

# スマイラフ錠 50mg スマイラフ錠 100mg 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の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

## 目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	3
1.5.1	起原又は発見の経緯 .....	3
1.5.2	開発の経緯.....	7
1.5.3	ベネフィット・リスク評価 .....	21
1.5.4	申請適用.....	23
1.5.5	参考文献.....	23

## 図

図 1.5-1	ペフィシチニブの開発の経緯.....	8
---------	--------------------	---

## 表

表 1.5-1	ACR の 1987 年分類基準.....	4
表 1.5-2	ACR/EULAR の 2010 年 RA 分類基準 .....	5
表 1.5-3	臨床データパッケージ.....	13
表 1.5-4	臨床的有効性及び安全性を評価した臨床試験一覧 .....	17
表 1.5-5	臨床的有効性を評価した臨床試験の主な有効性評価項目 .....	18

## 略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ACR	米国リウマチ学会
ACR20%	米国リウマチ学会の 20%改善基準
ACR50%	米国リウマチ学会の 50%改善基準
ACR70%	米国リウマチ学会の 70%改善基準
CD	分化抗原群
CRP	C 反応性蛋白
DAS28-CRP	28 可動関節数及び CRP に基づく疾患活動性スコア
DAS28-ESR	28 可動関節数及び ESR に基づく疾患活動性スコア
DDI	薬物相互作用
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬
ESR	赤血球沈降速度
EULAR	欧州リウマチ学会
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IL	インターロイキン
JAK	ヤヌスキナーゼ
M4	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ [2,3-b] ピリジン環 7 位のメチル化体, H4, R6
MCP	中手指節間関節
MTP	中足指節関節
mTSS	修正トータルシャープスコア
MTX	メトトレキサート
PIP	近位指節間関節
POC	Proof of Concept
QOL	生活の質
RA	関節リウマチ
rBA	相対バイオアベイラビリティ
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子
TNF	腫瘍壊死因子
TQT	Thorough QT/QTc
TYK	チロシンキナーゼ
UC	潰瘍性大腸炎

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

#### 1.5.1.1 発見の経緯

ペフィシチニブはアステラス製薬株式会社が創製したヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であり、JAK1, JAK2, JAK3 及びチロシンキナーゼ（TYK）2 のいずれの JAK ファミリーにも阻害活性を有する。

#### 1.5.1.2 関節リウマチの臨床的・病態生理学的側面

関節リウマチ（RA）は、関節滑膜の破壊を特徴とする慢性、全身性の炎症性自己免疫疾患であり、不可逆的な骨破壊を引き起こし、疼痛のみならず、機能障害により日常生活の障害、そして生活の質（QOL）の低下をもたらす [中島, 2009; O'Dell, 2004]。したがって RA 治療の目標は、関節損傷の防止又は制御、機能喪失の予防、疼痛軽減による疾患進行の阻止と寛解（RA 症状や兆候が消失した状態）の達成であり、それにより患者の QOL を改善することにある。

日本における RA の有病率は約 0.3%～0.5%と推定されており、女性は男性の約 5 倍と多く、40～60 歳台が好発年齢である [三浦, 2012]。また、RA の発症のピークは 40～50 歳の働き盛りの女性であり、身体的な障害に加えて家族を含めての精神的、社会的問題、併せて国家の経済的損失も大きな問題となっている [厚生労働省研究班, 2004]。

RA の診断については、一般的に米国リウマチ学会 (ACR) 及び ACR/欧州リウマチ学会 (EULAR) による分類基準が用いられており [Aletaha et al, 2010; Arnett et al, 1988]、ペフィシチニブの臨床試験においても当該分類基準で RA と診断された患者を対象とした。当該分類基準を表 1.5-1 及び表 1.5-2 に示した。

表 1.5-1 ACR の 1987 年分類基準

基準項目	定義
1. 朝のこわばり	少なくとも 1 時間以上持続すること。
2. 3 領域以上の関節炎	同一時期に医師によって確認される 3 領域以上の軟部組織の腫脹又は関節液貯留（骨増殖のみでは不可）。両側の近位指節間関節（PIP）、中手指節間関節（MCP）、手、肘、膝、足、中足指節関節（MTP）の計 14 関節領域とする。
3. 手の関節炎	手、PIP、MCP の少なくとも 1 カ所の腫脹。
4. 対称性関節炎	PIP、MCP、MTP に関しては完全に対称でなくてもよい。
5. 皮下結節	医師によって確認される骨突出部、伸展側表面、関節近傍の皮下結節。
6. リウマチ因子	健康成人対象で 5%以下の陽性率を示す方法であればどの方法でもよい。
7. X 線上の変化	手首～両手の正面撮影で、骨びらん又は関節近傍の骨萎縮（脱灰）像、変形性関節症の変化は除外される。

