naphtalén-2-yl)-1,3-benzoxazole

ezutromid

5-(etanosulfonil)-2-(naftalen-2-il)-1,3-benzoxazol

$C_{19}H_{15}NO_3S$



fitusiranum

fitusiran

small interfering RNA (siRNA) inhibiting antithrombin liver production:
duplex of [(2*S*,4*R*)-1-{30-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)-14,14-bis[16-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)-5,11-dioxo-2,16-dioxa-6,10-diazahexadecyl]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxa-13,20,24-triazatriacontanoyl}-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]methyl hydrogen (*P*-*RS*)-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylate and

	and (*P*-*RS*)-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanosine
fitusiran	petit ARN interférant inhibant la production hépatique d'antithrombine: duplex de l'hydrogéno-(*P*-*RS*)-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylate de [(2*S*,4*R*)-1-{30-(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)-14,14-bis[16-(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)-5,11-dioxo-2,16-dioxa-6,10-diazahexadécyl]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxa-13,20,24-triazatriacontanoyl}-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]méthyle et du(*P*-*RS*)-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanosine

fitusirán

ARN pequeño de interferencia que inhibe la producción hepática de antitrombina:
dúplex de hidrógeno-(*P*-*RS*)-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tioguanilil-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-*O*-metil-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilcitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridill-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilato de [(2*S*,4*R*)-1-{30-(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)-14,14-bis[16-(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)-5,11-dioxo-2,16-dioxa-6,10-diazahexadecil]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxa-13,20,24-triazatriacontanoil}-4-hidroxipirrolidin-2-il]metil y de (*P*-*RS*)-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5') (*P*-*RS*)-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-*O*-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-(*P*-*RS*)-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanosina

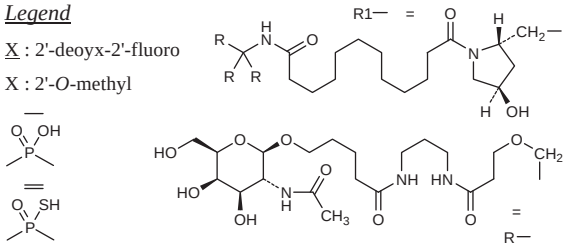
$C_{520}H_{679}F_{21}N_{175}O_{309}P_{43}S_6$

(3'-5') G=G=U-U-A-A-C-A-C-C-A-U-U-U-A-C-U-U-C-A-A-R1
(5'-3') G=A=C-C-A-A-U-U-G-U-G-G-U-A-A-A-U-G-A-A-G=U=U

Legend

X : 2'-deoyx-2'-fluoro

X : 2'-*O*-methyl



fosnetupitantum

fosnetupitant

{4-[5-{2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-*N*,2-dimethylpropanamido}-4-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1-methylpiperazin-1-ium-1-yl}methyl hydrogen phosphate

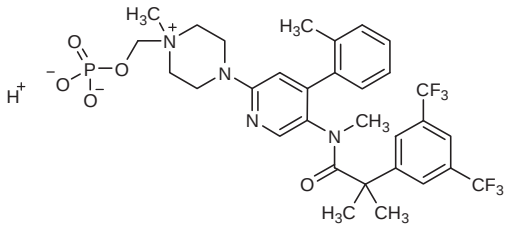
fosnétupitant

hydrogénophosphate de {4-[5-{2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-*N*,2-diméthylpropanamido}-4-(2-méthylphényl)pyridin-2-yl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthyle

fosnetupitant

hidrógenofosfato de {4-[5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-*N*,2-dimetilpropanamido}-4-(2-metilfenil)piridin-2-il]-1-metilpiperazin-1-io-1-il}metilo

$C_{31}H_{35}F_6N_4O_5P$



glembatumumabum vedotinum #
glembatumumab vedotin

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* GPNMB (glycoprotein (transmembrane) nmb, glycoprotein transmembrane NMB, glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B, CG56972, osteoactivin, hematopoietic growth factor inducible neurokinin-1 type, HGFIN) extracellular domain], *Homo sapiens* monoclonal antibody conjugated to auristatin E;
gamma2 heavy chain (1-445) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-31*02 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.11] (1-119) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (120-217), hinge (218-229), CH2 (230-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (120-445)], (133-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (96.80%) -IGKJ1*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimer (221-221'':222-222'':225-225'':228-228'')-tetrakisdisulfide; conjugated, on an average of 5 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a cleavable maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) type linker
For the *vedotin* part, please refer to the document *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

glembatumumab védotine

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* GPNMB (glycoprotéine (transmembranaire) nmb, glycoprotéine transmembranaire NMB, protéine B glycoprotéine de mélanome non métastatique, CG56972, ostéoactivine, facteur de croissance hématopoïétique inductible type neurokinine-1, HGFIN) domaine extracellulaire], *Homo sapiens* anticorps monoclonal conjugué à l'auristatine E; chaîne lourde gamma2 (1-445) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-31*02 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.11] (1-119) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (120-217), charnière (218-229), CH2 (230-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (120-445)], (133-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (96.80%) -IGKJ1*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimère (221-221'':222-222'':225-225'':228-228'')-tétrakisdisulfure; conjugué, sur 5 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker clivable de type maléimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC)
Pour la partie *védotine*, veuillez-vous référer au document *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

glembatumumab vedotina

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* GPNMB (glicoproteína (transmembrana) nmb, glicoproteina transmembrana NMB, proteína B glicoproteína de melanoma no metastásico, CG56972, osteoactivina, factor de crecimiento hematopoyético inducible tipo neurokinina-1, HGFIN) dominio extracelular], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal conjugado con auristatina E;
cadena pesada gamma2 (1-445) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-31*02 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.11] (1-119) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (120-217), bisagra (218-229), CH2 (230-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (120-445)], (133-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (96.80%) -IGKJ1*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dímero (221-221'':222-222'':225-225'':228-228'')-tetrakisdisulfuro; conjugado, en una media de 5 restos cisteinil, con monometilauristatina E (MMAE), mediante un espaciadorescindible de tipo maleimidocaproil-valil-citrulinil-*p*-aminobenciloxicarbonil (mc-val-cit-PABC)
La fracción *vedotina*, la pueden encontrar en el documento *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQESGPG LVKPSQTLSL TCTVSGGSIS SFNYYWSWIR HHPGKGLEWI  50
GYIYYSGSTY SNPSLKSRVT ISVDTSKNQF SLTLSSVTAA DTAVYYCARG 100
YNWNYFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSNFGTQTY 200
TCNVDHKPSN TKVDKTVERK CCVECPPCPA PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV 300
VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLP 350
PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSDG 400
SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK       445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVD NNLVWYQQKP GQAPRLLIYG  50
ASTRATGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ YNNWPPWTFG 100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 146-202 259-319 365-423
22''-97'' 146''-202'' 259''-319'' 365''-423''
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 135'-195'
23'''-88''' 135'''-195'''
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 133-215' 133''-215'''
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 221-221'' 222-222'' 225-225'' 228-228''
*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 5 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.
*Deux ou trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 5 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.
*Faltan dos o tres puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 5 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
295, 295''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

graunimotidum
graunimotide

L-lysyl-L-arginyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-L-lysyl-L-leucyl-L-seryl-L-histidyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-methionyl-L-histidyl-L-seryl-L-arginyl-L-lysyl-L-histidine;
human Wilms tumor protein (WT33) (332-347)-peptide

graunimotide

L-lysyl-L-arginyl-L-tyrosyl-L-phénylalanyl-L-lysyl-L-leucyl-L-séryl-L-histidyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-méthionyl-L-histidyl-L-séryl-L-arginyl-L-lysyl-L-histidine;
protéine tumorale Wilms humaine (WT33) (332-347)-peptide

graunimotida

L-lisil-L-arginil-L-tiyrosil-L-fenilalanil-L-lisil-L-leucil-L-seril-L-histidil-L-leucil-L-glutaminil-L-metionyl-L-histidil-L-seril-L-arginil-L-lisil-L-histidina;
proteína de tumor de Wilms humano (WT33) (332-347)-péptido

$C_{94}H_{150}N_{32}O_{21}S$

H–Lys–Arg–Tyr–Phe–Lys–Leu–Ser–His–Leu–
Gln–Met–His–Ser–Arg–Lys–His–OH
10 16

guadecitabinum

guadecitabine

2'-deoxy-5-azacytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanosine

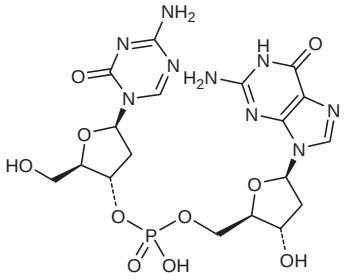
guadécitabine

2'-déoxy-5-azacytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyguanosine

guadecitabina

2'-desoxi-5-azacitidilil-(3'→5')-2'-desoxiguanosina

$C_{18}H_{24}N_9O_{10}P$



inebilizumabum

inebilizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-451) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-15*06 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV6-21*01 (79.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')]; dimer (230-230'':233-233'')-bisdisulfide

inébilizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-15*06 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV6-21*01 (79.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')];
dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

inebilizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-451) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-15*06 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), bisagra (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV6-21*01 (79.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')];
dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR  50
IYPGDGDTNY NVKFKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG 100
FITTVRDFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISFMNWF QQKPDQSPKL  50
LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVPF 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	148-204	265-325	371-429
	22"-96"	148"-204"	265"-325"	371"-429"
Intra-L (C23-C104)	23'-92'	138'-198'		
	23'"-92'"	138'"-198'"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	224-218'	224"-218'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)	230-230"	233-233"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
301, 301"
Afucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / Glycanes de type CHO bi-antennaires complexes afucosylés / Glicanos de tipo CHO biantenarios complejos no fucosilados

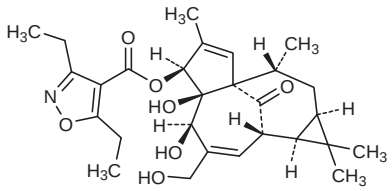
ingenoli disoxas

ingenol disoxate

(1a*R*,2*S*,3*Z*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetramethyl-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-1*H*-2,8a-methanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulen-6-yl 3,5-diethylisoxazole-4-carboxylate

disoxate d'ingénol	3,5-diéthylisoxazole-4-carboxylate de (1a*R*,2*S*,3*Z*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)-1,1,7,9-tétraméthyl-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-1*H*-2,8a-méthanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulén-6-yle
disoxato de ingenol	3,5-dietillisoxazol-4-carboxilato de (1a*R*,2*S*,3*Z*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1*H*-2,8a-metanociclopenta[*a*]ciclpropa[*e*][10]anulen-6-ilo

$C_{28}H_{37}NO_7$



iodinum (^{131}I) derlotuximabum biotinum #

iodine (^{131}I) derlotuximab biotin	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DNA/histone 1 (H1) complex], chimeric monoclonal antibody radiolabeled with iodine-131 and biotinylated; gamma1 heavy chain (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV2-6-5*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.14] (1-120) - *Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 V121>A (218) (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57-1*01 -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide; (^{131}I) iodinatedwith iodine-131 covalently linked to tyrosines, and biotinylated
iodine (^{131}I) derlotuximab biotine	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* complexe ADN/histone 1 (H1)], anticorps monoclonal chimérique biotinylé et marqué à l'iode 131; chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV2-6-5*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.14] (1-120) - *Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 V121>A (218) (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57-1*01 -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure; marqué à l'iode 131 (^{131}I) lié de manière covalente à des tyrosines, et biotinylé

iodo (^{131}I) derlotuximab biotina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* complejo ADN/histona 1 (H1)], anticuerpo monoclonal quimérico biotinilado y marcado con iodo 131;
cadena pesada gamma1 (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV2-6-5*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.14] (1-120) - *Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 V121>A (218) (121-218), bisagra(219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57-1*01 -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro; marcado con iodo 131 (^{131}I) unido covalentemente a tirosinas, y biotinilado

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTVSGFSLT DYGVRWIRQP PGKGLEWLGV  50
IWGGGSTYYN SALKSRLSIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDDT AMYYCAKEKR 100
RGYYYAMDYW GQGTSVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

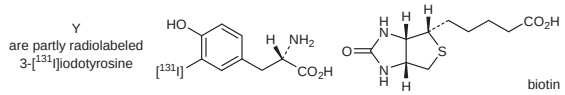
```
ENVLTQSPAI MSASPGEKVT MTCRASSSVS SSYLHWYQQK SGASPKLWIY  50
STSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTISSVE AEDAATYYCQ QYSGYPLTFG 100
GGTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-95	147-203	264-324	370-428
	22''-95''	147''-203''	264''-324''	370''-428''
Intra-L (C23-C104)	23'-89'	135'-195'		
	23'''-89'''	135'''-195'''		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	223-215'	223''-215'''		
Inter-H-H (h 11, h 14)	229-229''	232-232''		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 300''
Fucosylated complex bi-antennary NS0-type glycans / glycanes de type NS0 bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo NS0 biantenario complejos fucosilados

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



isunakinrum #
isunakinra

human interleukin-1 beta-(1-8)-peptide fusion protein with human interleukin-1 receptor antagonist protein-(14-45)-peptide fusion protein with human interleukin-1 beta-(42-120)-peptide fusion protein with human interleukin-1 receptor antagonist protein-(120-147)-peptide fusion protein with human interleukin-1 beta-(148-153)-peptide non-glycosylated

isunakinra

interleukine-1 bêta humaine-(1-8)-peptide protéine de fusion avec l'antagoniste protéique du récepteur de l'interleukine-1 humain-(14-45)-peptide protéine de fusion avec l'interleukine-1 bêta humaine-(42-120)-peptide protéine de fusion avec l'antagoniste protéique du récepteur de l'interleukine-1 humain-(120-147)-peptide protéine de fusion avec l'interleukine-1 bêta humaine-(148-153)-peptide non-glycosylé

isunakinra	interleukina-1 beta humana-(1-8)-péptido proteína de fusión con el antagonista proteíco del receptor de la interleukina-1 humana-(14-45)-péptido proteína de fusión con la interleukina-1 beta humana-(42-120)-péptido proteína de fusión con el antagonista proteíco del receptor de la interleukina-1 humana-(120-147)-péptido proteína de fusión con la interleukina-1 beta humana-(148-153)-péptido no-glicosilado