上記の 7 項目中 4 項目を満足するものを RA と診断する。なお項目の①～④は 6 週間以上存在しなければならない。

表 1.5-2 ACR/EULAR の 2010 年 RA 分類基準

罹患関節数 <sup>a)</sup>	
大関節 <sup>b)</sup> 1カ所	0
大関節 <sup>b)</sup> 2～10カ所	1
小関節 <sup>c)</sup> 1～3カ所	2
小関節 <sup>c)</sup> 4～10カ所	3
11カ所以上 (1カ所以上の小関節)	5
血清学的検査	
リウマチ因子 (-) かつ抗シトルリン化ペプチド抗体 (-)	0
いずれかが低値陽性	2
いずれかが高値陽性 (高値: 基準値上限の3倍を超える)	3
急性期反応物質	
C反応性蛋白 (CRP) 正常かつ赤血球沈降速度 (ESR) 正常	0
CRP, ESR のいずれかが異常	1
症状の持続	
6週未満	0
6週以上	1

a): 遠位指節間関節, 第一指手根中手関節, 第一趾 MTP 関節は対象外

b): 大関節: 肩, 肘, 股, 膝, 足関節

c): 小関節: PIP, MCP 関節, 第2～5 MTP 関節, 第一指指節間関節, 手関節

他の疾患では説明のできない1カ所以上の滑膜炎があり, 4項目からなるスコアリングシステムで6点以上となった場合に RA と診断する。

### 1.5.1.3 現行の治療法とその問題点

RA の治療では, 古くは非ステロイド性抗炎症薬による疼痛コントロールと副腎皮質ステロイドによる炎症のコントロールを中心として, そこに疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) が組み合わされてきた。しかし, RA の骨びらんは, 発症6カ月以内に出現することが多く, 関節の破壊は最初の1年間の進行が最も顕著であることが明らかとなった。また, 発症初期における従来の治療方法では, 骨びらんへの作用が不十分であり, 関節破壊を抑制することができないことも判明した [中島, 2009]。その後, メトトレキサート (MTX) の RA への適応及び生物学的製剤の登場により, RA の治療は飛躍的に向上し, 関節破壊の抑制効果も認められるようになった。治療目標は疼痛コントロールから臨床的寛解, 構造的寛解, 機能的寛解の導入・維持へと変化し, 寛解が

維持できた患者においては、治療薬の減量を考慮することが ACR, EULAR 及び日本リウマチ学会のいずれのガイドラインでも推奨されている [Smolen et al, 2017; Singh et al, 2016; 日本リウマチ学会, 2014]。

国内の RA 治療においても、MTX の導入と週 16 mg の使用が認められ、RA 治療の第一選択薬として定着した。さらに腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤をはじめとした生物学的製剤の併用により、臨床的寛解・構造的寛解を治療目標とした Treat-to-Target が治療戦略として実践されるようになった。MTX の用量調整をはじめとし、使用される従来型の DMARD, 生物学的製剤の種類や組み合わせ、用量や漸増方法に関しては、RA の重症度や予後予測因子、治療歴、併存疾患、併用薬剤及び治療目標などの患者の状況に基づき、医師と患者の協力により個々に決められている [日本リウマチ学会, 2014]。

しかし、これらの治療薬を組み合わせても、寛解を完全に達成できる患者は 20%~25%程度に過ぎず、全ての患者において病態をコントロールできている状況とは言い難い [Zampeli et al, 2015]。また、生物学的製剤は、投与経路が皮下注射あるいは静脈内注射で患者への侵襲があること、治療に最初は反応していた患者でも、治療期間中に抗薬物抗体の生成などにより効果が消失する患者が認められることから、生物学的製剤に劣らない有効性を持ち、経口投与可能な抗リウマチ薬の開発が行われており、その一つに JAK 阻害剤がある [Alzabin et al, 2012]。

JAK 阻害剤のトファシチニブは、MTX が十分に奏功しない、若しくは忍容性のない中等度及び重度の RA 患者の治療薬として 2012 年に FDA に承認され、日本においても、トファシチニブは既存治療で効果不十分な RA に対して 2013 年に製造販売承認を取得した。また、JAK 阻害剤として 2 剤目であるバリシチニブも日本において 2017 年に製造販売承認を取得した。2016 年、EULAR にて抗リウマチ薬による RA 治療推奨が改訂され、MTX が十分に奏功しないかつ予後不良因子がある場合、JAK 阻害剤は生物学的製剤とともに RA 治療の選択肢の一つとして推奨されている

[Smolen et al, 2017]。しかし、数多くの生物学的製剤や JAK 阻害剤が承認されている状況にもかかわらず、未だ低疾患活動性や臨床的寛解を達成できない患者は数多く存在する。日本リウマチ学会のガイドラインによれば、高疾患活動性の患者においては、評価を頻回 (1~3 カ月ごと) に行い、治療開始後 3 カ月以内に治療目標が達成できない場合は、治療を再考すべきとされている [日本リウマチ学会, 2014]。

以上のことから、既存薬が十分に奏功しないかつ予後不良因子がある RA 患者に対して、新たな治療選択肢の開発が期待されている。

#### 1.5.1.4 ペフィシチニブの臨床的意義

JAK ファミリーは、種々のサイトカイン受容体や成長因子受容体の細胞内領域に会合しており、サイトカインや成長因子のシグナル伝達において重要な役割を果たしている。JAK は、サイトカイン受容体にリガンドが結合することにより活性化し、サイトカイン受容体をリン酸化することによりシグナル伝達を開始する。このリン酸化により受容体にシグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) に対応する結合部位が発生する。STAT は、JAK によりリン酸化されるとダイマーを形

成し核内へ移行して DNA に結合し、遺伝子転写を制御する。シグナル伝達に介在する JAK は受容体によって異なっており、例えば、インターロイキン (IL) -2 受容体のシグナル伝達には JAK1 及び JAK3 が、また、エリスロポエチン受容体のシグナル伝達には JAK2 が介在する [Banerjee et al, 2017]。ペフィシチニブは、JAK ファミリーの各酵素、JAK1, JAK2, JAK3 及び TYK2 を阻害する JAK 阻害剤であり、IL-2 刺激による T 細胞の増殖やインターフェロン- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  等の RA の病因に関わる炎症性サイトカインの産生を抑制した。既承認の JAK 阻害剤であるトファシチニブは JAK1, JAK2 及び JAK3 を阻害し、TYK2 も弱く阻害する。一方同じく既承認の JAK 阻害剤であるバリシチニブは JAK1 及び JAK2 に高い選択性を有する JAK 阻害剤で、JAK3 や TYK2 に対する阻害作用は弱い [Fridman et al, 2010]。

JAK 阻害作用を有するペフィシチニブは、RA に関与する炎症性サイトカインのシグナル伝達経路を標的とし、RA 患者における有効性が期待できる。

## 1.5.2 開発の経緯

ペフィシチニブの関節リウマチに対する開発の経緯を図 1.5-1 に示す。



図 1.5-1 ペフィシチニブの開発の経緯

試験項目	
物理的・化学的性質、規格及び試験方法	
安定性	原薬
	製剤
薬理	効力薬理
	副次的薬理
	安全性薬理
薬物動態	測定法
	吸収、薬物動態
	分布
	代謝
	トランスポーター

試験項目	
毒性	単回投与毒性
	反復投与毒性
	遺伝毒性
	がん原性
	生殖発生毒性
	その他の毒性
臨床（海外）	第1相試験
臨床（国内）	第1相試験
	第2相試験 第3相試験 長期継続投与試験

a:2018年5月カットオフ

### 1.5.2.1 品質に関する開発の経緯

ペフィシチニブ臭化水素酸塩（以下、本薬）の規格及び試験方法、物理的・化学的性質は、■■■■年■月より検討を実施した。

本薬の安定性試験については、平成15年6月3日付医薬審発第0603001号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成9年5月28日付薬審第422号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、温湿度、光照射）を■■■■年■月より開始した。本薬は長期保存試験の結果、36箇月安定であった。なお、長期保存試験は現在も継続中である。

ペフィシチニブ臭化水素酸塩製剤は即放性の経口剤として開発することとし、■■■■年■月より製剤設計を開始した。製造工程最適化の検討はこれに引き続き、■■■■年■月より実施した。製剤の安定性試験については、上記の安定性試験ガイドラインに基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度及び光照射）を■■■■年■月より開始した。ペフィシチニブ臭化水素酸塩製剤は長期保存試験の結果、24箇月まで安定であった。なお、長期保存試験は現在も継続中である。