```
APVRSLNCRI WDVNQKTFYL RNNQLVAGYL QGPNVNLEEK FSMSFVQGEE 50
SNDKIPVALG LKEKNLYLSC VLKDDKPTLQ LESVDPKNYP KKKMEKRFVF 100
NKIEINNKLE FESAQFPNWF LCTAMEADQP VSLTNMPDEG VMVTKFYMQF 150
VSS                                                    153
```

labetuzumabum govitecanum #

labetuzumab govitecan	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CEACAM5 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5, CEA, CD66e)], monoclonal antibody conjugated to 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), active metabolite of irinotecan; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-48*01 (75.30%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.70%) -IGKJ1*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (107'-213')]; dimer (228-228":231-231")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 6 cysteinyl, to 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), active metabolite of irinotecan (CPT-11, camptothecin-11), via a maleimide-type cleavable linker (carbonate group, 4-aminobenzyl alcohol and cathepsine-B-cleavable dipeptide Phe-Lys) and containing a triazoline group and a spacer PEG (n=8)
labétuzumab govitécan	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CEACAM5 (molécule d'adhésion cellulaire 5 apparentée à l'antigène carcinoembryonaire, CEA, CD66e)], anticorps monoclonal conjugué à la 7-éthyl-10-hydroxycamptothécine (SN-38), métabolite actif de l'irinotécan; chaîne lourde gamma1 (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-48*01 (75.30%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.70%) -IGKJ1*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (107'-213')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure; conjugué, sur 6 cystéinyl en moyenne, à la 7-éthyl-10-hydroxycamptothécine (SN-38), métabolite actif de l'irinotécan (CPT-11, camptothécine-11), via un linker de type maléimide, clivable (liaison carbonate, 4-aminobenzyl alcool et dipeptide Phe-Lys clivable par la cathepsine B) et comprenant un groupe triazoline et un espaceur PEG (n=8)

labetuzumab govitecán

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CEACAM5 (molècula de adhesión celular 5 relacionada con el antígeno carcinoembrionario, CEA, CD66e)], anticuerpo monoclonal conjugado con la 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), metabolito activo del irinotecán;
cadena pesada gamma1 (1-449) [humanizado VH (*Homo sapiens* IGHV3-48*01 (75.30%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.70%) -IGKJ1*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (107'-213')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro; conjugado, en una media de 6 restos cisteinil, con la 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), metabolito activo del irinotecán (CPT-11, camptotecina-11), mediante un espaciador de tipo maleimida, escindible (enlace carbonato, 4-aminobencil alcohol y dipéptido Phe-Lys escindible por catepsina B) y que comprende un grupo triazolina y un espaciador PEG (n=8)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCSASGFDFT TYWMSWVRQA PGKGLEWIGE  50
IHPDSSTINY APSLKDRFTI SRDNAKNTLF LQMDSLRPED TGVYFCASLY 100
FGFPWFAYWG QGTPVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVG TSVAWYQQKP GKAPKLLIYW  50
TSTRHTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ YSLYRSFGQG 100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 263-323 369-427
22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 133'-193'
23'"-88'" 133'"-193'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) * 222-213' 222"-213'"
Inter-H-H (h 11, h 14) * 228-228" 231-231"

*Three of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 6 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.
*Trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 6 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.
*Faltan tres puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 6 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

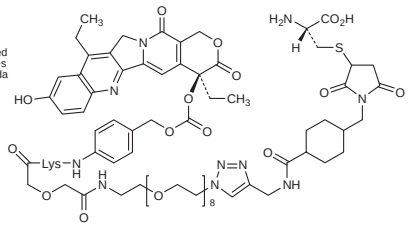
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
299, 299"
Fucosylated complex bi-antennary Sp2/0-type glycans / glycanes de type Sp2/0 bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo Sp2/0 biantenarios complejos fucosilados

Potential modified residues / Résidus modifiés potentiels / Restos modificados potenciales

C*
213'-213'"-222-222"-228-228"-231-231"

* an average of 6 are substituted
* en moyenne, 6 sont substitués
* una media de 6 está sustituída



landogrozumabum #

landogrozumab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MSTN (myostatin, growth differentiation factor 8, GDF8, GDF-8)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-439) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 [8.8.6] (1-113)) , IGHG4*01 (CH1 (114-211), hinge S10>P (221) (212-223), CH2 (224-333), CH3 (334-438), CHS K2>del (439)) (114-439)], (127-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (89.10%) -IGKJ4*01) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dimer (219-219'':222-222'')-bisdisulfide

landogrozumab — immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MSTN (myostatine, facteur de croissance et de différenciation 8, GDF8, GDF-8)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 (1-441) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 [8.8.6] (1-113)) , IGHG4*01 (CH1 (114-211), charnière S10>P (221) (212-223), CH2 (224-333), CH3 (334-438), CHS K2>del (439)) (114-439)], (127-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (89.10%) -IGKJ4*01) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dimère (219-219'':222-222'')-bisdisulfure

landogrozumab — inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MSTN (miostatina, factor de crecimiento y de diferenciación 8, GDF8, GDF-8)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-441) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 [8.8.6] (1-113)) , IGHG4*01 (CH1 (114-211),bisagra S10>P (221) (212-223), CH2 (224-333), CH3 (334-438), CHS K2>del (439)) (114-439)], (127-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (89.10%) -IGKJ4*01) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dímero (219-219'':222-222'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLTFS RYPMSWVRQA PGKGLVWVSA  50
ITSSGGSTYY SDTVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARLP 100
DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV 150
TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH 200
KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP 250
EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT 300
VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE 350
MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY 400
SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLG              439
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASSSVS SSYLHWYQQK PGQAPRLLIY  50
STSNLVAGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ HHSGYHFTFG 100
GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	140-196	254-314	360-418
	22''-96''	140''-196''	254''-314''	360''-418''
Intra-L (C23-C104)	23'-89'	135'-195'		
	23'''-89'''	135'''-195'''		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	127-215'	127''-215'''		
Inter-H-H (h 8, h 11)	219-219''	222-222''		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
290, 290''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

lefitolimodum

lefitolimod

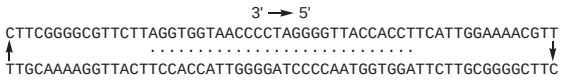
DNA based immunomodulator agent:
cyclo-(3'→5')[2'-deoxy-(A-A-A-A-C-G-T-T-C-T-T-C-G-G-G-G-C-G-T-T-C-T-T-A-G-G-T-G-G-T-A-A-C-C-C-C-T-A-G-G-G-G-T-T-A-C-C-A-C-C-T-T-C-A-T-T-G-G-A-A-A-A-C-G-T-T-C-T-T-C-G-G-G-G-C-G-T-T-C-T-T-A-G-G-T-G-G-T-A-A-C-C-C-C-T-A-G-G-G-G-T-T-A-C-C-A-C-C-T-T-C-A-T-T-G-G)]

léfitolimod

immunomodulateur de type ADN:
cyclo-(3'→5')[2'-déoxy-(A-A-A-A-C-G-T-T-C-T-T-C-G-G-G-G-C-G-T-T-C-T-T-A-G-G-T-G-G-T-A-A-C-C-C-C-T-A-G-G-G-G-T-T-A-C-C-A-C-C-T-T-C-A-T-T-G-G-A-A-A-A-C-G-T-T-C-T-T-C-G-G-G-G-C-G-T-T-C-T-T-A-G-G-T-G-G-T-A-A-C-C-C-C-T-A-G-G-G-G-T-T-A-C-C-A-C-C-T-T-C-A-T-T-G-G)]

lefitolimod

inmunomodulador de tipo ADN:
ciclo-(3'→5')[2'-desoxi-(A-A-A-A-C-G-T-T-C-T-T-C-G-G-G-G-C-G-T-T-C-T-T-A-G-G-T-G-G-T-A-A-C-C-C-C-T-A-G-G-G-G-T-T-A-C-C-A-C-C-T-T-C-A-T-T-G-G-A-A-A-A-C-G-T-T-C-T-T-C-G-G-G-G-C-G-T-T-C-T-T-A-G-G-T-G-G-T-A-A-C-C-C-C-T-A-G-G-G-G-T-T-A-C-C-A-C-C-T-T-C-A-T-T-G-G)]



maralixibati chloridum

maralixibat chloride

1-{[4-({4-[(4*R*,5*R*)-3,3-dibutyl-7-(dimethylamino)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ^6-benzothiepin-5-yl]phenoxy}methyl)phenyl]methyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium chloride

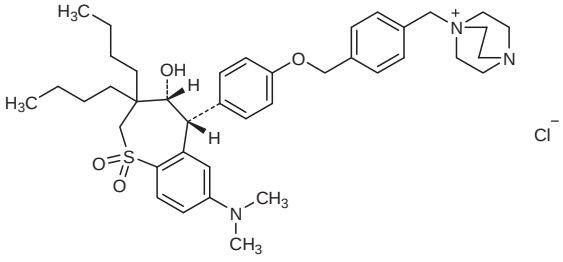
chlorure de maralixibat

chlorure de 1-{[4-({4-[(4*R*,5*R*)-3,3-dibutyl-7-(diméthylamino)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1λ^6-benzothiépin-5-yl]phénoxy}méthyl)phényl]méthyl}-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan-1-ium

cloruro de maralixibat

cloruro de 1-{[4-({4-[(4*R*,5*R*)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-4-hidroxi-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1λ^6-benzotiepin-5-il]fenoxi}metil)fenil]metil}-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octan-1-io

$C_{40}H_{56}ClN_3O_4S$



marzeptacogum alfa (activatum) #

marzeptacog alfa (activated)

recombinant DNA derived human blood coagulation factor VIIa analogue: [128-L-asparagine(T>N),129-L-alanine(P>A),286-L-arginine(Q>R),298-L-glutamine(M>Q)]activated human coagulation factor VII (proconvertine, SPCA), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

marzeptacog alfa (activé)

analogue du facteur VIIa de coagulation sanguine humain produit à partir d'ADN recombinant : [128-L-asparagine(T>N),129-L-alanine(P>A),286-L-arginine(Q>R),298-L-glutamine(M>Q)]facteur VII de coagulation humain activé (proconvertine, SPCA), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), forme glycosylée alfa

marzeptacog alfa (activado)

análogo del factor VIIa de coagulación sanguínea humano producido a partir de ADN recombinante : [128-L-asparagina(T>N),129-L-alanina(P>A),286-L-arginina(Q>R),298-L-glutamina(M>Q)]factor VII de coagulación humano activado (proconvertina, SPCA), producida por células ováricas de hamster chino (CHO), forma glicosilada alfa

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
ANAFLEELRP GSLERECKEE QCSFEEAREI FKDAERTKLF WISYSDGDQC 50
ASSPCQNGGS CKDQLQSYIC FCLPAFEGRN CETHKDDQLI CVNENGGCEQ 100
YCSDHTGTKR SCRCHEGYSL LADGVSCNAT VEYPCGKIPI LEKRNASKPQ 150
GR                                                    152
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

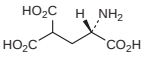
```
  IVGGKVCP KGECPWQVLL LVNGAQLCGG TLINTIWVVS AAHCFDKIKN 200
WRNLIAVLGE HDLSEHDGDE QSRRVAQVII PSTYVPGTTN HDIALLRLHQ 250
PVVLTDHVVP LCLPERTFSE RTLAFVRFSL VSGWGRLLDR GATALELQVL 300
NVPRLMTQDC LQQSRKVGDS PNITEYMFCA GYSDGSKDSC KGDSGGPHAT 350
HYRGTWYLTG IVSWGQGCAT VGHFGVYTRV SQYIEWLQKL MRSEPRPGVL 400
LRAPFP                                                406
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

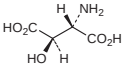
17-22	50-61	55-70	72-81	91-102	98-112
114-127	135-262	159-164	178-194	310-329	340-368

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

E
6-7-14-16-19
20-25-26-29-35
4-carboxyGlu



D
63
3-hydroxyAsp



Glycosylation sites (S or N) / Sites de glycosylation (S ou N) / Posiciones de glicosilación (S o N)

Ser-52	Ser-60	Asn-128	Asn-145	Asn-322

mecapegfilgrastimum #

mecapegfilgrastim

[1-[*N*-(3-{[(3*RS*)-1-{3-[(2-{[ω-methoxypoly(oxyethane-1,2-diyl)]formamido}ethyl)amino]-3-oxopropyl}-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]sulfanyl}propyl)-L-methionine]]human granulocyte colony-stimulating factor (pluripoietin) isoform Short

mécapegfilgrastim

[1-[*N*-(3-{[(3*RS*)-1-{3-[(2-{[ω-méthoxypoly(oxyéthane-1,2-diyl)]formamido}éthyl)amino]-3-oxopropyl}-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]sulfanyl}propyl)-L-méthionine]]isoforme court (*Short*) du facteur de stimulation des colonies de granulocytes humain (pluripoiétine)

mecapegfilgrastim

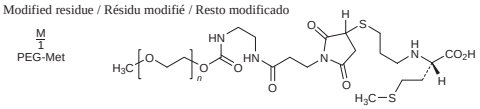
[1-[*N*-(3-{[(3*RS*)-1-{3-[(2-{[ω-metoxipoli(oxietano-1,2-diil)]formamido}etil)amino]-3-oxopropil}-2,5-dioxopirrolidin-3-il]sulfanil}propil)-L-metionina]]isoforma corta (*Short*) del factor humano de estimulación de colonias de granulocitos (pluripoyetina)