### 1.5.2.2 非臨床試験に関する開発の経緯

#### 1.5.2.2.1 薬理試験

■■■■年■月より、本薬の薬理学的特性を明らかにする目的で、本薬のJAKファミリーに対する阻害活性、T細胞の増殖やサイトカイン産生、サイトカインシグナル伝達に対する作用を検討した。また、■■■■年■月より、*in vivo*試験として、アジュバント誘発関節炎モデルにおける足蹠浮腫及び骨破壊に対する作用を検討した。その結果、本薬は、JAKファミリーに対する阻害活性を有し、IL-2刺激によるT細胞増殖やサイトカイン産生並びに抗分化抗原群（CD）3及び抗CD28抗体刺激によるサイトカイン産生、IL-2をはじめとする各種サイトカイン刺激による細胞内シグナル伝達を抑制した。さらに本薬は、アジュバント誘発関節炎モデル動物における足蹠浮腫及び骨破壊を抑制した。

■■■■年■月より、本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に対する作用を検討するために、安全性薬理試験を実施した。コアバッテリー試験は、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」適合試験として「安全性薬理試験ガイドライン」に準拠して実施した。加えて、フォローアップ試験として、心血管系について、各種心筋イオンチャネルに対する作用を検討した。その結果、中樞神経系、心血管系及び呼吸系に対して明らかな影響は認められなかった。

#### 1.5.2.2.2 吸収、分布、代謝、排泄の試験

本薬の薬物動態を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、種々の薬物動態試験を実施した。■■■■年■月より、ラット及びカニクイザルを用いた*in vivo*試験並びに動物及びヒト由来試料を用いた*in vitro*試験を実施し、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄について検討し

た。その結果、本薬はラット及びカニクイザルのいずれの動物種においても経口投与後に速やかに吸収された。吸収された本薬由来成分は速やか、かつ広く全身の組織に分布した。本薬はヒトでは主に硫酸抱合あるいはメチル化による代謝を受けるが、ラット及びカニクイザルでは主にグルクロン酸抱合代謝を受けた。吸収された本薬の主排泄経路は、ラット及びカニクイザルともに代謝物の胆汁中排泄を介した糞中排泄と推察された。また、本薬由来成分は、妊娠ラットにおいて胎盤を通過し胎児へ移行すること、授乳中のラットの乳汁中へ移行することが示された。

### 1.5.2.2.3 毒性試験

■年■月より、本薬の非臨床における安全性を評価するために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（代謝物の毒性試験、イムノフェノタイピング試験、併用毒性試験、光毒性試験）を実施した。全ての重要な試験はGLP適合試験として「医薬品毒性試験法ガイドライン」、「日米EU医薬品規制調和国際会議ガイドライン」あるいは「経済協力開発機構ガイドライン」に準拠して実施した。すなわち、第1相試験開始前には、ラット及びカニクイザルの単回及び4週間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、カニクイザルのイムノフェノタイピング試験を実施し、臨床試験開始の妥当性を確認した。第2相試験開始前には、ラット及びカニクイザルの13週間反復投与毒性試験、ラットの26週間反復投与毒性試験及びカニクイザルの52週間反復投与毒性試験、ラットの胚・胎児発生に関する低用量追加試験、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びカニクイザルの4週間トキシコキネティクス試験、ラットを用いた4週間及び13週間のタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びメトトレキサートとの併用毒性試験を、第3相試験開始前には、マウス及びラットの4週間トキシコキネティクス試験、代謝物M4（ピロロ [2,3-b] ピリジン環7位のメチル化体）の4週間反復投与毒性試験、光毒性試験を実施し、臨床試験実施の妥当性を確認した。申請時前までに、マウス及びラットの24カ月間がん原性試験、ラットの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を実施した。