Sequence / Séquence / Secuencia

```
MTPLGPASSL PQSFLLKCLE QVRKIQGDGA ALQEKLCATY KLCHPEELVL 50
LGHSLGIPWA PLSSCPSQAL QLAGCLSQLH SGLFLYQGLL QALEGISPEL 100
GPTLDTLQLD VADFATTIWQ QMEELGMAPA LQPTQGAMPA FASAFQRRAG 150
GVLVASHLQS FLEVSYRVLR HLAQP   175
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
37-43 65-75

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado



merestinibum

merestinib

N-(3-fluoro-4-{[1-methyl-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

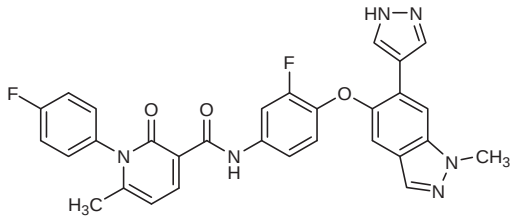
mérestinib

N-(3-fluoro-4-{[1-méthyl-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy}phényl)-1-(4-fluorophényl)-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

merestinib

N-(3-fluoro-4-{[1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

$C_{30}H_{22}F_2N_6O_3$



mirvetuximabum soravtansinum #

mirvetuximab soravtansine

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FOLR1 (folate receptor 1, folate receptor alpha, FR-alpha, adult folate-binding protein, FBP, ovarian tumor-associated antigen MOv18)], chimeric monoclonal antibody conjugated to maytansinoid DM4;

	gamma1 heavy chain (1-447) [*Mus musculus* VH (IGHV1-37*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (119-216), hinge (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV3-9*01 -IGKJ2*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide;conjugated, on an average of 3 or 4 lysyl, to maytansinoid DM4 [*N*2'-deacetyl-*N*2'-(4-mercapto-4-methyl-1-oxopentyl)-maytansine] via the reducible sulfo-SPDB linker [*N*-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)-2-sulfobutanoate]
mirvétuximab soravtansine	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FOLR1 (réceptor 1 du folate, récepteur alpha du folate, FR-alpha, protéine de l'adulte liant le folate, FBP, antigène MOv18 associé à des tumeurs ovariennes)], anticorps monoclonal chimérique conjugué au maytansinoïde DM4; chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Mus musculus* VH (IGHV1-37*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (119-216), charnière (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV3-9*01 -IGKJ2*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure; conjugué, sur 3 ou 4 lysyl en moyenne, au maytansinoïde DM4 [*N*2'-déacétyl-*N*2'-(4-mercapto-4-méthyl-1-oxopentyl)-maytansine] via le linker sulfo-SPDB réductible [4-(2-pyridyldithio)-2-sulfobutanoate de *N*-succinimidyle]
mirvetuximab soravtansina	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FOLR1 (receptor 1 de folato, receptor alfa de folato, FR-alfa, proteína del adulto que liga el folato, FBP, antígeno MOv18 asociado a tumores ováricos)], anticuerpo monoclonal quimérico conjugado con el maitansinoide DM4; cadena pesada gamma1 (1-447) [*Mus musculus* VH (IGHV1-37*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (119-216), cbisagra (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-218')-disulfuro con la cadena ligera-*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro; conjugado en 3-4 grupos lisil por término medio con el maitansinoide DM4 [*N*2'-desacetil-*N*2'-(4-mercapto-4-metil-1-oxopentil)-maitansina] mediante el espaciador sulfo-SPDB reducible [4-(2-piridilditio)butanoato de *N*-succinimidilo]

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VVKPGASVKI SCKASGYTFT GYFMNWVKQS PGQSLEWIGR  50
IHPYDGDTFY NQKFQGKATL TVDKSSNTAH MELLSLTSED FAVYYCTRYD 100
GSRAMDYWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVLTQSPLS LAVSLGQPAI ISCKASQSVS FAGTSLMHWY HQKPGQQPRL  50
LIYRASNLEA GVPDRFSGSG SKTDFTLTIS PVEAEDAATY YCQQSREYPY 100
TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

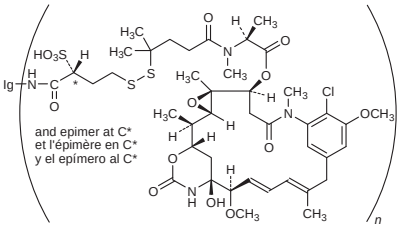
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L (C23-C104) 23'-92' 138'-198'
23'"-92'" 138'"-198'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-218' 221"-218'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227'" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

soravtansine / soravtansine / soravtansina

$Ig(NH_2)_n$ = Immunoglobulin



monalizumabum #

monalizumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* KLRC1 (killer cell lectin-like receptor subfamily C member 1, NKG2-A, NKG2A, CD159a, CD94)],humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-452) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (117), L123>T (130)) [8.8.18] (1-125)), IGHG4*01 (CH1 (126-223), hinge S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (87.40%) - IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (231-231":234-234")-bisdisulfide

monalizumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* KLRC1 (membre 1 de la sous-famille C des récepteurs de type lectine des cellules NK, NKG2-A, NKG2A, CD159a, CD94)], anticorps monoclonal humanisé;

chaîne lourde gamma4 (1-452) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (117), L123>T (130)) [8.8.18] (1-125)), IGHG4*01 (CH1 (126-223), charnière S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure

monalizumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* KLRC1 (miembro 1 de la subfamilia C de receptores de tipo lectina de las células NK, NKG2-A, NKG2A, CD159a, CD94)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-452) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (117), L123>T (130)) [8.8.18] (1-125)), IGHG4*01 (CH1 (126-223), bisagra S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMNWVRQA PGQGLEWMGR  50
IDPYDSETHY AQKLQGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARGG 100
YDFDVGTLYW FFDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL 450
GK                                                      452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASENIY SYLAWYQQKP GKAPKLLIYN  50
AKTLAEGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH HYGTPRTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	152-208	266-326	372-430
	22"-96"	152"-208"	266"-326"	372"-430"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	139-214'	139"-214'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	231-231"	234-234"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
302, 302"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

murepavadinum

murepavadin

cyclo[L-alanyl-L-seryl-D-prolyl-L-prolyl-L-threonyl-L-tryptophyl-L-isoleucyl-(2*S*)-2,4-diaminobutanoyl-L-ornithyl-(2*R*)-2,4-diaminobutanoyl-(2*S*)-2,4-diaminobutanoyl-L-tryptophyl-(2*S*)-2,4-diaminobutanoyl-(2*S*)-2,4-diaminobutanoyl]

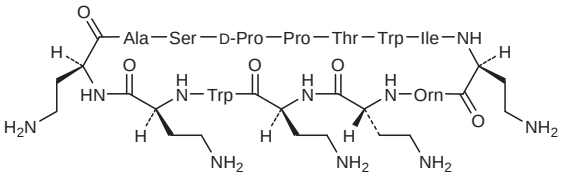
murépavadine

cyclo[L-alanyl-L-séryl-D-prolyl-L-prolyl-L-thréonyl-L-tryptophyl-L-isoleucyl-(2*S*)-2,4-diaminobutanoyl-L-ornithyl-(2*R*)-2,4-diaminobutanoyl-(2*S*)-2,4-diaminobutanoyl-L-tryptophyl-(2*S*)-2,4-diaminobutanoyl-(2*S*)-2,4-diaminobutanoyl]

murepavadina

ciclo[L-alanil-L-seril-D-prolil-L-prolil-L-treonil-L-triptofil-L-isoleucil-(2*S*)-2,4-diaminobutanoil-L-ornitil-(2*R*)-2,4-diaminobutanoil-(2*S*)-2,4-diaminobutanoil-L-triptofil-(2*S*)-2,4-diaminobutanoil-(2*S*)-2,4-diaminobutanoil]

$C_{73}H_{112}N_{22}O_{16}$



nadorameranum #

nadorameran

an mRNA molecule encoding the rabies virus glycoprotein RAV-G containing elements for expression within eukaryotic cells; manufactured by enzymatic *in vitro* transcription from linearized plasmid DNA

nadoraméran

ARN messager codant la glycoprotéine G du virus de la rage contenant les éléments pour son expression dans des cellules eucaryotes; obtenu par transcription enzymatique *in vitro* à partir d'ADN de plasmide linéarisé

nadoramerán

ARN mensajero que codifica la glicoproteína G del virus de la rabia y contiene los elementos para su expresión en células eucariotas; obtenido por transcripción enzimática *in vitro* a partir de ADN de plásmido transformado en lineal

nastorazepidum

nastorazepide

3-({[(3*R*)-5-cyclohexyl-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzodiazepin-3-yl]carbamoyl}amino)benzoic acid

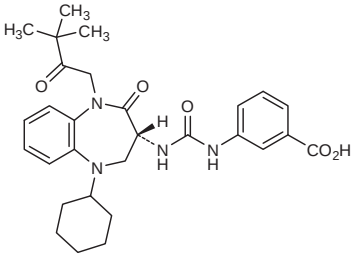
nastorazépide

acide 3-({[(3*R*)-5-cyclohexyl-1-(3,3-diméthyl-2-oxobutyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1,5-benzodiazépin-3-yl]carbamoyl}amino)benzoïque

nastorazepida

ácido 3-({[(3*R*)-5-ciclohexyl-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,5-benzodiazepin-3-il]carbamoil}amino)benzoico

$C_{29}H_{36}N_4O_5$



natrii cinhyaluronas
cinhyaluronate sodium

sodium salt of hyaluronic acid partly amidified with 3-{[(2*E*)-3-phenylprop-2-enoyl]oxy}propan-1-amine

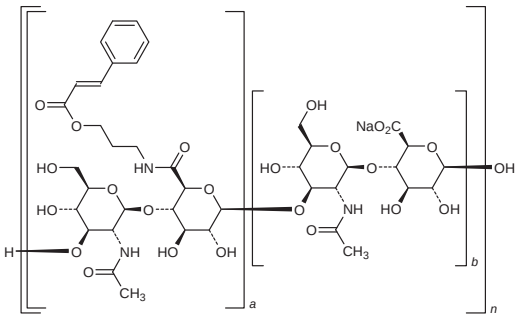
cinhyaluronate de sodium

sel sodique de l'acide hyaluronique partiellement amidifié par la 3-{[(2*E*)-3-phénylprop-2-énoyl]oxy}propan-1-amine

cinhialuronato de sodio

sal sódica del ácido hialurónico parcialmente amidificado por la 3-{[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]oxi}propan-1-amina

$[(C_{26}H_{34}N_2O_{12})_a(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_b]_nH_2O$



navivumabum #
navivumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[influenza A virus hemagglutinin HA], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-456) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (78.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.19] (1-126) -IGHG1*07, G1m17,1,2 (CH1 (127-224), hinge (225-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (127-456)], (229-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (82.30%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimer (235-235'':238-238'')-bisdisulfide

navivumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[hémagglutinine HA du virus de la grippe A], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-456) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (78.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.19] (1-126) -IGHG1*07, G1m17,1,2 (CH1 (127-224), charnière (225-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (127-456)], (229-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (82.30%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimère (235-235'':238-238'')-bisdisulfure

navivumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[hemaglutinina HA del virus de la gripe A], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-456) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (78.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.19] (1-126) -IGHG1*07, G1m17,1,2 (CH1 (127-224), bisagra (225-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (127-456)], (229-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (82.30%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dímero (235-235'':238-238'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGYSFS TYGVSWVRQA PGQGPEWVGW  50
ISAYTGITDY AQKFQGRVTL TTDATTATAF LDLRSLRPDD TATYFCARDK 100
VQGRVEVGSG GRHDYWGQGT LVIVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA 150
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS 200
SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF 250
LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP 300
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG 350
QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY 400
KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEG LHNHYTQKSL 450
SLSPGK                                                 456
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EVVLTQSPGT LALPPGERAT LSCRASHRVG STYIAWYQQK SGQAPRRLIY  50
GASNRATDIP DRFSGSGSGT DFTLTIRRLE PEDSAVYYCQ QFSVSPWTFG 100
QGTRVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H (C23-C104)  22-96    153-209    270-330   376-434
                    22''-96''  153''-209''  270''-330''  376''-434''
Intra-L (C23-C104)  23'-89'    135'-195'
                    23'''-89'''  135'''-195'''
Inter-H-L (h 5-CL 126)  229-215'  229''-215'''
Inter-H-H (h 11, h 14)  235-235''  238-238''
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
306, 306''

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales
H CHS K2 C-terminal lysine clipping:
456, 456''

neladenosoni bialanas

neladenoson bialanate

2-{4-[2-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl L-alanyl-L-alaninate

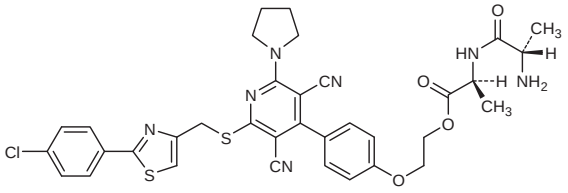
bialanate de néladénoson

L-alanyl-L-alaninate de 2-{4-[2-({[2-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-4-yl]méthyl}sulfanyl)-3,5-dicyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phénoxy}éthyle

bialanato de neladenosón

L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo

$C_{35}H_{34}ClN_7O_4S_2$



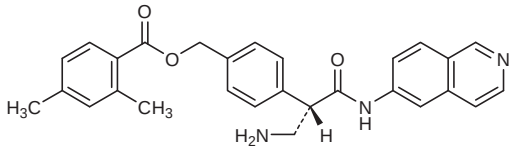
netarsudilum

netarsudil — {4-[(2*S*)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]phenyl}methyl 2,4-dimethylbenzoate

nétarsudil — 2,4-diméthylbenzoate de {4-[(2*S*)-3-amino-1-(isoquinoléin-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]phényl}méthyle

netarsudil — 2,4-dimetilbenzoato de {4-[(2*S*)-3-amino-1-(isoquinolein-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il]fenil}metilo

$C_{28}H_{27}N_3O_3$



obiltoxaximabum #

obiltoxaximab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Bacillus anthracis* anthrax toxin protective antigen (PA)], chimeric monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV1-82*01 -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, Gm17,1 (CH1 (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-96*01 -*Homo sapiens* IGKJ1*01 K127>R (107) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (228-228'':231-231'')-bisdisulfide

obiltoxaximab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[antigène protecteur (AP) de la toxine de *Bacillus anthracis* de la maladie du charbon], anticorps monoclonal chimérique;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV1-82*01 -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, Gm17,1 (CH1 (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-96*01 -*Homo sapiens* IGKJ1*01 K127>R (107) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (228-228'':231-231'')-bisdisulfure

obiltoxaximab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[antigeno protector (AP) de la toxina de *Bacillus anthracis*, del carbunco], anticuerpo monoclonal quimérico;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV1-82*01 -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, Gm17,1 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-96*01 -*Homo sapiens* IGKJ1*01 K127>R (107) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimero (228-228'':231-231'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQQSGPE LKKPGASVKV SCKDSGYAFS SSWMNWVRQA PGQGLEWIGR  50
IYPGDGDTNY NGKFQGRVTI TADKSSSTAY MELSSLRSED TAVYFCARSG 100
LLRYAMDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIR NYLNWYQQKP GKAVKLLIYY  50
TSRLLPGVPS RFSGSGSGTD YSLTISSQEQ EDIGTYFCQQ GNTLPWTFGQ 100
GTKVEIRRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 263-323 369-427
22''-96'' 146''-202'' 263''-323'' 369''-427''
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'''-88''' 134'''-194'''
Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-214' 222''-214'''
Inter-H-H (h 11, h 14) 228-228'' 231-231''

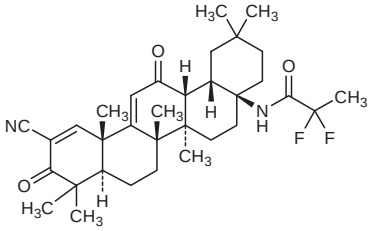
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
299, 299''

omaveloxolonum
omaveloxolone — *N*-(2-cyano-3,12-dioxo-28-noroleana-1,9(11)-dien-17-yl)-2,2-difluoropropanamide

omavéloxolone — *N*-(2-cyano-3,12-dioxo-28-noroléana-1,9(11)-dién-17-yl)-2,2-difluoropropanamide

omaveloxolona — *N*-(2-ciano-3,12-dioxo-28-noroleana-1,9(11)-dien-17-il)-2,2-difluoropropanamida

$C_{33}H_{44}F_2N_2O_3$



opicinumabum #
opicinumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* LINGO1 (leucine-rich repeat and Ig-like domain-containing nogo receptor-interacting protein 1, LINGO-1, leucine-rich repeat neuronal protein 1, LERN1, leucine-rich repeat neuronal protein 6A, LRRN6A)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (119-216), hinge (217-231), CH2 T85.3>A (300) (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide

opicinumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* LINGO1 (protéine 1 interagissant avec le récepteur de nogo et contenant des répétitions riches en leucine et un domaine Ig-like, LINGO-1, protéine neuronale 1 contenant des répétitions riches en leucine, LERN1, protéine neuronale 6A contenant des répétitions riches en leucine, LRRN6A)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (119-216), charnière (217-231), CH2 T85.3>A (300) (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimère (227-227''':230-230'')-bisdisulfure
opicinumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* LINGO1 (proteína 1 que interacciona con el receptor de nogo y contiene repeticiones ricas en leucina y un dominio Ig-like, LINGO-1, proteína neuronal 1, que contiene repeticiones ricas en leucina,LERN1, proteína neuronal 6A que contiene repeticiones ricas en leucina, LRRN6A)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ; cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (119-216), bisagra (217-231), CH2 T85.3>A (300) (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dímero (227-227''':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYEMKWVRQA PGKGLEWVSV  50
IGPSGGFTFY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCATEG 100
DNDAFDIWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSA 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPMYTFG 100
QGTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	145-201	262-322	368-426
	22"-96"	145"-201"	262"-322"	368"-426"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	135'-195'		
	23'''-88'''	135'''-195'''		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	221-215'	221"-215'''		
Inter-H-H (h 11, h 14)	227-227"	230-230"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298" but no glycosylation owing to / mais pas de glycosylation dû à / pero ningún glicosilación debida a H CH2 T85.3>A (300, 300")

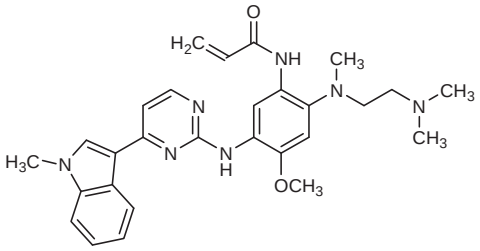
osimertinibum

osimertinib — *N*-(2-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide

osimertinib — *N*-(2-{[2-(diméthylamino)éthyl](méthyl)amino}-4-méthoxy-5-{[4-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phényl)prop-2-énamide

osimertinib — *N*-(2-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida

$C_{28}H_{33}N_7O_2$



pamrevlumabum #

pamrevlumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CTGF (connective tissue growth factor, CCN family member 2, CCN2, hypertrophic chondrocyte-specific protein 24, HCS24, insulin-like growth factor-binding protein 8, IGFBP-8)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48*03 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.14] (1-120) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer(229-229'':232-232'')-bisdisulfide

pamrevlumab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CTGF (facteur de croissance du tissu conjonctif, membre 2 de la famille CCN, CCN2, protéine 24 spécifique de l'hypertrophie des chondrocytes, HCS24, protéine 8 liant le facteur de croissance analogue à l'insuline, IGFBP-8)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48*03 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.14] (1-120) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure

pamrevlumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CTGF (factor de crecimiento de tejido conjunctivo, miembro 2 de la familia CCN, CCN2, proteína 24 específica de la hipertrofia de condrocitos, HCS24, proteína 8 que ligada el factor de crecimiento análogo a la insulina, IGFBP-8)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48*03 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.14] (1-120) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EGQLVQSGGG LVHPGGSLRL SCAGSGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVSG  50
IGTGGGTYST DSVKGRFTIS RDNAKNSLYL QMNSLRAEDM AVYYCARGDY 100
YGSGSFFDCW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP EKAPKSLIYA  50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPPTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-95	147-203	264-324	370-428
	22''-95''	147''-203''	264''-324''	370''-428''
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	223-214'	223''-214'''		
Inter-H-H (h 11, h 14)	229-229''	232-232''		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 300''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans/ glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés/ glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales
H VH CDR3 C117 (109, 109''): cysteinylation with either Cys, Cys-Gly, glutathione, or no cysteinylation cystéinylation avec soit Cys, Cys-Gly, glutathion, ou absence de cystéinylation / cisteinilación con Cis, o Cis-Gli, o glutatión, o ausencia de cisteinilación

pegcantratinibum

pegcantratinib

(5'*R*,9*S*,12*R*)-9-methyl-3'-[α-methylpoly(oxyethane-1,2-diyl)]-2,3,11,12-tetrahydro-1*H*,9*H*-spiro[9,12-epoxydiindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]pyrrolo[3,4-*i*][1,6]benzodiazocine-10,5'-oxazolidine]-1,2',4'-trione

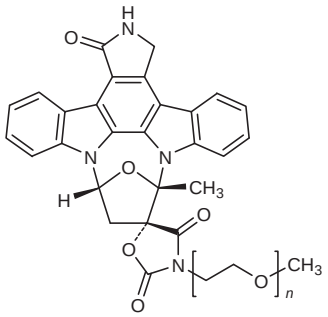
pegcantratinib

(5'*R*,9*S*,12*R*)-9-méthyl-3'-[α-méthylpoly(oxyéthane-1,2-diyl)]-2,3,11,12-tétrahydro-1*H*,9*H*-spiro[9,12-époxydiindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]pyrrolo[3,4-*i*][1,6]benzodiazocine-10,5'-oxazolidine]-1,2',4'-trione

pegcantratinib

(5'*R*,9*S*,12*R*)-9-metil-3'-[α-metilpoli(oxietano-1,2-diil)]-2,3,11,12-tetrahidro-1*H*,9*H*-espiro[9,12-epoxidiindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]pirrolo[3,4-*i*][1,6]benzodiazocina-10,5'-oxazolidina]-1,2',4'-triona

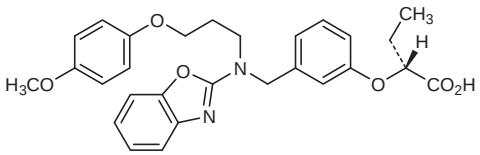
$C_{28}H_{20}N_4O_5[C_2H_4O]_n$



pemafibratum

pemafibrate	(2*R*)-2-[3-({(1,3-benzoxazol-2-yl)[3-(4-methoxyphenoxy) propyl]amino}methyl)phenoxy]butanoic acid
pémafibrate	acide (2*R*)-2-[3-({(1,3-benzoxazol-2-yl)[3-(4-méthoxyphénoxy)propyl]amino}méthyl)phénoxy] butanoïque
pemafibrato	ácido (2*R*)-2-[3-({(benzoxazol-2-il)[3-(4-metoxifenoxi) propil]amino}metil)fenoxi]butanoico

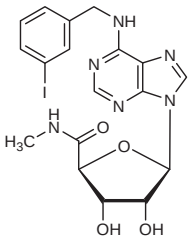
$C_{28}H_{30}N_2O_6$



piclidenosonum

piclidenoson	1-deoxy-1-(6-{[(3-iodophenyl)methyl]amino}-9*H*-purin-9-yl)-*N*-methyl-β-D-ribofuranuronamide
piclidénoson	1-déoxy-1-(6-{[(3-iodophényl)méthyl]amino}-9*H*-purin-9-yl)-*N*-méthyl-β-D-ribofuranuronamide
piclidenosón	1-desoxi-1-(6-{[(3-iodofenil)metil]amino}-9*H*-purin-9-il)-*N*-metil-β-D-ribofuranuronamida

$C_{18}H_{19}IN_6O_4$



plozalizumabum #	
plozalizumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CCR2 (chemokine (C-C motif) receptor 2, C-C chemokine receptor 2, CC-CKR-2, CKR-2, monocyte chemoattractant protein 1 receptor, MCP-1-R, CD192)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-73*01 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.10.8] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (118-215), hinge (216-230), CH2 L1.2>A (235), G1>A (237) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimer (226-226":229-229")-bisdisulfide
plozalizumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CCR2 (récepteur 2 de chimiokine (C-C motif), récepteur 2 de chimiokine C-C, CC-CKR-2, CKR-2, récepteur de la protéine 1 chimio-attractive du monocyte, MCP-1-R, CD192)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-73*01 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.10.8] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (118-215), charnière (216-230), CH2 L1.2>A (235), G1>A (237) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure
plozalizumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CCR2 (receptor 2 de quimiokina (C-C motif), receptor 2 de quimiokina C-C, CC-CKR-2, CKR-2, receptor de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos, MCP-1-R, CD192)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-73*01 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.10.8] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (118-215), bisagra (216-230), CH2 L1.2>A (235), G1>A (237) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS AYAMNWVRQA PGKGLEWVGR  50
IRTKNNNYAT YYADSVKDRF TISRDDSKNT LYLQMNSLKT EDTAVYYCTT 100
FYGNGVWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELAGAPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTFLNW FQQRPGQSPR  50
RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP 100
YTFGQGTRLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-98	144-200	261-321	367-425
	22"-98"	144"-200"	261"-321"	367"-425"
Intra-L (C23-C104)	23'-93'	139'-199'		
	23'"-93'"	139'"-199'"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	220-219'	220"-219'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)	226-226"	229-229"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
297, 297"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

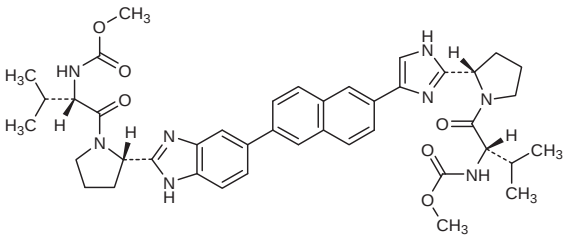
ravidasvirum

ravidasvir — methyl *N*-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[5-(6-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}naphthalen-2-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate

ravidasvir — *N*-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[5-(6-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}naphtalén-2-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate de méthyle

ravidasvir — *N*-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[5-(6-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}naftalen-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

$C_{42}H_{50}N_8O_6$



rinucumabum #

rinucumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDGFRB (platelet-derived growth factor receptor beta subunit, PDGFR-1, CD140b)], human monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-39*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [10.7.14] (1-122) -IGHG4*01 (CH1 (123-220), hinge S10>P (230) (221-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (123-449)], (136-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV3-20*01 (91.70%) -IGKJ3*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimer (228-228'':231-231'')-bisdisulfide

rinucumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDGFRB (sous-unité bêta du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes, PDGFR-1, CD140b)], anticorps monoclonal humain;
chaîne lourde gamma4 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-39*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [10.7.14] (1-122) -IGHG4*01 (CH1 (123-220), charnière S10>P (230) (221-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (123-449)], (136-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV3-20*01 (91.70%) -IGKJ3*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimère (228-228'':231-231'')-bisdisulfure

rinucumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDGFRB (subunidad beta del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, PDGFR-1, CD140b)], anticuerpo monoclonal humano;
cadena pesada gamma4 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-39*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [10.7.14] (1-122) -IGHG4*01 (CH1 (123-220), bisagra S10>P (230) (221-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (123-449)], (136-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV3-20*01 (91.70%) -IGKJ3*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dímero (228-228'':231-231'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QLQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIT SSSYYWGWIR QPPGKGLEWI  50
GSIYYRGSTN YNPSLKSRVT ISVDSSKNQF YLKVSSVTAV DTAVYYCARQ 100
NGAARPSWFD PWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPDT ISLSPGERAT LSCRASQSIS SIYLAWYQQK PGQAPRLLIY  50
GASSRVTGIP DRFSVSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ HYGISPFTFG 100
PGTKVDIRRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H (C23-C104)  22-97    149-205    263-323    369-427
                    22''-97''  149''-205''  263''-323''  369''-427''
Intra-L (C23-C104)  23'-89'    135'-195'
                    23'''-89'''  135'''-195'''
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)  136-215'    136''-215'''
Inter-H-H (h 8, h 11)      228-228''   231-231''
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
299, 299''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales
H CHS K2 C-terminal lysine clipping:
449, 449''

risankizumabum #

risankizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL23A (interleukin 23 subunit alpha, IL-23A, IL23 subunit p19, IL23p19)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (79.40%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 L1.3>A (237), L1.2>A (238) (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-27*01 (80.00%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide

risankizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL23A (interleukine 23 sous-unité alpha, IL-23A, IL23 sous-unité p19, IL23p19)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (79.40%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 L1.3>A (237), L1.2>A (238) (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-27*01 (80.00%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure

risankizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL23A (interleukina 23 subunidad alfa, IL-23A, IL23 subunidad p19, IL23p19)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (79.40%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 L1.3>A (237), L1.2>A (238) (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-27*01 (80.00%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DQTIHWMRQA PGQGLEWIGY  50
IYPRDDSPKY NENFKGKVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAIPD 100
RSGYAWFIYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASRDVA IAVAWYQQKP GKVPKLLIYW  50
ASTRHTGVPS RFSGSGSGRTD FTLTISSLQP EDVADYFCHQ YSSYPFTFGS 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                      214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H (C23-C104)  22-96    147-203    264-324    370-428
                    22''-96''  147''-203''  264''-324''  370''-428''
Intra-L (C23-C104)  23'-88'    134'-194'
                    23'''-88'''  134'''-194'''
Inter-H-L (h 5-CL 126)  223-214'  223''-214'''
Inter-H-H (h 11, h 14)    229-229''  232-232''
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 300''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

rivabazumabum pegolum #

rivabazumab pegol	immunoglobulin Fab' G1-kappa pegylated, anti-[*Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system (TTSS) PcrV protein], pegylated humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain fragment VH-(CH1-hinge) (1-238) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-30*06 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (125-222), hinge C5>S (227) (223-237), CH2 (238)) (125-238)], noncovalently associated with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (84.60%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 C126>S (214') (108'-214')]; conjugated via a linker of the maleimide group (thioether bond with cysteinyl H h 11 (C233) and H h 14 (236)) to two linear chains of methoxy polyethylene glycol 30 (mPEG30).