本薬に関する非臨床安全性試験の結果は、関節リウマチ患者に本薬を投与したときの安全性を担保するものと考えられた。

### 1.5.2.3 臨床試験に関する開発の経緯

#### 1.5.2.3.1 臨床開発計画の概要

ペフィシチニブはアステラス製薬株式会社が創製した JAK 阻害剤であり、RA の開発においては国内及び海外でアステラス製薬株式会社が実施した。

国内においては、健康成人を対象とした単回・反復投与試験 [CL-HV03]、後期第 2 相試験 [CL-RAJ1] を実施後、第 3 相試験 [CL-RAJ3] 及び第 3 相試験 [CL-RAJ4] を実施した。なお、第 3 相試験 [CL-RAJ3] には韓国及び台湾も参加し、国際共同試験として実施した。また、後期第 2 相試験 [CL-RAJ1]、第 3 相試験 [CL-RAJ3] 及び第 3 相試験 [CL-RAJ4] を完了した患者を対象として、継続投与試験 [CL-RAJ2] を日本、韓国及び台湾で実施中である。

海外では、後期第 2 相試験実施中の 2012 年 10 月にヤンセン・バイオテック社とペフィシチニブの自己免疫性疾患を対象とした、日本を除く全世界での開発・商業化に関するライセンス契約を締結したが、2015 年 1 月に当該契約を終了した。当該契約終了を受け、日本、韓国及び台湾で RA に対するペフィシチニブの開発を実施中であり、

#### 1.5.2.3.2 臨床データパッケージ

承認申請にあたって予定している臨床データパッケージとして、表 1.5-3 に示した国内及び海外で実施された評価資料 21 試験及び参考資料 10 試験を利用する。さらに、主要な臨床データパッケージは、国内で実施した主として日本人健康成人を対象とした単回・反復投与試験 [CL-HV03] の他、日本人 RA 患者に対し臨床推定用量を検討するために実施された後期第 2 相試験 [CL-RAJ1]、「臨床症状の改善」、「身体機能障害の改善」を確認するため、MTX を含む既存の DMARD 治療で効果不十分な RA 患者を対象に実施した第 3 相試験 [CL-RAJ3]、「関節の構造的損傷の防止」の適応症を取得するため、MTX による基礎療法を受けておりかつ効果不十分な RA 患者を対象に実施した第 3 相試験 [CL-RAJ4] 及び長期投与時の有効性及び安全性を確認する継続投与試験 [CL-RAJ2] で構成される（継続投与試験 [CL-RAJ2] のデータカットオフ：2018 年 5 月 31 日）。

表 1.5-3 臨床データパッケージ

試験の種類	試験名 (試験番号)	対象 (実施地域)	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与 例数	資料 種類
第1相試験	海外相対バイオアベイラビリティ (rBA) 試験 [CL-PK09]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	無作為化, 非盲検, 3期クロスオーバー	ペフィシチニブ後期第2相試験用製剤 (30 mg 錠) 5 錠を空腹時に経口投与 ペフィシチニブ製剤 (150 mg 錠) 1 錠を空腹時及び食後に経口投与	単回投与	36	参考資料
第1相試験	海外 rBA 試験 [CL-PK18]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	無作為化, 非盲検, 3期クロスオーバー	3種類のペフィシチニブ後期第2相試験用製剤 (5, 10 及び 30 mg 錠) を空腹時に経口投与	単回投与	30	評価資料
第1相試験	海外 rBA 試験 [CL-PK19]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	無作為化, 非盲検, 3期クロスオーバー	ペフィシチニブ前期第2相試験用製剤 (25 mg 錠) 6 錠を食後に経口投与 ペフィシチニブ後期第2相試験用製剤 (30 mg 錠) 5 錠を空腹時及び食後に経口投与	単回投与	24	評価資料
第1相試験	海外 rBA 試験 [ARA1001]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	無作為化, 非盲検, 2期クロスオーバー	ペフィシチニブ後期第2相試験用製剤 (30 mg 錠) 5 錠及びペフィシチニブ製剤 (150 mg 錠) 1 錠を食後に経口投与	単回投与	20	参考資料
第1相試験	食事の影響試験 [CL-PK12]	健康成人 (日本)	薬物動態 安全性	無作為化, 非盲検, 2期クロスオーバー	ペフィシチニブ製剤 (150 mg 錠) 1 錠を空腹時及び食後に経口投与	単回投与	18	評価資料
第1相試験	生物学的同等性試験 [CL-PK27]	健康成人 (日本)	薬物動態 安全性	無作為化, 非盲検, 2期クロスオーバー	ペフィシチニブ製剤 (150 mg 錠) 1 錠及びペフィシチニブ製剤 (150 mg 錠) 1 錠を空腹時に経口投与	単回投与	40	評価資料
第1相試験	海外単回投与試験 [CL-HV01]	健康成人 (海外)	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 用量漸増	健康成人男性にペフィシチニブ 3, 10, 30, 60, 120, 200, 300 mg 又はプラセボを空腹時に経口投与。さらに, 120 mg 投与例では, 1週間以上のウォッシュアウト後にペフィシチニブ 120 mg を食後に経口投与 健康成人女性に 30, 200 mg 又はプラセボを空腹時に経口投与	単回投与	72	評価資料
第1相試験	海外反復投与試験 [CL-HV02]	健康成人 (海外)	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 用量漸増	健康成人男性にペフィシチニブ 30, 100, 200 mg 又はプラセボ (1日2回) を食後に経口投与 健康成人女性にペフィシチニブ 100 mg 又はプラセボ (1日2回) を食後に経口投与 なお, 14日間の投与期間のうち, 1~13日目は1日2回投与, 14日目は朝のみ投与	14日間	48	評価資料
第1相試験	単回・反復投与試験 [CL-HV03]	健康成人 (日本)	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 用量漸増	単回投与: 日本人及び白人男性にペフィシチニブ 20, 60, 200 mg 又はプラセボを空腹時に経口投与 反復投与: 日本人男性にペフィシチニブ 10, 30, 100 mg 又はプラセボを1日2回食後に経口投与 なお, 7日間の投与期間のうち, 1~6日目は1日2回投与, 7日目は朝のみ投与	単回投与, 7日間	単回投与: 48 反復投与: 24	評価資料
第1相試験	海外高用量単回投与試験 [CL-HV07]	健康成人 (海外)	安全性 薬物動態	無作為化, 単盲検, プラセボ対照, 用量漸増	ペフィシチニブ 150, 450 mg 又はプラセボを食後に経口投与	単回投与	16	評価資料