rivabazumab pégol	immunoglobuline Fab' G1-kappa pégylé, anti-[protéine PcrV du système de sécrétion type III (TTSS) de *Pseudomonas aeruginosa*], anticorps monoclonal humanisé pégylé; fragment VH-(CH1-charnière) de la chaîne lourde gamma1 (1-238) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-30*06 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (125-222), charnière C5>S (227) (223-237), CH2 (238)) (125-238)], associé de manière non covalente avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (84.60%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 C126>S (214') (108'-214')]; conjugué via un linker du groupe maléimide (liaison thioéther avec les cystéinyl H h 11 (C233) et H h 14 (C236)) à deux chaînes linéaires de méthoxy polyéthylène glycol 30 (mPEG30).
rivabazumab pegol	inmunoglobulina Fab' G1-kappa pegilada, anti-[proteína PcrV del sistema de secreción tipo III (TTSS) de *Pseudomonas aeruginosa*], anticuerpo monoclonal humanizado pegilado; fragmento VH-(CH1-bisagra) de la cadena ligera gamma1 (1-238) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-30*06 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.117] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1(125-222), bisagra C5>S (227) (223-237), CH2 (238)) (125-238)], asociado de modo no covalente con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (84.60%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 C126>S (214') (108'-214')]; conjugado mediante un espaciador del grupo maleimida (unión tioéter con los cisteinil H h 11 (C233) et H h 14 (C236)) con dos cadenas lineales de metoxi polietilen glicol 30 (mPEG30).

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYPMHWVRQA PGKGLEWVAV  50
ISYDGSEKWY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LEMNSLRPED TAVYYCARNR 100
GDIYYDFTYA MDIWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL 200
GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSSDKT HTCPPCPA              238
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQLTQSPST LSASVGDSVT ITCRASEGVD RWLAWYQQKP GRAPKLLIYD  50
ASTLQSGVPS RFSGSGSGTE FSLTISSLQP DDVATYYCQH FWGTPYTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGES                                       214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 151-207
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
None

Pegylation site / Site de pegylation / Posiciones de pegilación
H hinge h 11, h 14
C233, C236

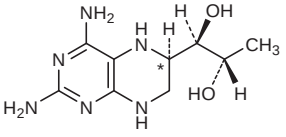
ronopterinum

ronopterin — (1*R*,2*S*)-1-[(6*RS*)-2,4-diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propane-1,2-diol

ronoptérine — (1*R*,2*S*)-1-[(6*RS*)-2,4-diamino-5,6,7,8-tétrahydroptéridin-6-yl]propane-1,2-diol

ronopterina — (1*R*,2*S*)-1-[(6*RS*)-2,4-diamino-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6-il]propano-1,2-diol

$C_9H_{16}N_6O_2$



and epimer at C*
et l'épimère en C*
y el epímero al C*

rovalpituzumabum #

rovalpituzumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL3 (delta-like ligand 3)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (86.700%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (119-216), hinge (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (87.40%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (227-227":230-230")-bisdisulfide

rovalpituzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL3 (delta-like ligand 3)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (86.700%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (119-216), charnière (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (87.40%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

rovalpituzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL3 (delta-like ligando 3)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (86.700%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 G1m17,1 (CH1 (119-216), bisagra(217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (87.40%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVRQA PGQGLEWMGW  50
INTYTGEPTY ADDFKGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARIG 100
DSSPSDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCKASQSVS NDVVWYQQKP GQAPRLLIYY  50
ASNRYTGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ DYTSPWTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-214' 221"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

rovalpituzumabum tesirinum #

rovalpituzumab tesirine	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL3 (delta-like ligand 3)], humanized monoclonal antibody conjugated to the pyrrolobenzodiazepine (PBD) dimer SCX; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (86.700%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 G1m17,1 (CH1 (119-216), hinge (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (87.40%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (227-227''':230-230'')-bisdisulfide; conjugated, on an average of 2 cysteines, to the pyrrolobenzodiazepine (PBD) dimer SCX, via a cleavable (valine-alanine dipeptide as cathepsin B cleavage site) maleimide type linker containing a spacer PEG (n=8)
rovalpituzumab tésirine	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL3 (delta-like ligand 3)], anticorps monoclonal humanisé conjugué au dimère de pyrrolobenzodiazépine (PDB) SCX; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (86.700%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 G1m17,1 (CH1 (119-216), charnière (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (87.40%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (227-227''':230-230'')-bisdisulfure; conjugué, sur 2 cystéines en moyenne, au dimère de pyrrolobenzodiazépine (PBD) SCX, via un linker clivable (dipeptide valine-alanine clivable par la cathepsine B) de type maléimide et comprenant un espaceur PEG (n=8)
rovalpituzumab tesirina	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL3 (delta-like ligando 3)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con el dímero de pirrolobenzodiazepina (PDB) SCX; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (86.700%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 G1m17,1 (CH1 (119-216), bisagra(217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (87.40%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (227-227''':230-230'')-bisdisulfuro; conjugado, en una media de 2 cisteinas, al dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD) SCX, mediante un espaciador escindible (dipéptido valina-alanina escindible por la catepsina B) de tipo maleimida que comprende un espaciador PEG (n=8)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVRQA PGQGLEWMGW  50
INTYTGEPTY ADDFKGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARIG 100
DSSPSDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCKASQSVS NDVVWYQQKP GQAPRLLIYY  50
ASNRYTGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ DYTSPWTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	145-201	262-322	368-426
	22"-96"	145"-201"	262"-322"	368"-426"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)*	221-214'	221"-214'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)*	227-227"	230-230"		

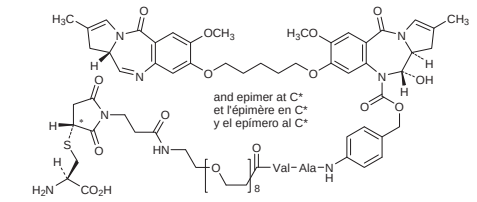
*One or two of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 2 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.
*Un ou deux des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 2 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.
*Faltan uno o dos puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 2 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

Potential modified residues / Résidus modifies potentiels / Restos modificados potenciales

C 214',214'" ; 221,221" ; 227,227" ; 230,230"

"*S*-tesirine Cysteine"



sacituzumabum govitecanum #
sacituzumab govitecan

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TACSTD2 (tumor-associated calcium signal transducer 2, membrane component chromosome 1 surface marker 1, M1S1, gastrointestinal tumor-associated antigen GA7331, pancreatic carcinoma marker protein GA733-1, epithelial glycoprotein-1, EGP-1, trophoblast antigen-2, cell surface glycoprotein Trop-2, TROP2)], humanized monoclonal antibody conjugated to 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), active metabolite of irinotecan;
gamma1 heavy chain (1-451) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03, Gm3 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-9*01 (82.20%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 6 cysteinyl, to 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), active metabolite of irinotecan (CPT-11, camptothecin-11),via a maleimide-type cleavable linker (carbonate group, self-immolative 4-aminobenzyl alcohol and cathepsine-B-cleavable dipeptide Phe-Lys) and containing a triazoline group and a spacer PEG (n=8).

sacituzumab govitecan	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TACSTD2 (transducteur 2 de signaux calciques associé aux tumeurs, composant membranaire du chromosome 1 marqueur de surface 1, M1S1, antigène GA7331 associé aux tumeurs gastrointestinales, protéine GA733-1 marqueur de carcinomes pancréatiques, glycoprotéine épithéliale 1, EGP-1, antigène 2 du trophoblaste, glycoprotéine Trop-2 à la surface des cellules, TROP2)], anticorps monoclonal humanisé conjugué à la 7-éthyl-10-hydroxycamptothécine (SN-38), métabolite actif de l'irinotécan; chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03, Gm3 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-9*01 (82.20%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure; conjugué, sur 6 cystéinyl en moyenne, à la 7-éthyl-10-hydroxycamptothécine (SN-38), métabolite actif de l'irinotécan (CPT-11, camptothécine-11),via un linker de type maléimide, clivable (liaison carbonate et 4-aminobenzyl alcool et dipeptide Phe-Lys clivable par la cathepsine B) et comprenant un groupe triazoline et un espaceur PEG (n=8)
sacituzumab govitecán	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TACSTD2 (transductor 2 de señales de calcio asociado a los tumores, componente de membrana del cromosoma 1 marcador de superficie 1, M1S1, antígeno GA7331 asociado a tumores gastrointestinales, proteína GA733-1 marcador de carcinomes pancreáticos glicoproteína epitelial 1, EGP-1, antígeno 2 de trofoblasto, glicoproteína Trop-2 de la superficie celular, TROP2)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con la 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), metabolito activo del irinotecán; cadena pesada gamma1 (1-451) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03, Gm3 (CH1 (122-219), bisagra(220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-9*01 (82.20%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro; conjugado, en una media de 6 restos cisteinil, con la 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), metabolito activo del irinotecán (CPT-11, camptotecina-11), mediante un espaciadorde tipo maleimida, escindible (enlace carbonato y 4-aminobencil alcohol y dipéptido Phe-Lys escindible por catepsina B) y que comprende un grupo triazolina y un espaciador PEG (n=8).

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGQGLKWMGW  50
INTYTGEPTY TDDFKGRFAF SLDTSVSTAY LQISSLKADD TAVYFCARGG 100
FGSSYWYFDV WGQGSLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQLTQSPSS LSASVGDRVS ITCKASQDVS IAVAWYQQKP GKAPKLLIYS  50
ASYRYTGVPD RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAVYYCQQ HYITPLTFGA 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 265-325 371-429
22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88"' 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) * 224-214' 224"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) * 230-230" 233-233"

*Three of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 6 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.
*Trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 6 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.
*Faltan tres puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 6 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

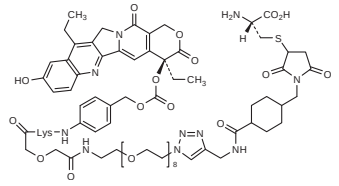
H CH2 N84.4:
301, 301"
Fucosylated complex bi-antennary Sp2/0-type glycans / glycanes de type Sp2/0 bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo Sp2/0 biantenarios complejos fucosilados

Potential modified residues / Résidus modifiés potentiels / Restos modificados potenciales

C*

214'-214"'-224-224"'-
230-230"-233-233"

* an average of 6 are substituted
* en moyenne, 6 sont substitués
* una media de 6 está sustituída



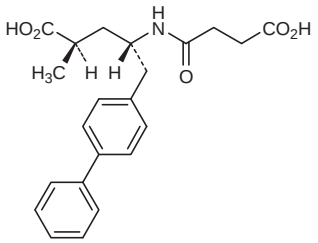
sacubitrilatum

sacubitrilat — (2*R*,4*S*)-5-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(3-carboxypropanamido)-2-methylpentanoic acid

sacubitrilate — acide (2*R*,4*S*)-5-([1,1'-biphényl]-4-yl)-4-(3-carboxypropanamido)-2-méthylpentanoïque

sacubitrilat — ácido (2*R*,4*S*)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(3-carboxipropanamido)-2-metilpentanoico

$C_{22}H_{25}NO_5$



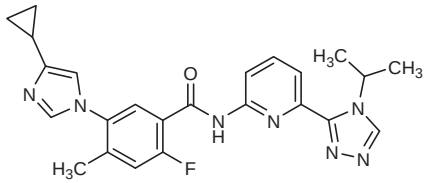
selonsertibum

selonsertib — 5-(4-cyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2-fluoro-4-methyl-*N*-{6-[4-(propan-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]pyridin-2-yl}benzamide

sélonsertib — 5-(4-cyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2-fluoro-4-méthyl-*N*-{6-[4-(propan-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]pyridin-2-yl}benzamide

selonsertib — 5-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-*N*-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-yl}benzamida

$C_{24}H_{24}FN_7O$



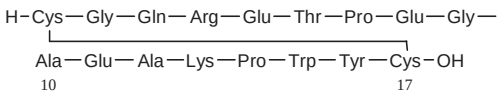
solnatidum

solnatide — L-cysteinylglycyl-[human tumor necrosis factor, membrane form-(178-191)-peptidyl]-L-cysteine, cyclic (1→17)-disulfide
or
L-cysteinylglycyl-[human tumor necrosis factor, soluble form-(102-115)-peptidyl]-L-cysteine, cyclic (1→17)-disulfide

solnatide — (1→17)-disulfure cyclique de L-cystéinylglycyl-[forme membranaire du facteur de nécrose tumorale humain-(178-191)-peptidyl]-L-cystéine
ou
(1→17)-disulfure cyclique de L-cystéinylglycyl-[forme soluble du facteur de nécrose tumorale humain-(102-115)-peptidyl]-L-cystéine

solnatida — (1→17)-disulfuro cíclico de L-cisteinilglicil-[forma de membrana del factor de necrosis tumoral humano-(178-191)-peptidil]-L-cisteina
o
(1→17)-disulfuro cíclico de L-cisteinilglicil-[forma soluble del factor de necrosis tumoral humano-(102-115)-peptidil]-L-cisteina

$C_{82}H_{119}N_{23}O_{27}S_2$



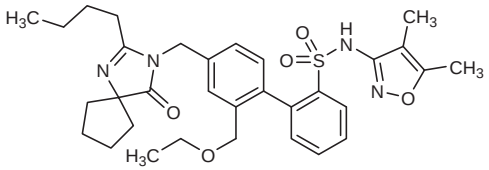
sparsentanum

sparsentan — 4'-[(2-butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-*N*-(4,5-dimethyl-1,2-oxazol-3-yl)-2'-(ethoxymethyl)[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide

sparsentan — 4'-[(2-butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-én-3-yl)méthyl]-*N*-(4,5-diméthyl-1,2-oxazol-3-yl)-2'-(éthoxyméthyl)[1,1'-biphényle]-2-sulfonamide

esparsentán — 4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-*N*-(4,5-dimetil-1,2-oxazol-3-il)-2'-(etoximetil)[1,1'-bifenilo]-2-sulfonamida

$C_{32}H_{40}N_4O_5S$



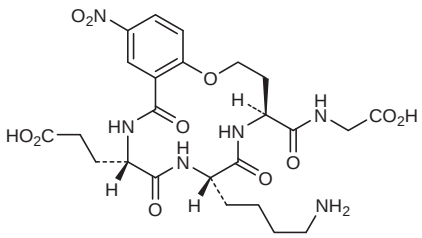
tavilermidum

tavilermide — 3-{(4*S*,7*S*,10*S*)-7-(4-aminobutyl)-4-[(carboxymethyl)carbamoyl]-14-nitro-6,9,12-trioxo-3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-decahydro-2*H*-1,5,8,11-benzoxatriazacyclotetradecin-10-yl}propanoic acid

tavilermide — acide 3-{(4*S*,7*S*,10*S*)-7-(4-aminobutyl)-4-[(carboxyméthyl)carbamoyl]-14-nitro-6,9,12-trioxo-3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-décahydro-2*H*-1,5,8,11-benzoxatriazacyclotétradécin-10-yl}propanoïque

tavilermida — ácido 3-{(4*S*,7*S*,10*S*)-7-(4-aminobutil)-4-[(carboxymetil)carbamoil]-14-nitro-6,9,12-trioxo-3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-decahidro-2*H*-1,5,8,11-benzoxatriazaciclotetradecin-10-il}propanoico

$C_{24}H_{32}N_6O_{11}$



tegoprazanum

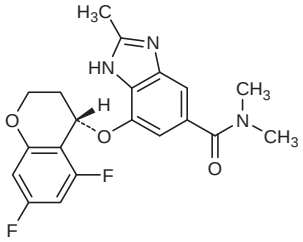
tegoprazan — 7-{[(4*S*)-5,7-difluoro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-4-yl]oxy}-*N*,*N*,2-trimethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

tégoprazan — 7-{[(4*S*)-5,7-difluoro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-4-yl]oxy}-*N*,*N*,2-triméthyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

tegoprazán

7-{[(4*S*)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-4-il]oxi}-*N*,*N*,2-trimetil-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamida

$C_{20}H_{19}F_2N_3O_3$



tesevatinibum

tesevatinib

N-(3,4-dichloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-methyloctahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]methoxy}quinazolin-4-amine

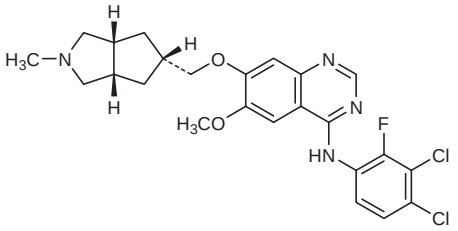
tésévatinib

N-(3,4-dichloro-2-fluorophényl)-6-méthoxy-7-{[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-méthyloctahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]méthoxy}quinazolin-4-amine

tesevatinib

N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)- 7-{[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-metiloctahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il]metoxi}-6-metoxi-quinazolin-4-amina

$C_{24}H_{25}Cl_2FN_4O_2$



tezepelumabum #

tezepelumab

immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TSLP (thymic stromal lymphopoietin)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.15] (1-122) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (123-220), hinge (221-232), CH2 (233-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (123-448)], (136-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-21*02 (96.90%) -IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')]; dimer (224-224'':225-225'':228-228'':231-231'')-tetrakisdisulfide

tézépelumab

immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TSLP (lymphopoïétine stromale thymique)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma2 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.15] (1-122) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (123-220), charnière (221-232), CH2 (233-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (123-448)], (136-213')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-21*02 (96.90%) -IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')]; dimère (224-224'':225-225'':228-228'':231-231'')-tétrakisdisulfure

tezepelumab

inmunoglobulina G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TSLP (linfopoyetina estromal tímica)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma2 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.15] (1-122) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (123-220),bisagra (221-232), CH2 (233-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (123-448)], (136-213')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-21*02 (96.90%) -IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')]; dímero (224-224'':225-225'':228-228'':231-231'')-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QMQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFR TYGMHWVRQA PGKGLEWVAV  50
IWYDGSNKHY ADSVKGRFTI TRDNSKNTLN LQMNSLRAED TAVYYCARAP 100
QWELVHEAFD IWGQGTMVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT 200
QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST 300
FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISKT KGQPREPQVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPMLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNLGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD  50
SDRPSWIPER FSGSNSGNTA TLTISRGEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG 100
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW 150
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE 200
GSTVEKTVAP TECS                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	149-205	262-322	368-426
	22''-96''	149''-205''	262''-322''	368''-426''
Intra-L (C23-C104)	22'-87'	136'-195'		
	22'''-87'''	136'''-195'''		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	136-213'	136''-213'''		
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11)	224-224''	225-225''	228-228''	231-231''

*In addition to the isoform A, isoform A/B characterized by an inter-H-H (h 4 - CH1 10) 224-136'' and an inter-H-L (h 4- CL 126) 224''-213''', instead of the inter-H-H (h 4 - h 4) 224-224'' and of one of the two inter-H-L (CH1 10-CL 126) 136''-213'''.
*En plus de l'isoforme A, isoforme A/B caractérisée par un inter-H-H (h 4 - CH1 10) 224-136'' et un inter-H-L (h 4- CL 126) 224''-213''', au lieu de l'inter-H-H (h 4 - h 4) 224-224'' et de l'un des deux inter-H-L (CH1 10-CL 126) 136''-213'''.
* además de la isoforma A, isoforma A/B caracterizado por un inter-H-H (h 4 - CH1 10) 224-136'' y un inter-H-L (h 4- CL 126) 224''-213''', en lugar del inter-H-H (h 4 - h 4) 224-224'' y uno de los dos inter-H-L (CH1 10-CL 126) 136''-213'''.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de typeCHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanosde tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

tisotumabum #
tisotumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* F3 (coagulation factor III (thromboplastin, tissue factor), CD142)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;

	gamma1 heavy chain (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (119-216), hinge (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide
tisotumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* F3 (facteur de coagulation III (thromboplastine, facteur tissulaire), CD142)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (119-216), charnière (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure
tisotumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* F3 (factor de coagulación III (tromboplastina, factor tisular), CD142)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal ; cadena pesada gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (119-216), bisagra (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQA PGKGLEWVSS  50
ISGSGDYTYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSP 100
WGYYLDSWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPPS LSASAGDRVT ITCRASQGIS SRLAWYQQKP EKAPKSLIYA  50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPYTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H (C23-C104)  22-96   145-201    262-322    368-426
                    22''-96''  145''-201''  262''-322''  368''-426''
Intra-L (C23-C104)  23'-88'   134'-194'
                    23'''-88'''  134'''-194'''
Inter-H-L (h 5-CL 126)  221-214'  221''-214'''
Inter-H-H (h 11, h 14)  227-227'''  230-230''
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
298, 298''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

tisotumabum vedotinum #

tisotumab vedotin

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* F3 (coagulation factor III (thromboplastin, tissue factor), CD142)], *Homo sapiens* monoclonal antibody conjugated to auristatin E;
gamma1 heavy chain (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (119-216), hinge (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 to 4 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a cleavable maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) type linker
For the *vedotin* part, please refer to the document *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

tisotumab védotine

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* F3 (facteur de coagulation III (thromboplastine, facteur tissulaire), CD142)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal conjugué à l'auristatine E;
chaîne lourde gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (119-216), charnière (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker clivable de type maléimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC)
Pour la partie *védotine*, veuillez-vous référer au document *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

tisotumab vedotina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* F3 (factor de coagulación III (tromboplastina, factor tisular), CD142)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal conjugado con la auristatina E;
cadena pesada gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (119-216), bisagra(217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro; conjugado, en 3 - 4 restos cisteinil por termino medio, con monometilauristatina E (MMAE), mediante un espaciador escindible de tipo maleimidocaproil-valil-citrulinil-*p*-aminobenciloxicarbonil (mc-val-cit-PABC)
La fracción *vedotina*, la pueden encontrar en el documento *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQA PGKGLEWVSS  50
ISGSGDYTYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSP 100
WGYYLDSWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPPS LSASAGDRVT ITCRASQGIS SRLAWYQQKP EKAPKSLIYA  50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPYTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126)* 221-214' 221"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14)* 227-227'' 230-230''

*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 3 to 4 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.

*Deux ou trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 3 à 4 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.

*Faltan dos o tres puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 3 a 4 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
298, 298''

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

trevogrumabum #

trevogrumab	immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MSTN (myostatin, growth differentiation factor 8, GDF8, GDF-8)], human monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T125>I (117) [8.8.13] (1-120) -IGHG4*01 (CH1 (121-218), hinge S10>P (228) (219-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (121-447)], (134-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-27*01 (90.50%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (226-226'':229-229'')-bisdisulfide
trévogrumab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MSTN (myostatine, facteur de croissance et de différenciation 8, GDF8, GDF-8)], anticorps monoclonal humain; chaîne lourde gamma4 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T125>I (117) [8.8.13] (1-120) -IGHG4*01 (CH1 (121-218), charnière S10>P (228) (219-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (121-447)], (134-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-27*01 (90.50%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure
trevogrumab	inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MSTN (miostatina, factor de crecimiento y diferenciación 8, GDF8, GDF-8)], anticuerpo monoclonal humano;

cadena pesada gamma4 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T125>I (117) [8.8.13] (1-120) -IGHG4*01 (CH1 (121-218), bisagra S10>P (228) (219-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (121-447)], (134-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-27*01 (90.50%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQVLESGGD LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYAMTWVRQA PGKGLEWVSA  50
ISGSGGSAYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTVY LQMNSLRAED TAVYYCAKDG 100
AWKMSGLDVW GQGTTVIVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPAS LSASVGDRVT ITCRASQDIS DYLAWYQQKP GKIPRLLIYT  50
TSTLQSGVPS RFRGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQK YDSAPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	147-203	261-321	367-425
	22"-96"	147"-203"	261"-321"	367"-425"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	134-214'	134"-214'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	226-226"	229-229"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
297, 297"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

tucatinibum
tucatinib

N^6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-*N*^{4}-[3-methyl-4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yloxy)phenyl]quinazoline-4,6-diamine

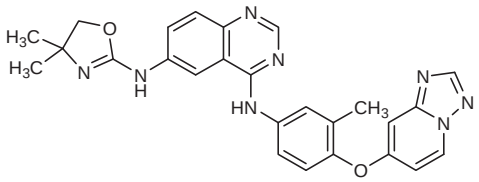
tucatinib

N^6-(4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-*N*^{4}-[3-méthyl-4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yloxy)phényl]quinazoline-4,6-diamine

tucatinib

N^6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-*N*^{4}-[3-metil-4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)fenil]quinazolina-4,6-diamina

$C_{26}H_{24}N_8O_2$

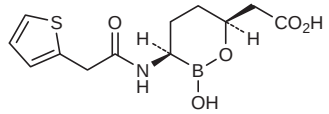


vaborbactamum
vaborbactam

{(3*R*,6*S*)-2-hydroxy-3-[2-(thiophen-2-yl)acetamido]-1,2-oxaborinan-6-yl}acetic acid

vaborbactam	acide {(3*R*,6*S*)-2-hydroxy-3-[2-(thiophén-2-yl)acétamido]-1,2-oxaborinan-6-yl}acétique
vaborbactam	ácido {(3*R*,6*S*)-2-hidroxi-3-[2-(tiofen-2-il)acetamido]-1,2-oxaborinan-6-il}acético

$C_{12}H_{16}BNO_5S$



vadastuximabum talirinum #

vadastuximab talirine	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD33 (sialic acid binding Ig-like lectin 3, SIGLEC3, SIGLEC-3, gp67, p67)], chimeric monoclonal antibody conjugated to the pyrrolobenzodiazepine (PDB) dimer SGD-1882; gamma1 heavy chain (1-447) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (118-215), hinge (216-230), CH2 S3>C (239) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV14-111*01 -*Homo sapiens* IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (226-226'':229-229'')-bisdisulfide; conjugated, on two site-specific drug attachment engineered cysteines (C239, C239''), to a maximum of 2 pyrrolobenzodiazepine (PDB) dimers SGD-1882, each via a cleavable (valine-alanine dipeptide as cathepsine B cleavage site) maleimidocaproyl type linker
vadastuximab talirine	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD33 (lectine 3 de type Ig-like liant l'acide sialique, SIGLEC3, SIGLEC-3, gp67, p67)], anticorps monoclonal chimérique conjugué au dimère de pyrrolobenzodiazépine (PDB) SGD-1882; chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (118-215), charnière (216-230), CH2 S3>C (239) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV14-111*01 -*Homo sapiens* IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure; conjugué, sur deux cystéines sites de fixation spécifique du linker-produit actif (C239, C239''), à un maximum de 2 dimères de pyrrolobenzodiazépine (PDB) SGD-1882, chacun via un linker clivable (dipeptide valine-alanine clivable par la cathepsine B) de type maléimidocaproyle

vadastuximab talirina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD33 (lectina 3 de tipo Ig-like que liga el ácido siálico, SIGLEC3, SIGLEC-3, gp67, p67)], anticuerpo monoclonal quimérico conjugado con el dimero de pyirolobenzodiazepina (PDB) SGD-1882;
cadena pesada gamma1 (1-447) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (118-215), bisagra (216-230), CH2 S3>C (239) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV14-111*01 -*Homo sapiens* IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro; conjugado, en dos císteinas sitios de fijación específicos del linker-producto activo (C239, C239''), con un máximo de 2 dímeros de pirrolobenzodiazepina (PDB) SGD-1882, cada uno mediante un espaciador escindible (dipéptido valina-alanina escindible por la catepsina B) de tipo maleimidocaproil

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYDINWVRQA PGQGLEWIGW  50
IYPGDGSTKY NEKFKAKATL TADTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCASGY 100
EDAMDYWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPCV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK    447
```

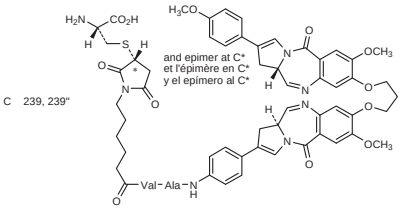
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT INCKASQDIN SYLSWFQQKP GKAPKTLIYR  50
ANRLVDGVPS RFSGSGSGQD YTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 144-200 261-321 367-425
22''-96'' 144''-200'' 261''-321'' 367''-425''
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'''-88''' 134'''-194'''
Inter-H-L (h 5-CL 126) 220-214' 220''-214'''
Inter-H-H (h 11, h 14) 226-226'' 229-229''

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
297, 297''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



velmanasum alfa #
velmanase alfa

human lysosomal alpha-mannosidase (Laman, EC3.2.1.24, mannosidase alpha class 2B member 1), produced in CHO (Chinese Hamster Ovary) cells, alfa glycoform

velmanase alfa

alpha mannosidase lysosomiale humaine (Laman, EC3.2.1.24, membre 1 de classe 2B de la mannosidase alpha), produite par la cellule ovarienne de hamster chinois (CHO), forme glycosylée alfa

velmanasa alfa

alfa manosidasa lisosómica humana (Laman, EC3.2.1.24, miembro 1 de la clase 2B de la manosidasa alfa), producida por células ováricas de hamster chino (CHO), forma glicosilada alfa

```
GGYETCPTVQ  PNMLNVHLLP  HTHDDVGWLK  TVDQYFYGIK  NDIQHAGVQY 50
ILDSVISALL  ADPTRRFIYV  EIAFFSRWWH  QQTNATQEVV  RDLVRQGRLE 100
FANGGWVMND  EAATHYGAIV  DQMTLGLRFL  EDTFGNDGRP  RVAWHIDPFG 150
HSREQASLFA  QMGFDGFFFG  RLDYQDKWVR  MQKLEMEQVW  RASTSLKPPT 200
ADLFTGVLPN  GYNPPRNLCW  DVLCVDQPLV  EDPRSPEYNA  KELVDYFLNV 250
ATAQGRYYRT  NHTVMTMGSD  FQYENANMWF  KNLDKLIRLV  NAQQAKGSSV 300
HVLYSTPACY  LWELNKANLT  WSVKHDDFFP  YADGPHQFWT  GYFSSRPALK 350
RYERLSYNFL  QVCNQLEALV  GLAANVGPYG  SGDSAPLNEA  MAVLQHHDAV 400
SGTSRQHVAN  DYARQLAAGW  GPCEVLLSNA  LARLRGFKDH  FTFCQQLNIS 450
ICPLSQTAAR  FQVIVYNPLG  RKVNWMVRLP  VSEGVFVVKD  PNGRTVPSDV 500
VIFPSSDSQA  HPPELLFSAS  LPALGFSTYS  VAQVPRWKPQ  ARAPQPIPRR 550
SWSPALTIEN  EHIRATFDPD  TGLLMEIMNM  NQQLLLPVRQ  TFFWYNASIG 600
DNESDQASGA  YIFRPNQQKP  LPVSRWAQIH  LVKTPLVQEV  HQNFSAWCSQ 650
VVRLYPGQRH  LELEWSVGPI  PVGDTWGKEV  ISRFDTPLET  KGRFYTDSNG 700
REILERRRDY  RPTWKLNQTE  PVAGNYYPVN  TRIYITDGNM  QLTVLTDRSQ 750
GGSSLRDGSL  ELMVHRRLLK  DDGRGVSEPL  MENGSGAWVR  GRHLVLLDTA 800
QAAAAGHRLL  AEQEVLAPQV  VLAPGGGAAY  NLGAPPRTQF  SGLRRDLPPS 850
VHLLTLASWG  PEMVLLRLEH  QFAVGEDSGR  NLSAPVTLNL  RDLFSTFTIT 900
RLQETTLVAN  QLREAASRLK  WTTNTGPTPH  QTPYQLDPAN  ITLEPMEIRT 950
FLASVQWKEV  DG                                          962
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
6-309 219-224 363-423 444-452

Glycosylation sites (potential) / Sites de glycosylation (potentiels) / Posiciones de glicosilación (potenciales)
Asn-84 Asn-261 Asn-318 Asn-448 Asn-596 Asn-602
Asn-643 Asn-717 Asn-783 Asn-881 Asn-940

vesatolimodum

vesatolimod

4-amino-2-butoxy-8-({3-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]phenyl}methyl)-7,8-dihydropteridin-6(5*H*)-one

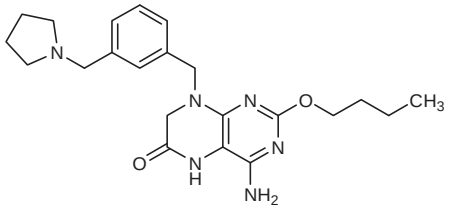
vésatolimod

4-amino-2-butoxy-8-({3-[(pyrrolidin-1-yl)méthyl]phényl}méthyl)-7,8-dihydroptéridin-6(5*H*)-one

vesatolimod

4-amino-2-butoxi-8-({3-[(pirrolidin-1-il)metil]fenil}metil)-7,8-dihidropteridin-6(5*H*)-ona

$C_{22}H_{30}N_6O_2$



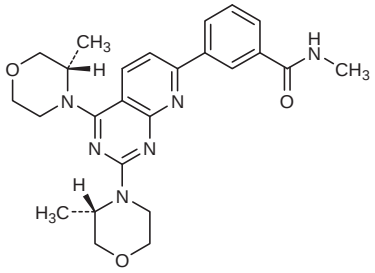
vistusertibum

vistusertib

3-{2,4-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-*N*-methylbenzamide

vistusertib	3-{2,4-bis[(3*S*)-3-méthylmorpholin-4-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-*N*-méthylbenzamide
vistusertib	3-{2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-*N*-metilbenzamida

$C_{25}H_{30}N_6O_3$



volanesorsenum

volanesorsen	*all-P-ambo*-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyluridine
volanésorsen	*tout-P-ambo*-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridine

volanesorsén

todo-P-ambo-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metiluridina

$C_{230}H_{320}N_{63}O_{125}P_{19}S_{19}$

(3'-5')(P-thio)(Amoe-Gmoe-mCmoe-Tmoe-Tmoe-dmC-dT-dT-dG-dT-dmC-dmC-dA-dG-dmC-Tmoe-Tmoe-Tmoe-Amoe-Tmoe)
d (as prefix) = 2'-deoxy
m (as prefix) = 5-methyl
moe (as suffix) = 2'-O-[2-methoxy(ethyl)]

volixibatum

volixibat

N-(3-*O*-benzyl-6-*O*-sulfo-β-D-glucopyranosyl)-*N*'-{3-[(3*S*,4*R*,5*R*)-3-butyl-7-(dimethylamino)-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ^6-benzothiepin-5-yl]phenyl}urea

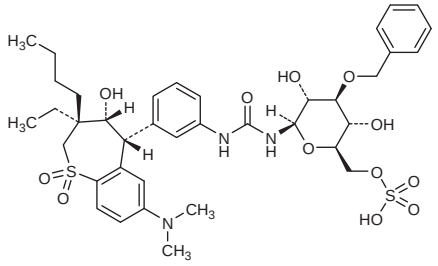
volixibat

N-(3-*O*-benzyl-6-*O*-sulfo-β-D-glucopyranosyl)-*N*'-{3-[(3*S*,4*R*,5*R*)-3-butyl-7-(diméthylamino)-3-éthyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1λ^6-benzothiépin-5-yl]phényl}urée

volixibat

N-(3-*O*-bencil-6-*O*-sulfo-β-D-glucopiranosil)-*N*'-{3-[(3*S*,4*R*,5*R*)-3-butil-7-(dimetilamino)-3-etil-4-hidroxi-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1λ^6-benzotiepin-5-il]fenil}urea

$C_{38}H_{51}N_3O_{12}S_2$



voxilaprevirum

voxilaprevir

(1a*R*,5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,22a*R*)-5-*tert*-butyl-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropanesulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-9-ethyl-18,18-difluoro-14-methoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8*H*-7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

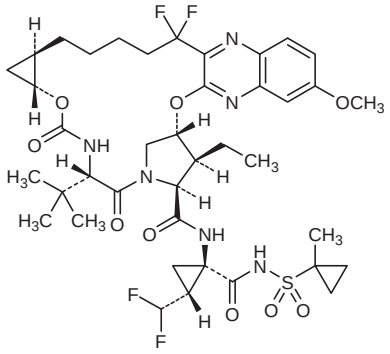
voxilaprévir

(1a*R*,5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,22a*R*)-5-*tert*-butyl-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluorométhyl)-1-[(1-méthylcyclopropanesulfonyl) carbamoyl]cyclopropyl}-9-éthyl-18,18-difluoro-14-méthoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tétradécahydro-8*H*-7,10-méthanocyclopropa[18,19] [1,10,3,6]dioxadiazacyclononadécino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

voxilaprevir

(1a*R*,5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,22a*R*)-5-*terc*-butil-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropanosulfonil) carbamoil]ciclopropil}-9-etil-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8*H*-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaciclononadecino[11,12-*b*]quinoxalina-8-carboxamida

$C_{40}H_{52}F_4N_6O_9S$



zidebactamum

zidebactam

(1*R*,2*S*,5*R*)-7-oxo-2-{2-[(3*R*)-piperidine-3-carbonyl]hydrazinecarbonyl}-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate

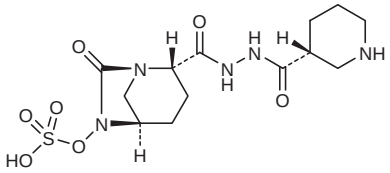
zidébactam

hydrogénosulfate de (1*R*,2*S*,5*R*)-7-oxo-2-{2-[(3*R*)-pipéridine-3-carbonyl]hydrazinecarbonyl}-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yle

zidebactam

hidrógenosulfato de (1*R*,2*S*,5*R*)-7-oxo-2-{2-[(3*R*)-piperidina-3-carbonil]hidrazinacarbonil}-1,6-diazabiciclo[3.2.1]octan-6-ilo

$C_{13}H_{21}N_5O_7S$



AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 73
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 73
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 73
(WHO Drug Information, Vol. 29, No. 1, 2015)

p. 64 **albenatidum#**
albenatide
albénatide
albenatida

replace the description and the structure by the following ones
remplacer la description et la structure par les suivantes
sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes

S$^{3.34}$-[1-(3-{[2-(2-{2-[exendin-4 *Heloderma suspectum* precursor-(48-86)-peptidyl (exenatidyl)-L-lysinamide-*N*^{6}-yl]-2-oxo-ethoxy}ethoxy)ethyl]amino}-3-oxopropyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]human serum albumin.
Peptide is synthetic, and human serum albumin is produced in *Saccharomyces cerevisiae.*

S$^{3.34}$-[1-(3-{[2-(2-{2-[précurseur de l'exendin-4 de *Heloderma suspectum*-(48-86)-peptidyl (exénatidyle)-L-lysinamide-*N*^{6}-yl]-2-oxo-éthoxy}éthoxy)éthyl]amino}-3-oxopropyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]albumine sérique humaine.
Le peptide est synthétique et l'albumine sérique humaine est produite par *Saccharomyces cerevisiae*.

S$^{3.34}$-[1-(3-{[2-(2-{2-[precursor de la exendina-4 de *Heloderma suspectum*-(48-86)-peptidil (exenatidilo)-L-lisinamida-*N*^{6}-il]-2-oxo-etoxi}etoxi)etil]amino}-3-oxopropil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]albúmina sérica humana.
El péptido es sintético y la albúmina sérica humana la produce el *Saccharomyces cerevisiae*.

Human albumin / Albumine humaine / Albumina humana