試験の種類	試験名 (試験番号)	対象 (実施地域)	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与 例数	資料 種類
第1相試験	海外マスバランス試験 [CL-PK03]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	非盲検	[ <sup>14</sup> C]ペフィシチニブ液剤 100 mg/100 µCi を食後に経口投与	単回投与	6	評価 資料
第1相試験	肝機能障害患者試験 [CL-PK10]	肝機能障害患者 (日本)	薬物動態 安全性	非盲検, 並行 群間	ペフィシチニブ 150 mg を空腹時に経 口投与	単回投与	24	評価 資料
第1相試験	腎機能障害患者試験 [CL-PK11]	腎機能障害患者 (日本)	薬物動態 安全性	非盲検, 並行 群間	ペフィシチニブ 150 mg を空腹時に経 口投与	単回投与	31	評価 資料
第1相試験	海外薬物相互作用 (DDI) 試験 (ペラバミル) [CL-PK04]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	非盲検, 単一 順序	1 及び 12 日目にペフィシチニブ 150 mg を食後に単回経口投与 5~14 日目にペラバミル塩酸塩 80 mg を 1 日 3 回食後に経口投与	14 日間	24	評価 資料
第1相試験	海外 DDI 試験 (ミダゾラム) [CL-PK05]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	無作為化, 非 盲検, 2 期クロス オーバー	1, 7 及び 26 日目にミダゾラム 3 mg を 食後に単回経口投与 3~7 日目にペフィシチニブ 60 又は 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与 22~26 日目にペフィシチニブ 100 又は 60 mg を 1 日 2 回食後に経口投与	26 日間	30	評価 資料
第1相試験	海外 DDI 試験 (MTX) [CL-PK13]	RA 患者 (海外)	薬物動態 安全性	非盲検, 単一 順序	1 及び 8 日目にメトトレキサート (MTX) 15~25 mg を食後に単回経口 投与 3~8 日目にペフィシチニブ 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与, 9 日目は朝の みペフィシチニブ 100 mg を経口投与	9 日間	15	評価 資料
第1相試験	DDI 試験 (メ トホルミン) [CL-PK20]	健康成人 (日本)	薬物動態 安全性	非盲検, 単一 順序	1 及び 10 日目にメトホルミン 750 mg を食後に単回経口投与 3 及び 5~11 日目にペフィシチニブ 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与	11 日間	24	評価 資料
第1相試験	海外 DDI 試験 (ロスバスタチン) [CL-PK26]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	非盲検, 単一 順序	1 及び 10 日目にロスバスタチン 10 mg を食後に単回経口投与 5~13 日目にペフィシチニブ 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与	13 日間	24	評価 資料
第1相試験	海外 DDI 試験 (ミコフェノール酸モ フェチル) [CL-PK01]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	非盲検, 単一 順序	1 及び 10 日目にミコフェノール酸モ フェチル 1000 mg を食後に単回経口投 与 6~12 日目にペフィシチニブ 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与	12 日間	24	参考 資料
第1相試験	海外 DDI 試験 (タクロリム ス) [CL-PK02]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	非盲検, 単一 順序	1 及び 10 日目にタクロリムス 5 mg を 食後に単回経口投与 6~12 日目にペフィシチニブ 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与	12 日間	24	参考 資料
第1相試験	海外 DDI 試験 (タクロリム ス) [CL-PK16]	健康成人 (海外)	薬物動態 安全性	パート 1: 無作 為化, 非盲検, 2 期クロス オーバー パート 2: 非盲 検, 単一順序	パート 1: 1, 10 及び 30 日目にタクロリムス 5 mg を食後に単回経口投与 6~12 日目にペフィシチニブ 60 又は 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与 26~32 日目にペフィシチニブ 100 又は 60 mg を 1 日 2 回食後に経口投与 パート 2: 1 及び 10 日目にタクロリムス 1 mg を 単回静脈内投与 6~12 日目にペフィシチニブ 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与	パート 1: 32 日間 パート 2: 12 日間	パート 1: 28 パート 2: 12	参考 資料

試験の種類	試験名 (試験番号)	対象 (実施地域)	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与 例数	資料 種類
第1相試験	海外 Thorough QT/QTc 試験 [CL-QT01]	健康成人 (海外)	薬力学 薬物動態 安全性	無作為化, 二重盲検, プラセボ・実薬対照, 4期クロスオーバー	ペフィシチニブ 150, 450 mg, プラセボ又はモキシフロサシン 400 mg を食後に経口投与	単回投与	56	評価 資料
第2相試験	後期第2相試験 [CL-RAJ1]	RA 患者 (日本)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	ペフィシチニブ 25, 50, 100, 150 mg 又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与	12週間	281	評価 資料
第3相試験	第3相試験 [CL-RAJ3]	RA 患者 (日本, アジア)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 実薬参照, 並行群間	ペフィシチニブ 100, 150 mg 又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与。プラセボ群では12週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え 参照群ではエタネルセプト 50 mg を週1回皮下投与	52週間	507	評価 資料
第3相試験	第3相試験 [CL-RAJ4]	RA 患者 (日本)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	MTX との併用下でペフィシチニブ 100, 150 mg 又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与。プラセボ群では12週時(効果不十分の場合)又は28週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え	52週間	519	評価 資料
第2相試験	海外後期第2相試験 [CL-RA21]	RA 患者 (海外)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	MTX との併用下でペフィシチニブ 25, 50, 100, 150 mg 又はプラセボを1日1回食後に経口投与	12週間	378	参考 資料
第2相試験	海外後期第2相試験 [CL-RA22]	RA 患者 (海外)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	ペフィシチニブ 25, 50, 100, 150 mg 又はプラセボを1日1回食後に経口投与	12週間	289	参考 資料
長期継続投与試験	継続投与試験 [CL-RAJ2]	RA 患者 (日本, アジア)	有効性 安全性 薬力学	非盲検, 継続投与	第3相試験 [CL-RAJ3] 及び第3相試験 [CL-RAJ4] からの移行者の場合, ペフィシチニブ 100 mg を1日1回朝食後に経口投与 後期第2相試験 [CL-RAJ1] からの移行者の場合, ペフィシチニブ 50 mg を1日1回朝食後に経口投与  なお, 全ての患者について, 安全性に問題がなく, 効果が不十分な場合はペフィシチニブ 100 又は 150 mg に増量可能とし, NCI-CTCAE グレード分類で Grade2 以上の有害事象が発現した場合等に治験責任医師等の判断で100 又は 150 mg から 50 mg に減量可能(再増量及び再減量も可能)	承認取得 まで継続 可能	843 (データ カット オフ時 点)	評価 資料
第2相試験	海外継続投与試験 [CL-RA25]	RA 患者 (海外)	有効性 安全性	非盲検, 継続投与	ペフィシチニブ 100 mg を1日1回食後に経口投与 有害事象又は臨床検査値異常が認められた場合はペフィシチニブ 50 mg に減量可能とし, 回復後は100 mg へ増量可能	104週間	611	参考 資料
第2相試験	海外乾癬前期第2相試験 [CL-PS01]	尋常性乾癬患者 (海外)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 用量漸増	ペフィシチニブ 10, 25, 60, 100 mg (1日2回), 50 mg (1日1回) 又はプラセボを食後に経口投与	6週間	124	参考 資料