```
DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA 50
KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGEMADC CAKQEPERNE 100
CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150
APELLFFAKR YKAAFTECCQ AADKAACLLP KLDELRDEGK ASSAKQRLKC 200
ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK VHTECCHGDL 250
LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300
DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLLRLA 350
KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE 400
YKFQNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSKCCKH PEAKRMPCAE 450
DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK 500
EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550
FAAFVEKCCK ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGL                  585
```

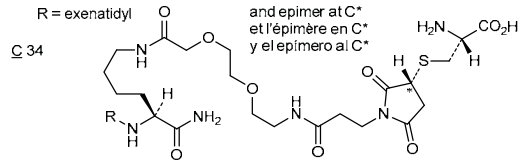
Exenatidyl / Exénatidyle / Exenatidilo

```
HGEGTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNGG PSSGAPPPS-             39
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

53-62 75-91 90-101 124-169 168-177 200-246 245-253 265-279 278-289
316-361 360-369 392-438 437-448 461-477 476-487 514-559 558-567

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado



p. 103 - 104 **pegvaliasum #**

pegvaliase *replace the description by the following one*
pegvaliase *remplacer la description par la suivante*
pegvaliasa *sustitúyase la descripción por la siguiente*

pegylated, recombinant DNA derived *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase mutein (S 503, S 565), produced in *Escherichia coli*:
[503-serine (C>S),565-serine (C>S)]phenylalanine ammonia-lyase (EC 4.3.1.24) *Anabaena variabilis* in which at least 6 lysyl residues are N^6-{6-[ω-methoxypoly(oxyethylene)]hexanoyl} substituted

mutéine (S 503, S 565) de phénylalanine ammoniac-lyase de *Anabaena variabilis*, pégylée, produite par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant:
[503-sérine (C>S),565-sérine (C>S)]phénylalanine ammoniac-lyase (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* dont au moins 6 résidus lysyl sont N^6-{6-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]hexanoyl} substitués

muteína (S 503, S 565) de la fenilalanina amoniaco-liasa de *Anabaena variabilis*, pegilada, producida en *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante:
[503-serina (C>S),565-serina (C>S)]fenilalanina amoniaco-liasa (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* de cuyos restos lisil 5, por término medio, están N^6-{6-[ω-metoxipoli(oxietileno)]hexanoil} substituidos

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 74
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 74
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 74
(WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015)

p. 421 **somapacitanum #**

somapacitan *replace the description and the structure by the following ones*
somapacitan *remplacer la description et la structure par les suivantes*
somapacitán *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

[101-{*S*-[(8*S*,22*S*,27*S*)-8,22,27-tricarboxy-2,10,19,24,29,38,42,42,44-nonaoxo-59-(1*H*-tetrazol-5-yl)-12,15,31,34-tetraoxa-42λ^6-thia-3,9,18,23,28,37,43-heptaazanonapentacontan-1-yl]-L-cysteine}]human somatropin

[101-{*S*-[(8*S*,22*S*,27*S*)-8,22,27-tricarboxy-2,10,19,24,29,38,42,42,44-nonaoxo-59-(1*H*-tétrazol-5-yl)-12,15,31,34-tétraoxa-42λ^6-thia-3,9,18,23,28,37,43-heptaazanonapentacontan-1-yl]-L-cystéine}]somatropine humaine

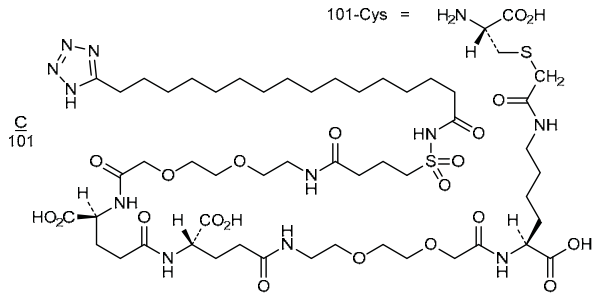
[101-{*S*-[(8*S*,22*S*,27*S*)-8,22,27-tricarboxi-2,10,19,24,29,38,42,42,44-nonaoxo-59-(1*H*-tetrazol-5-il)-12,15,31,34-tetraoxa-42λ^6-tia-3,9,18,23,28,37,43-heptaazanonapentacontan-1-il]-L-cisteina}]somatropina humana

Sequence / Séquence / Secuencia

```
FPTIPLSRLF DNAMLRAHRL HQLAFDTYQE FEEAYIPKEQ KYSFLQNPQT 50
SLCFSESIPT PSNREETQQK SNLELLRISL LLIQSWLEPV QFLRSVFANS 100
CVYGASDSNV YDLLKDLEEG IQTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS 150
HNDDALLKNY GLLYCFRKDM DKVETFLRIV QCRSVEGSCG F          191
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
53-165 182-189

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado



Electronic structure available on Mednet: http://mednet.who.int/
Structure électronique disponible sur Mednet: http://mednet.who.int/
Estructura electrónica disponible en Mednet: http://mednet.who.int/
* http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

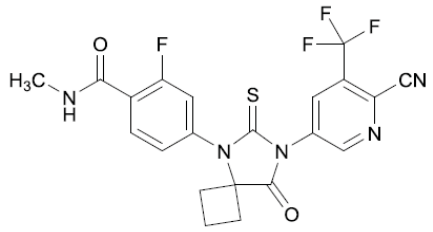
The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名・別名	4-{7-[6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル}-2-フルオロ-*N*-メチルベンズアミド（別名アパルタミド）及びその製剤
構造式	
効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌
用法・用量	通常、成人にはアパルタミドとして 1 日 1 回 240 mg を経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：アパルタミド 製剤：アーリーダ錠 60 mg（1 錠中アパルタミドを 60 mg 含有）
毒性	**単回投与毒性**

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	♂ ♀ : 500
ラット	経口	♂ : >2000[a], ♀ : >250
イヌ	経口	♂ ♀ : >40[b]

a) 雄ラットを用いた小核試験の結果に基づく
b) 雌雄のテレメトリー装着イヌを用いた心血管系安全性薬理試験の結果に基づく

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	28 日間 経口 休薬期間: 14 日間	♂	0, 0[a], 50, 150, 250	♂ : 150	≧50 : 精巣上体:小型化,重量↓,前立腺:小型化,重量↓,精嚢:小型化,重量↓,下垂体:重量↑,肝臓:重量↑,副腎:重量↑,腫大,皮質肥大 150 : 死亡(15 例中 2 例),BC↓,Hb↓,Ht↓,RET↑,PLT↑,WBC↑,Chol↑,前立腺:萎縮,精嚢:萎縮,精巣上体:精子数↓,精巣:間細胞過形成,精細管上皮変性,乳腺:雌型分化,下垂体:前葉肥大,肝臓:大型化,肝細胞肥大,甲状腺:重量↑,濾胞上皮細胞肥大,脾臓:髄外造血亢進,骨髄:造血細胞増生 250 : 死亡及び安楽死(15 例中 15 例),体重↓ 【休薬期間】 150 : 精巣上体:精子数↓,精巣:間細胞過形成,精細管上皮変性,骨髄:造血細胞過形成
ラット	13 週間 経口 休薬期間: 30 日間	♂	0, 25, 50, 100	♂ : 100	≧25 : RBC↓,Hb↓,Ht↓,RET↑,RDW↑,PLT↑,WBC↑,Chol↑,ALP↑,前立腺:小型化,重量↓,萎縮,精嚢:小型化,萎縮,精巣上体:重量↓,精巣:間細胞過形成,下垂体:重量↑,前葉細胞肥大,胸腺:重量↑,肝臓:重量↑,乳腺:雌型分化

						≧50： MCV↑,精巣上体:萎縮,副腎:重量↑,皮質肥大,脾臓:重量↑,髄外造血亢進 100： 体重増加量↓,MCH↑,精巣:重量↑,骨髄:過形成 【休薬期間】 ≧50： 精巣上体:重量↓,前立腺:重量↓,下垂体:前葉細胞肥大
	ラット	26 週間 経口	♂	0, 25, 75, 150	♂：25	≧25： 体重↓,RBC↓,Hb↓,Ht↓,RET↑,RDW↑,PLT↑,WBC↑,Chol↑,ALP↑,前立腺:小型化,重量↓,萎縮,精嚢:小型化,重量↓,萎縮,精巣上体:小型化,重量↓,萎縮,精巣:変性,間細胞過形成,乳腺:雌型分化,下垂体:重量↑,前葉細胞肥大,副腎:重量↑,皮質肥大,骨髄:過形成 ≧75： MCH↑,MCV↑,精巣:小型化,腫大,間細胞腺腫,肝臓:重量↑,小葉中心性肝細胞肥大,脾臓:重量↑ 150： 胸腺:重量↑,萎縮(発現頻度･程度↓)
	ラット	26 週間 経口 休薬 期間: 2 カ月間	♀	0, 25, 50, 100, 150	♀：25	≧25： RBC↓,Hb↓,Ht↓,WBC↑,Chol↑,乳腺:肥厚,結節形成,拡張,嚢胞,肥大,空胞化,卵巣:良性又は悪性腫瘍(莢膜細胞腫又は顆粒膜細胞腫),間質細胞過形成,黄体欠如,下垂体:腫大,過形成,副腎:腫大,重量↑,皮質肥大,肝臓:重量↑,肝細胞肥大,脾臓:髄外造血亢進,子宮:重量↑(150 mg/kg/日投与群を除く),子宮壁肥大 ≧50： 摂餌量↑,体重↑,RET↑,PLT↑,ALP↑,下垂体:重量↑,肝臓:腫大,甲状腺:濾胞細胞過形成 ≧100： MCV↑,MCH↑,RDW↑,卵巣:腫瘤,脾臓:重量↑ 150： 死亡(Day 85:25 例中 1 例) 【休薬期間】 ≧100： 卵巣:良性腫瘍(莢膜細胞腫又は顆粒膜細胞腫),間質細胞過形成,乳腺:拡張,嚢胞,肥大,空胞化,下垂体:過形成,副腎:皮質肥大,甲状腺:濾胞細胞過形成,子宮壁:肥大
	イヌ	28 日間 経口 休薬 期間: 28 日間	♂	0, 5, 10, 25[b)]	♂：10	5 及び 10： Chol↑,前立腺:小型化,重量↓,精巣上体:小型化,重量↓,精子量↓,無精子,精巣:小型化,重量↓,精子低形成,精子無形成 10：

						精巣上体:萎縮 25： 安楽死(5 例中 3 例),痙攣,振戦,活動性低下,体重増加量↓ 【休薬期間】 ≧10： 精巣上体:重量↓,精子量↓,無精子,前立腺:重量↑,精巣:重量↓,精子低形成,精子無形成
	イヌ	13 週間 経口 休薬期間: 60 日間	♂	0, 2.5, 5, 10	♂：5	≧2.5： Chol↑,前立腺:小型化,重量↓,萎縮,精巣上体:重量↓,萎縮,精子減少,精巣:精細管変性,精子減少,下垂体:重量↑,前葉細胞肥大(5 mg/kg/日投与群を除く) 10： 体重↓,精巣上体:小型化,精巣:小型化,重量↓ 【休薬期間】 10： 摂餌量↓,体重増加量↓
	イヌ	39 週間 経口	♂	0, 2.5, 5, 10	♂：＜2.5	≧2.5： 体重増加量↓,体重↓,Chol↑,前立腺:重量↓,萎縮,精巣上体:重量↓,萎縮,精巣:精細管変性,精細管萎縮,精子低形成,間細胞肥大,肝臓:多巣性胆管/卵円形細胞過形成 ≧5： ALP↑ 10： 精巣上体:小型化
	イヌ	13 週間 経口 休薬期間: 1 カ月間	♀	0, 2.5, 5, 10	♀：10	≧2.5： Chol↑,卵巣:重量↓[c)] ≧5： 子宮:重量↓[c)] 10： ALP↑ 【休薬期間】 10： 卵巣:重量↓,子宮:重量↓

a) 逆浸透脱イオン水
b) 試験 9 日目までに 3 例で痙攣がみられたことから安楽死させ，生存例については試験 9 日目から試験 29 又は 57 日目まで休薬とした。
c) 動物が成熟前の月齢であったこと，器官重量の群内でのばらつきが大きかったこと及び病理組織学的検査で関連する変化が認められなかったことから，本薬投与との関連性については明確な判断はできなかった。

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）　565/803 例=70.4% ［国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験）の本薬投与群］ 副作用の種類　例数 疲労　181 皮疹　123

	甲状腺機能低下症　38 そう痒症　33 体重減少　27 等
会社	ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.S	m3-2-s-drug-substance	社内資料	評価資料
3.2.P	m3-2-p-drug-product	社内資料	評価資料
3.2.A	m3-2-a-appendices	社内資料	評価資料
3.2.R	m3-2-r-regional-information	社内資料	評価資料
3.3 参考文献			
3.3	m3-3-literature references	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	ARN-509: A Novel Antiandrogen for Prostate Cancer Treatment	Clegg NJ, et al. Cancer Res. 2012;72:1494-503.	参考資料
4.2.1.1.2	ARN-509 anti-tumor efficacy in the LNCaP/AR-CS model of CRPC	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-001-PHARM	評価資料
4.2.1.1.3	ARN-509 anti-tumor efficacy in the LNCaP/AR-CS model of CRPC	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-002-PHARM	評価資料
4.2.1.1.4	ARN-509 anti-tumor efficacy in the LNCaP/AR-CS model of Castration-Resistant Prostate Cancer	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-004-PHARM	評価資料
4.2.1.1.5	Pharmacodynamic Activities of the Preclinical Metabolites of ARN-509	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-003-PHARM	評価資料
4.2.1.1.6	Identification and Pharmacodynamic Characterization of the M1 Metabolite (ARN000925) of ARN-509	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-004-DSD	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	*In Vitro* Pharmacology: ExpresSProfile Study of ARN-509	ヤンセンファーマ社内資料 17201	評価資料
4.2.1.2.2	*In Vitro* Pharmacology: Cl^- Channel (GABA-gated) Receptor Binding Assay Study of ARN-509	ヤンセンファーマ社内資料 17466	評価資料
4.2.1.2.3	*In Vitro* Pharmacology: $GABA_A$ Receptor Bioassay Study of ARN-509	ヤンセンファーマ社内資料 18586_1	評価資料
4.2.1.2.4 (4.2.1.1.6の重複記載)	Identification and Pharmacodynamic Characterization of the M1 Metabolite (ARN000925) of ARN-509	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-004-DSD	評価資料
4.2.1.2.5	*In Vitro* Pharmacology: 2010 Aragon Canal Cl^- (GABA-gated) Project Study of ARN000066, ARN000308 and ARN000273	ヤンセンファーマ社内資料 801603	評価資料
4.2.1.2.6	Evaluation of ARN-509 and MDV3100 (ARN000034) in the PTZ Infusion Seizure Model in Mice	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-001-DSD	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1 (4.2.3.2.2の重複記載)	A 28-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Gavage to Male Rats with a 14-Day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00004	評価資料
4.2.1.3.2	Effect of JNJ-56021927-AAA and JNJ-56142060-AAA on hERG Tail Currents Recorded from Stably Transfected CHO Cells	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10776	評価資料
4.2.1.3.3	Effects of ARN000308 and ARN-509 on Action Potentials in Isolated Canine Cardiac Purkinje Fibers	ヤンセンファーマ社内資料 110513.BSC	評価資料
4.2.1.3.4	JNJ-56021927-ZAH (ARN-509): Telemetric Evaluation of Cardiovascular Effects in the Conscious Dog (Oral Capsule Administration)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10811	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.3.5	A Pharmacological Assessment of the Effect of ARN-509 and its Primary Human Metabolite, ARN000308, on the Respiratory System in Male Sprague-Dawley Rats	ヤンセンファーマ社内資料 694182	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	Quantitative Determination of ARN-509, ARN000308 and ARN000066 in Rat Plasma Treated With 200 mM Citric Acid (EDTA) by LC/MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料 TSLR11-076	評価資料
4.2.2.1.2	Quantitative Determination of ARN-509, ARN000308 and ARN000066 in Dog Plasma Treated With 200 mM Citric Acid (EDTA) by LC/MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料 TSLR11-077	評価資料
4.2.2.1.3	Validation of a method for the determination of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 in rat plasma samples	ヤンセンファーマ社内資料 BA10608	評価資料
4.2.2.1.4	Validation of a method for the determination of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 in dog plasma samples	ヤンセンファーマ社内資料 BA10610	評価資料
4.2.2.1.5	Validation of a method for the determination of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 in rat EDTA plasma samples from capillary micro sampling by LC-MS/MS (API5000)	ヤンセンファーマ社内資料 BA11005	評価資料
4.2.2.1.6	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 in tyrode's solution, with 0.3% DMSO / 0.2% Tween 80 in Milli-Q water (1:1, v/v)	ヤンセンファーマ社内資料 BA10615	評価資料
4.2.2.1.7 （4.2.3.2.2の重複記載）	A 28-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Gavage to Male Rats with a 14-Day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00004	評価資料
4.2.2.1.8 （4.2.3.2.8の重複記載）	A 28-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Capsule to Male Dogs with a 28-Day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00005	評価資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	Plasma Pharmacokinetics of ARN-509 in Male CD-1 Mice following Intravenous, or Oral Administration (Study PK006-09)	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-003-DSD	参考資料
4.2.2.2.2	Plasma Pharmacokinetics of ARN-509 in Male CD-1 Mice following Oral Administration at 10, 30, or 100 mg/kg (Study PK013-10)	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-004-DSD	参考資料
4.2.2.2.3	Comparative Pharmacokinetics and Brain Exposure of ARN-509 and ARN000034 in Rodents	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-010-DSD	参考資料
4.2.2.2.4	Acute Pharmacokinetics and Tolerability of ARN-509 in Male Sprague-Dawley Rats	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-001-DSD	参考資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics of ARN000308, the N-desmethylated Metabolite of ARN-509 in Sprague Dawley Male Rats	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-014-DSD	参考資料
4.2.2.2.6	Plasma Pharmacokinetics of ARN-509, ARN000308 and ARN000066 in Sprague Dawley Male Rats Following Single Oral Administration of ARN-509 or ARN000308 at Doses of 500, 1000 and 2000 mg/kg	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-003-DSD	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.7	Single Dose Pharmacokinetics of ARN-509 in Male Beagle Dogs	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-002-DSD	参考資料
4.2.2.2.8	Comparative Pharmacokinetics of ARN-509 in Various Novel Formulation Prototypes After a Single Oral Administration to Fasted Male Beagle Dogs	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-011-DSD	参考資料
4.2.2.2.9	Pharmacokinetics of JNJ-56021927 (ARN-509 project) in male beagle dogs after single oral administration of different concept formulations of JNJ-56021927-AAA at 60 mg/dog	ヤンセンファーマ社内資料 FK10587	評価資料
4.2.2.2.10	Pharmacokinetics of JNJ-56021927 (ARN-509 project) in male beagle dogs after single oral administration of different concept formulations of JNJ-56021927-AAA at 60 mg/dog	ヤンセンファーマ社内資料 FK10634	評価資料
4.2.2.2.11	Pharmacokinetics of JNJ-56021927 in male dogs after single oral administration of 2 concept formulations of JNJ-56021927-AAA (ARN509) in a softgel capsule at 60 mg/dog	ヤンセンファーマ社内資料 FK10786	評価資料
4.2.2.2.12 （4.2.3.4.2.1の重複記載）	JNJ-56021927-ZAH: A single dose oral toxicity study in the mouse followed by a 10-Day repeated dose oral toxicity study	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10822	参考資料
4.2.2.2.13 （4.2.3.4.2.2の重複記載）	JNJ-56021927-ZAH: A 10-Day repeated dose oral toxicity study in the mouse (tolerability study)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10940	参考資料
4.2.2.2.14 （4.2.3.4.2.3の重複記載）	A 14-day Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927-ZAH by Oral Gavage Administration in CByB6F1 Hybrid Mice	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11241	参考資料
4.2.2.2.15 （4.2.3.1.1の重複記載）	JNJ-56021927-AAA/-ZAH: Single Dose Oral Toxicokinetic Study in the Rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11320	参考資料
4.2.2.2.16 （4.2.3.2.5の重複記載）	JNJ-56021927-ZAH: A single dose oral toxicity study in the female rat followed by a 28-Day repeated dose toxicity study (tolerability study)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10760	参考資料
4.2.2.2.17 （4.2.3.2.1の重複記載）	A 14-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Gavage to Male Rats (non-GLP)	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00002	参考資料
4.2.2.2.18 （4.2.3.2.2の重複記載）	A 28-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Gavage to Male Rats with a 14-Day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00004	評価資料
4.2.2.2.19 （4.2.3.2.3の重複記載）	A 13-week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of ARN-509 in Male Rats with a 30-day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TX-509-1001	評価資料
4.2.2.2.20 （4.2.3.2.4の重複記載）	A 26-week Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927-ZAH by Oral Gavage Administration in Male Rats	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10838	評価資料
4.2.2.2.21 （4.2.3.2.6の重複記載）	A 26-week Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927 by Oral Gavage Administration in Female Rats with a 2-Month Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10897	評価資料
4.2.2.2.22 （4.2.3.2.12の重複記載）	JNJ-56021927-ZAH: A single dose escalation oral toxicity study in the female dog followed by a 21-Day repeated dose toxicity study	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10780	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.23 （4.2.3.2.7 の重複記載）	A 21-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Capsule to Male Dogs (non-GLP)	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00003	参考資料
4.2.2.2.24 （4.2.3.2.8 の重複記載）	A 28-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Capsule to Male Dogs with a 28-Day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00005	評価資料
4.2.2.2.25 （4.2.3.2.9 の重複記載）	Toxicokinetics of Metabolite ARN000308 in Plasma Samples from Charles River Study VUM00005, entitled; “A 28-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Capsule to Male Dogs with a 28-Day Recovery Period”	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-008-DSD	参考資料
4.2.2.2.26 （4.2.3.2.10 の重複記載）	A 13-week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of ARN-509 in Male Dogs with a 60-day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TX-509-1002	評価資料
4.2.2.2.27 （4.2.3.2.11 の重複記載）	A 39-week Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927-ZAH by Oral Capsule Administration in Male Dogs	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10839	評価資料
4.2.2.2.28 （4.2.3.2.13 の重複記載）	A 13-week Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927-ZAH by Oral Capsule Administration in Female Dogs with a 1-month Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10895	評価資料
4.2.2.3 分布			
4.2.2.3.1	PLASMA PROTEIN BINDING DETERMINATION BY RAPID EQUILIBRIUM DIALYSIS	ヤンセンファーマ社内資料 301010034	評価資料
4.2.2.3.2	PROTEIN BINDING DETERMINATION OF ARN000308 IN MOUSE, RAT, DOG AND HUMAN PLASMA BY RAPID EQUILIBRIUM DIALYSIS	ヤンセンファーマ社内資料 301093931	評価資料
4.2.2.3.3	The distribution of ^{14}C-JNJ-56021927 and ^{14}C-JNJ-56142060 in blood. The protein binding of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 in plasma from mouse, rat, dog, rabbit and human and the binding to human α_1-acid glycoprotein and albumin	ヤンセンファーマ社内資料 FK10658	評価資料
4.2.2.3.4	Assessment of In Vitro Protein Binding of ARN-509 in Male SHO Mouse Plasma by Equilibrium Dialysis	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-014-DSD	評価資料
4.2.2.3.5 (4.2.2.4.2の 重複記載)	[^{14}C]ARN-509: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies in the Male Rat after Single Oral Dosing	ヤンセンファーマ社内資料 FQA0001	評価資料
4.2.2.3.6 （4.2.2.2.3 の重複記載）	Comparative Pharmacokinetics and Brain Exposure of ARN-509 and ARN000034 in Rodents	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-010-DSD	参考資料
4.2.2.3.7 （4.2.2.2.5 の重複記載）	Pharmacokinetics of ARN000308, the N-desmethylated Metabolite of ARN-509 in Sprague Dawley Male Rats	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-014-DSD	参考資料
4.2.2.3.8 （4.2.3.2.12 の重複記載）	JNJ-56021927-ZAH: A single dose escalation oral toxicity study in the female dog followed by a 21-Day repeated dose toxicity study	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10780	参考資料
4.2.2.3.9 （4.2.3.2.10 の重複記載）	A 13-week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of ARN-509 in Male Dogs with a 60-day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TX-509-1002	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4 代謝			
4.2.2.4.1	In Vitro and In Vivo Metabolite Profiles of ARN-509 in Rat, Dog and Human Liver Microsomes and Rat and Dog Plasma	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-007-DSD	参考資料
4.2.2.4.2	[^{14}C]ARN-509: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies in the Male Rat after Single Oral Dosing	ヤンセンファーマ社内資料 FQA0001	評価資料
4.2.2.4.3	The metabolism and excretion of ^{14}C-JNJ-56021927 in male beagle dog after a single oral administration of ^{14}C-JNJ-56021927 at 10 mg/kg	ヤンセンファーマ社内資料 FK10704	評価資料
4.2.2.4.4	The analysis of the radioactivity levels and metabolite profiling and identification in biological samples collected during clinical trial ARN-509-006, part B, investigating the absorption, metabolism and excretion of ^{14}C-JNJ-56021927 after a single oral dose of 240 mg (37 kBq, 1000 nCi) in healthy male subjects	ヤンセンファーマ社内資料 FK10840	評価資料
4.2.2.4.5	The in vitro phenotyping of JNJ-56021927-AAA in human liver hepatocytes	ヤンセンファーマ社内資料 FK10596	評価資料
4.2.2.4.6	The in vitro phenotyping of JNJ-56142060-AAA in human liver hepatocytes	ヤンセンファーマ社内資料 FK10924	評価資料
4.2.2.4.7	EVALUATION OF INDUCTION POTENTIAL OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS BY ARN-509 AND ARN000308 IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	ヤンセンファーマ社内資料 301091248	評価資料
4.2.2.4.8	Induction of CYP1A2 in cryopreserved human hepatocytes following incubation with JNJ-56021927 and JNJ-56142060 (FK10955)	ヤンセンファーマ社内資料 FK10955	評価資料
4.2.2.4.9	An *In Vitro* Investigation of the Potential of JNJ-56021927 (ARN-509) to Inhibit the Major CYP450 Isoforms in Human Liver Microsomes (Study FK10651)	ヤンセンファーマ社内資料 FK10651	評価資料
4.2.2.4.10	Study to Investigate the Potential for Reversible and/or Time Dependent Inhibition of Human Cytochrome P450 by ARN-509 and ARN000308	ヤンセンファーマ社内資料 CYP361_R6	評価資料
4.2.2.4.11	An *In Vitro* Investigation of the Potential of JNJ-56142060 (ARN000308) to Inhibit the Major CYP450 Isoforms in Human Liver Microsomes (Study FK10660)	ヤンセンファーマ社内資料 FK10660	評価資料
4.2.2.4.12 (4.2.3.2.1の重複記載)	A 14-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Gavage to Male Rats (non-GLP)	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00002	参考資料
4.2.2.4.13 (4.2.3.2.7の重複記載)	A 21-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Capsule to Male Dogs (non-GLP)	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00003	参考資料
4.2.2.4.14 (4.2.3.2.3の重複記載)	A 13-week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of ARN-509 in Male Rats with a 30-day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TX-509-1001	評価資料
4.2.2.4.15 (4.2.3.2.10の重複記載)	A 13-week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of ARN-509 in Male Dogs with a 60-day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TX-509-1002	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.5 排泄			
4.2.2.5.1 （4.2.2.4.2の重複記載）	[^{14}C]ARN-509: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies in the Male Rat after Single Oral Dosing	ヤンセンファーマ社内資料 FQA0001	評価資料
4.2.2.5.2 （4.2.2.4.3の重複記載）	The metabolism and excretion of ^{14}C-JNJ-56021927 in male beagle dog after a single oral administration of ^{14}C-JNJ-56021927 at 10 mg/kg	ヤンセンファーマ社内資料 FK10704	評価資料
4.2.2.5.3 （4.2.2.4.4の重複記載）	The analysis of the radioactivity levels and metabolite profiling and identification in biological samples collected during clinical trial ARN-509-006, part B, investigating the absorption, metabolism and excretion of ^{14}C-JNJ-56021927 after a single oral dose of 240 mg (37 kBq, 1000 nCi) in healthy male subjects	ヤンセンファーマ社内資料 FK10840	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
4.2.2.6.1	Bidirectional Permeability Through Caco-2 Monolayers	ヤンセンファーマ社内資料 12ARAGP1R1	評価資料
4.2.2.6.2	An in vitro study on the transport of JNJ-56021927 by ABCB1 and ABCG2 efflux proteins	ヤンセンファーマ社内資料 FK10661	評価資料
4.2.2.6.3	Study on OATP1B1- and OATP1B3-mediated transport of ^{14}C-JNJ-56021927 and on the inhibition potential of JNJ-56021927 on OATP1B1 and OATP1B3 transport in HEK293 cell lines overexpressing OATP1B1 (SLCO1B1) and OATP1B3 (SLCO1B3)	ヤンセンファーマ社内資料 FK10693	評価資料
4.2.2.6.4	Study on the inhibition potential of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 on OCT2 (SLC22A2), OAT1 (SLC22A6), OAT3 (SLC22A8), MATE-1 (SLC47A1) and MATE 2K (SLC47A2) in cell lines overexpressing these transporters	ヤンセンファーマ社内資料 FK11028	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
4.2.3.1.1	JNJ-56021927-AAA/-ZAH: Single Dose Oral Toxicokinetic Study in the Rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11320	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	A 14-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Gavage to Male Rats (non-GLP)	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00002	参考資料
4.2.3.2.2	A 28-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Gavage to Male Rats with a 14-Day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00004	評価資料
4.2.3.2.3	A 13-week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of ARN-509 in Male Rats with a 30-day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TX-509-1001	評価資料
4.2.3.2.4	A 26-week Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927-ZAH by Oral Gavage Administration in Male Rats	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10838	評価資料
4.2.3.2.5	JNJ-56021927-ZAH: A single dose oral toxicity study in the female rat followed by a 28-Day repeated dose toxicity study (tolerability study)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10760	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.2.6	A 26-week Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927 by Oral Gavage Administration in Female Rats with a 2-Month Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10897	評価資料
4.2.3.2.7	A 21-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Capsule to Male Dogs (non-GLP)	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00003	参考資料
4.2.3.2.8	A 28-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Capsule to Male Dogs with a 28-Day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 VUM00005	評価資料
4.2.3.2.9	Toxicokinetics of Metabolite ARN000308 in Plasma Samples from Charles River Study VUM00005, entitled; "A 28-Day Toxicity Study of ARN-509 Administered by Oral Capsule to Male Dogs with a 28-Day Recovery Period"	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-008-DSD	参考資料
4.2.3.2.10	A 13-week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of ARN-509 in Male Dogs with a 60-day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TX-509-1002	評価資料
4.2.3.2.11	A 39-week Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927-ZAH by Oral Capsule Administration in Male Dogs	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10839	評価資料
4.2.3.2.12	JNJ-56021927-ZAH: A single dose escalation oral toxicity study in the female dog followed by a 21-Day repeated dose toxicity study	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10780	参考資料
4.2.3.2.13	A 13-week Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927-ZAH by Oral Capsule Administration in Female Dogs with a 1-month Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10895	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
4.2.3.3.1.1	ARN-509 and ARN000308 Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli	ヤンセンファーマ社内資料 963861	評価資料
4.2.3.3.1.2	Bacterial Reverse Mutation Assay of ARN000066	ヤンセンファーマ社内資料 TX-509-1003	評価資料
4.2.3.3.1.3	ARN-509 and ARN000308 In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes	ヤンセンファーマ社内資料 963862	評価資料
4.2.3.3.1.4	Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes of ARN000066	ヤンセンファーマ社内資料 TX-509-1004	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
4.2.3.3.2.1	ARN-509 and ARN000308 Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Rat Bone Marrow	ヤンセンファーマ社内資料 963863	評価資料
4.2.3.3.2.2	A 2-Day Dose Range Finder Assay in Rats Following Oral Administration of JNJ-56021927-ZAH (a non-GLP study) in Support of a Liver Comet Assay in Male and Female Rats	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11537	参考資料
4.2.3.3.2.3	*In Vivo* Mammalian Alkaline Comet Assay in the Liver Cells of Male Rats Following Oral Administration of JNJ-56021927-ZAH	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10942	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
4.2.3.4.2.1	JNJ-56021927-ZAH: A single dose oral toxicity study in the mouse followed by a 10-Day repeated dose oral toxicity study	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10822	参考資料
4.2.3.4.2.2	JNJ-56021927-ZAH: A 10-Day repeated dose oral toxicity study in the mouse (tolerability study)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10940	参考資料
4.2.3.4.2.3	A 14-day Repeated Dose Toxicity Study of JNJ-56021927-ZAH by Oral Gavage Administration in CByB6F1 Hybrid Mice	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11241	参考資料
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
4.2.3.5.1.1	JNJ-56021927-ZAH: Oral Fertility Study in the Male Rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10913	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
4.2.3.7.6.1	JNJ-56021927-AAA: 1-month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat (Impurity Evaluation)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11086	評価資料
4.2.3.7.6.2	JNJ-56021927-ZAH: 1-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat (Impurity evaluation)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10850	評価資料
4.2.3.7.6.3	A 28-day Study of JNJ-56021927-AAA by Oral Gavage Administration in Male Rats (Impurity Evaluation)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX12248	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of ARN-509 and its Primary Metabolite ARN000308 in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts	ヤンセンファーマ社内資料 20020054	評価資料
4.2.3.7.7.2	Acute and 28 days toxicology and pharmacokinetic testing of A52 in mice	ヤンセンファーマ社内資料 A52-mouse	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.7.3	28 days toxicology testing of A52 in rabbits	ヤンセンファーマ社内資料 A52-rabbit	参考資料
4.2.3.7.7.4	28-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with A52 in Beagle Dogs with a 14-Day Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 6925-103	参考資料
4.2.3.7.7.5	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 不純物G* IN THE BACTERIAL REVERSE MUTATION ASSAY	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11448	評価資料
4.2.3.7.7.6	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 不純物H* IN THE BACTERIAL REVERSE MUTATION ASSAY	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11452	評価資料
4.2.3.7.7.7	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 不純物I* IN THE BACTERIAL REVERSE MUTATION ASSAY	ヤンセンファーマ社内資料 TOX12105	評価資料
4.2.3.7.7.8	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 不純物J* IN THE BACTERIAL REVERSE MUTATION ASSAY	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11449	評価資料
4.2.3.7.7.9	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 不純物K* IN THE BACTERIAL REVERSE MUTATION ASSAY	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11451	評価資料
4.2.3.7.7.10	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 不純物L* IN THE BACTERIAL REVERSE MUTATION ASSAY	ヤンセンファーマ社内資料 TOX11450	評価資料
4.2.3.7.7.11	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method (Including Stability) for the Determination of ARN000308 and ARN-509 in non-Aqueous Dose Formulations and Stability of ARN000308 in DMSO Dose Formulations	ヤンセンファーマ社内資料 20023509	参考資料
4.2.3.7.7.12	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of ARN-509 and ARN-308 in DMSO Dose Formulations	ヤンセンファーマ社内資料 20014606	参考資料
4.2.3.7.7.13	Pharmacokinetic Assessment of ARN-509 Metabolites M3 (ARN000308) and M4 (ARN000066) in Human Plasma from Study ARN-509-001	ヤンセンファーマ社内資料 DR-[redacted]-003-DSD	参考資料
4.3 参考文献			
4.3.1	Simultaneous occurrence of hypercholesterolemia and hemolytic anemia in rats fed cholesterol diet	Akahane K, et al. Life Sci. 1986;39:499-505.	参考資料
4.3.2	Neoplastic lesions of questionable significance to humans	Alison RH, et al. Toxicol Pathol. 1994;22(2):179-86.	参考資料
4.3.3	Enzalutamide: the emperor of all anti-androgens	Antonarakis ES. Transl Androl Urol. 2013;2(2):119-20.	参考資料
4.3.4	New insights into androgenic immune regulation	Arredouani MS. Oncoimmunology. 2014;3:9:e954968-1-e954968-2.	参考資料
4.3.5	Effects of recombinant human erythropoietin on megakaryocytes and on platelet production in the rat	Berridge MV, et al. Blood. 1988;72(3):970-7.	参考資料

*新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.3.6	Mechanisms of hormone-mediated carcinogenesis of the ovary	Capen CC. Toxicol Pathol. 2004;32(Suppl. 2):1-5.	参考資料
4.3.7	Effects of testosterone on cholesterol levels and fatty acid composition in the rat	Cinci G, et al. Life Sci. 1993;53:91-7.	参考資料
4.3.8	Leydig cell hyperplasia and adenoma formation: mechanisms and relevance to humans	Clegg ED, et al. Reprod Toxicol. 1997;11(1):107-21.	参考資料
4.3.9	Rodent leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans	Cook JC, et al. Crit Rev Toxicol. 1999;29(2):169-261.	参考資料
4.3.10	Red cell cholesterol enrichment and spur cell anemia in dogs fed a cholesterol-enriched, atherogenic diet	Cooper RA, et al. J Lipid Res. 1980;21:1082-9.	参考資料
4.3.11	Male reproductive system. In: Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology, Vol 3, 3rd Ed.	Creasy DM, et al. Academic Press. 2013:2493-2598.	参考資料
4.3.12	A novel relay method for determining low-clearance values	Di L, et al. Drug Metab Dispos. 2012;40(9):1860-5.	参考資料
4.3.13	Hematology of the mouse. In: The Laboratory Mouse.	Everds N. Elsevier Ltd. 2004:271-286.	参考資料
4.3.14	Male genital tract. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 4th Ed.	Greaves P. Academic Press. 2012:615-666.	参考資料
4.3.15	Endocrine glands. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 4th Ed.	Greaves P. Academic Press. 2012:725-797.	参考資料
4.3.16	The adrenal cortex and steroidogenesis as cellular and molecular targets for toxicity: critical omissions from regulatory endocrine disrupter screening strategies for human health?	Harvey PW, et al. J Appl Toxicol. 2003;23:81-7.	参考資料
4.3.17	Androgens augment the mitogenic effects of oocyte-secreted factors and growth differentiation factor 9 on porcine granulosa cells	Hickey TE, et al. Biol Reprod. 2005;73:825-32.	参考資料
4.3.18	Subfertility and defective folliculogenesis in female mice lacking androgen receptor	Hu YC, et al. Proc Natl Acad Sci. 2004;101:11209-14.	参考資料
4.3.19	An overview of animal toxicology studies with bicalutamide (ICI 176,334)	Iswaran TJ, et al. J Toxicol Sci. 1997;22:75-88.	参考資料
4.3.20	The kindled seizure: production of and modification by dieldrin in rats	Joy RM, et al. Neurobehav Toxicol. 1980;2:117-24.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.3.21	Cholesterol accumulation in prostate cancer: a classic observation from a modern perspective	Krycer JR, et al. Biochimi Biophys Acta. 2013;1835:219-29.	参考資料
4.3.22	The role of human carboxylesterases in drug metabolism: have we overlooked their importance?	Laizure SC, et al. Pharmacotherapy. 2013;33(2):210-22.	参考資料
4.3.23	Proliferative lesions of ovarian granulosa cells and reversible hormonal changes induced in rats by a selective estrogen receptor modulator	Long GG, et al. Toxicol Pathol. 2001;29(4):403-10. (Erratum, 2001:29(6):719-26.)	参考資料
4.3.24	The rat mammary gland: Morphologic changes as an indicator of systemic hormonal perturbations induced by xenobiotics	Lucas JN, et al. Toxicol Pathol. 2007;35:199-207.	参考資料
4.3.25	Acute human self-poisoning with the *N*-phenylpyrazole insecticide fipronil -A $GABA_A$-gated chloride channel blocker	Mohamed F, et al. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42:955-63.	参考資料
4.3.26	Androgen receptors in thymic epithelium modulate thymus size and thymocyte development	Olsen NJ, et al. Endocrinology. 2001;142(3):1278-83.	参考資料
4.3.27	Differential effects of exogenous androgen and an androgen receptor antagonist in the peri- and postpubertal murine mammary gland	Peters AA, et al. Endocrinology. 2011;152:3728-37.	参考資料
4.3.28	Recovery of pituitary-gonadal function in male rats after long-term suppression induced by a single injection of microcapsules of LH-RH antagonist Cetrorelix (SB-75)	Pinski J, et al. J Androl. 1993;14(3):164-9.	参考資料
4.3.29	Detection of naturally occurring neurologic disorders of beagle dogs by electroencephalography	Redman HC, et al. Am J Vet Res. 1969;30:2075-82.	参考資料
4.3.30	Standard and molecular NOAELs for rat testicular toxicity induced by flutamide	Rouquié D, et al. Toxicol Sci. 2009;109(1):59-65.	参考資料
4.3.31	Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer	Saylor PJ, et al. J Urol. 2009;181:1998-2008.	参考資料
4.3.32	Granulosa cell-specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function	Sen A, et al. Mol Endocrinol. 2010;24(7):1393-403.	参考資料
4.3.33	Androgens and erythropoiesis: past and present	Shahani S, et al. J Endocrinol Invest. 2009;32:704-16.	参考資料
4.3.34	Human relevance of rodent leydig cell tumors. In: Hamilton & Hardy's industrial toxicology, 6th Ed.	Steinbach TJ, et al. John Wiley & Sons, Inc. 2015:1191-1198.	参考資料
4.3.35	GABAergic modulation of lindane (γ-hexachlorocyclohexane)-induced seizures	Suñol C, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1989;100:1-8.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.3.36	Activation of thymic regeneration in mice and humans following androgen blockade	Sutherland JS, et al. J Immunol. 2005;175:2741-53.	参考資料
4.3.37	Differential regulation of aromatase and androgen receptor in granulosa cells	Tetsuka M, et al. J Steroid Biochem Molec Biol. 1997;61(3-6):233-9.	参考資料
4.3.38	Repeated dose (28 days) oral toxicity study of flutamide in rats, based on the draft protocol for the 'Enhanced OECD Test Guideline 407' for screening for endocrine-disrupting chemicals	Toyoda K, et al. Arch Toxicol. 2000;74:127-32.	参考資料
4.3.39	Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer	Tran C, et al. Science. 2009;324:787-90.	参考資料
4.3.40	Subfertile female androgen receptor knockout mice exhibit defects in neuroendocrine signaling, intraovarian function, and uterine development but not uterine function	Walters KA, et al. Endocrinology. 2009;150(7):3274-82.	参考資料
4.3.41	Effect of adrenal and ovarian androgens on type 4 follicles unresponsive to FSH in immature mice	Wang H, et al. Endocrinology. 2001;142:4930-6.	参考資料
4.3.42	Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance: inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA	Wu KM, et al. Am J Ther. 2006;13(2):141-4.	参考資料
4.3.43	Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: an *in vivo* model for the study of androgen functions in selective tissues	Yeh S, et al. Proc Natl Acad Sci. 2002;99:13498-503. (Corrections, 2002;99:15244-5.)	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.2 全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
5.3.1.1.1	^{14}C-ARN-509 Microdose Absolute Bioavailability and Microtracer Absorption, Metabolism, and Excretion Study in Healthy Volunteers	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： ARN-509-006	参考資料	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
5.3.1.2.1	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Relative Bioavailability of 7 Test Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1007	参考資料	無
5.3.1.2.2	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Relative Bioavailability of 3 Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 in Healthy Male Subjects	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1011	参考資料	無
5.3.1.2.3	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of JNJ-56021927 Tablet Formulation Manufactured From Different Batches of Spray Dried Powder Varying in Particle Size Distribution in Healthy Male Subjects	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1015	参考資料	無
5.3.1.2.4	A Single-dose, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of JNJ-56021927 Spray-dried Powder Tablet Formulation from Different Manufacturing Sites in Healthy Male Subjects	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1017	参考資料	無
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし		－	－
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	Quantitative Determination of ARN-509 in 1% Formic Acid/Acetonitrile Extracts of Human Plasma by LC/MS/MS	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： TSLS10-096	評価資料	無
5.3.1.4.2	Quantitative Determination of ARN-509 and ARN000308 in Human Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： TSLS11-036	評価資料	無
5.3.1.4.3	Method Validation for the Quantitation of ARN-509, ARN000308 and ARN000066 in Human Plasma Samples	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： PRA-NL-SML-1427	参考資料	無
5.3.1.4.4	Validation of a method for the determination of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 in human plasma samples	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号：BA10609	評価資料	無
5.3.1.4.5	Additional validation of a method for the determination of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 in human plasma samples.	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号：BA12035	参考資料	無
5.3.1.4.6	Validation of a method for the determination of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 in human EDTA plasma by LC-MS/MS (API 5000) - low range	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号：BA10959	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
5.3.2.1.1 （4.2.2.3.1の重複記載）	PLASMA PROTEIN BINDING DETERMINATION BY RAPID EQUILIBRIUM DIALYSIS	ヤンセンファーマ社内資料 301010034	評価資料	無
5.3.2.1.2 （4.2.2.3.2の重複記載）	PROTEIN BINDING DETERMINATION OF ARN000308 IN MOUSE, RAT, DOG AND HUMAN PLASMA BY RAPID EQUILIBRIUM DIALYSIS	ヤンセンファーマ社内資料 301093931	評価資料	無
5.3.2.1.3 （4.2.2.3.3の重複記載）	The distribution of ^{14}C-JNJ-56021927 and ^{14}C-JNJ-56142060 in blood. The protein binding of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 in plasma from mouse, rat, dog, rabbit and human and the binding to human α_1-acid glycoprotein and albumin	ヤンセンファーマ社内資料 FK10658	評価資料	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
5.3.2.2.1 （4.2.2.4.1の重複記載）	In Vitro and In Vivo Metabolite Profiles of ARN-509 in Rat, Dog and Human Liver Microsomes and Rat and Dog Plasma	ヤンセンファーマ社内資料 DR-10-007-DSD	参考資料	無
5.3.2.2.2 （4.2.2.4.4の重複記載）	The analysis of the radioactivity levels and metabolite profiling and identification in biological samples collected during clinical trial ARN-509-006, part B, investigating the absorption, metabolism and excretion of ^{14}C-JNJ-56021927 after a single oral dose of 240 mg (37 kBq, 1000 nCi) in healthy male subjects	ヤンセンファーマ社内資料 FK10840	評価資料	無
5.3.2.2.3 （4.2.2.4.5の重複記載）	The in vitro phenotyping of JNJ-56021927-AAA in human liver hepatocytes	ヤンセンファーマ社内資料 FK10596	評価資料	無
5.3.2.2.4 （4.2.2.4.6の重複記載）	The in vitro phenotyping of JNJ-56142060-AAA in human liver hepatocytes	ヤンセンファーマ社内資料 FK10924	評価資料	無
5.3.2.2.5 （4.2.2.4.7の重複記載）	EVALUATION OF INDUCTION POTENTIAL OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS BY ARN-509 AND ARN000308 IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	ヤンセンファーマ社内資料 301091248	評価資料	無
5.3.2.2.6 （4.2.2.4.8の重複記載）	Induction of CYP1A2 in cryopreserved human hepatocytes following incubation with JNJ-56021927 and JNJ-56142060 (FK10955)	ヤンセンファーマ社内資料 FK10955	評価資料	無
5.3.2.2.7 （4.2.2.4.9の重複記載）	An *In Vitro* Investigation of the Potential of JNJ-56021927 (ARN-509) to Inhibit the Major CYP450 Isoforms in Human Liver Microsomes (Study FK10651)	ヤンセンファーマ社内資料 FK10651	評価資料	無
5.3.2.2.8 （4.2.2.4.10の重複記載）	Study to Investigate the Potential for Reversible and/or Time Dependent Inhibition of Human Cytochrome P450 by ARN-509 and ARN000308	ヤンセンファーマ社内資料 CYP361_R6	評価資料	無
5.3.2.2.9 （4.2.2.4.11の重複記載）	An *In Vitro* Investigation of the Potential of JNJ-56142060 (ARN000308) to Inhibit the Major CYP450 Isoforms in Human Liver Microsomes (Study FK10660)	ヤンセンファーマ社内資料 FK10660	評価資料	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
5.3.2.3.1 （4.2.2.6.1の重複記載）	Bidirectional Permeability Through Caco-2 Monolayers	ヤンセンファーマ社内資料 12ARAGP1R1	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.2.3.2 （4.2.2.6.2の重複記載）	An in vitro study on the transport of JNJ-56021927 by ABCB1 and ABCG2 efflux proteins	ヤンセンファーマ社内資料 FK10661	評価資料	無
5.3.2.3.3 （4.2.2.6.3の重複記載）	Study on OATP1B1- and OATP1B3-mediated transport of ^{14}C JNJ-56021927 and on the inhibition potential of JNJ-56021927 on OATP1B1 and OATP1B3 transport in HEK293 cell lines overexpressing OATP1B1 (SLCO1B1) and OATP1B3 (SLCO1B3)	ヤンセンファーマ社内資料 FK10693	評価資料	無
5.3.2.3.4 （4.2.2.6.4の重複記載）	Study on the inhibition potential of JNJ-56021927 and JNJ-56142060 on OCT2 (SLC22A2), OAT1 (SLC22A6), OAT3 (SLC22A8), MATE-1 (SLC47A1) and MATE 2K (SLC47A2) in cell lines overexpressing these transporters	ヤンセンファーマ社内資料 FK11028	評価資料	無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1.1	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Pharmacokinetic Profile of JNJ-56021927 When Administered as the Tablet Formulation in Healthy Male Japanese Subjects	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：56021927PCR1021	評価資料	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし		－	－
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.3.1	A Single-Dose, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of JNJ-56021927 in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared With Subjects With Normal Hepatic Function	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：56021927PCR1018	参考資料	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.4.1	An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Itraconazole or Gemfibrozil on the Pharmacokinetics of a Single Dose of JNJ-56021927 in Healthy Male Subjects	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：56021927PCR1012	参考資料	無
5.3.3.4.2	Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of JNJ-56021927 on the Pharmacokinetics of Multiple Cytochrome P450 and Transporter Substrates in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：56021927PCR1020	参考資料	無
5.3.3.4.3-1	A Drug-Drug Interaction, Safety and Efficacy Study with JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer -Interim Report-	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：56021927PCR1010	参考資料	無
5.3.3.4.3-2	A Drug-Drug Interaction, Safety and Efficacy Study with JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer -Final Report-	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：56021927PCR1010	参考資料	無
5.3.3.4.4	Physiologically Based Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Simulations of JNJ-56021927 and inhibitors/inducers of CYP2C8 and CYP3A4 in Human Subjects	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：FK10644	参考資料	無
5.3.3.4.5	A physiology based pharmacokinetic approach to assess potential transporter mediated drug-drug interactions with JNJ-56021927 (Apalutamide) as perpetrator in human	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：FK13005	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	Bioequivalence Trial Simulation of Apalutamide Tablets versus Capsules Following Single and Repeat Dose Administrations	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetics Report	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし		－	－
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
5.3.4.2.1	An Open-label Phase 1b QT/QTc Study of JNJ-56021927 (ARN-509) in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： 56021927PCR1019	参考資料	無
5.3.4.2.2	Exposure Response (Efficacy and Safety) Report	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： ARN-509-003	評価資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1-1	An Open-label, Phase I/II Safety, PK, and Proof-of-Concept Study of ARN-509 in Patients with Progressive Advanced Castration-resistant Prostate Cancer	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： ARN-509-001	評価資料	無
5.3.5.2.1-2	An Open-label, Phase 1/2 Safety,Pharmacokinetic,and Proof-of-Concept Study of ARN-509 in Patients with Progressive Advanced Castration-resistant Prostate Cancer -Addendum -	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： ARN-509-001	評価資料	無
5.3.5.2.2	A Phase 1 Study of Androgen Receptor (AR) Antagonist JNJ-56021927 in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： 56021927PCR1008	評価資料	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
	該当資料なし		－	－
5.3.5.4 その他の試験報告書				
5.3.5.4.1-1	Apalutamide mechanistic model of absorption In function of clinically relevant specifications	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： DS-TEC-97917	参考資料	無
5.3.5.4.1-2	Summary of apalutamide mechanistic model of absorption in function of clinically relevant specifications	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： DS-TEC-105917	参考資料	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
	該当資料なし		－	－
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録				
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
5.3.7.1.1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： ARN-509-003	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
5.3.7.1.2	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： ARN-509-001	評価資料	無
5.3.7.1.3	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1008	評価資料	無
5.3.7.1.4	5.3.3.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1021	評価資料	無
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表				
5.3.7.2.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： ARN-509-003	評価資料	無
5.3.7.2.2	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： ARN-509-001	評価資料	無
5.3.7.2.3	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1008	評価資料	無
5.3.7.2.4	5.3.3.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1021	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： ARN-509-003	評価資料	無
5.3.7.3.2	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： ARN-509-001	評価資料	無
5.3.7.3.3	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1008	評価資料	無
5.3.7.3.4	5.3.3.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1021	評価資料	無
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				
5.3.7.4.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： ARN-509-003	評価資料	無
5.3.7.4.2	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： ARN-509-001	評価資料	無
5.3.7.4.3	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1008	評価資料	無
5.3.7.4.4	5.3.3.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： 56021927PCR1021	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
5.3.7.5.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	ヤンセンファーマ社 内資料 試験番号： ARN-509-003	評価資料	無
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献一覧表及び 参考文献を添付	参考資料	無