試験の種類	試験名 (試験番号)	対象 (実施地域)	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与 例数	資料 種類
第2相 試験	海外潰瘍性大腸炎(UC)後期第2相試験 [UCO2001]	UC患者 (海外)	有効性 安全性 薬物動態	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	ペフィシチニブ 25, 75, 150 mg (1日1回), 75 mg (1日2回) 又はプラセボを食後に経口投与 プラセボ群のうち8週時に臨床的改善が得られなかった患者ではペフィシチニブ 150 mg (1日1回) に切り替え	32週間	219	参考 資料

ペフィシチニブの有効性及び安全性については、表 1.5-4 に記載した 4 試験で主に評価を行った（後期第 2 相試験 [CL-RAJ1]、第 3 相試験 [CL-RAJ3]、第 3 相試験 [CL-RAJ4] 及び継続投与試験 [CL-RAJ2]）。また、臨床症状、関節破壊の進行抑制及び身体機能に関する有効性を評価した上記 4 試験の主な有効性評価項目を表 1.5-5 に示した。

表 1.5-4 臨床的有効性及び安全性を評価した臨床試験一覧

試験名 [試験番号]	目的	デザイン	用法・用量	投与 期間	実施 地域	投与 例数
後期第 2 相試験 [CL-RAJ1]	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重 盲検, プラセボ 対照, 並行群間	ペフィシチニブ 25, 50, 100, 150 mg 又は プラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与	12 週間	日本	281
第 3 相試験 [CL-RAJ3]	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重 盲検, プラセボ 対照, 並行群間	ペフィシチニブ 100, 150 mg 又はプラセボ を 1 日 1 回朝食後に経口投与。プラセボ群 では 12 週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え 参照群ではエタネルセプト 50 mg を週 1 回 皮下投与	52 週間	日本, アジア	507
第 3 相試験 [CL-RAJ4]	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化, 二重 盲検, プラセボ 対照, 並行群間	MTX との併用下でペフィシチニブ 100, 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経 口投与。プラセボ群では 12 週時（効果不十 分の場合）又は 28 週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え	52 週間	日本	519
継続投与試験 [CL-RAJ2]	有効性 安全性 薬力学	非盲検, 継続投 与	第 3 相試験 [CL-RAJ3] 及び第 3 相試験 [CL-RAJ4] からの移行者の場合, ペフィ シチニブ 100 mg を 1 日 1 回朝食後に経口 投与 後期第 2 相試験 [CL-RAJ1] からの移行者 の場合, ペフィシチニブ 50 mg を 1 日 1 回 朝食後に経口投与  なお, 全ての患者について, 安全性に問題 がなく, 効果が不十分な場合はペフィシチ ニブ 100 又は 150 mg に増量可能とし, NCI-CTCAE グレード分類で Grade2 以上 の有害事象が発現した場合等に治験責任医 師等の判断で 100 又は 150 mg から 50 mg に減量可能（再増量及び再減量も可能）	承認取 得まで 継続可 能	日本, アジア	843 (デー タカッ トオフ 時点)

表 1.5-5 臨床的有効性を評価した臨床試験の主な有効性評価項目

有効性評価項目	[CL-RAJ1]	[CL-RAJ3]	[CL-RAJ4]	[CL-RAJ2]
<b>臨床症状</b>				
12週時における米国リウマチ学会の20%改善基準(ACR20%)改善率	◎	◎	◎	
28週時における修正トータルシャープスコア(mTSS)のベースラインからの変化量(関節破壊抑制効果)			◎	
ACR20%改善率	○	○	○	△
米国リウマチ学会の50%改善基準(ACR50%)改善率	○	○	○	△
米国リウマチ学会の70%改善基準(ACR70%)改善率	○	○	○	△
28可動関節数及びCRPに基づく疾患活動性スコア(DAS28-CRP), 28可動関節数及びESRに基づく疾患活動性スコア(DAS28-ESR)のベースラインからの変化量	○	○	○	△
<b>関節破壊の進行抑制</b>				
mTSSのベースラインからの変化量			○	
関節裂隙狭窄化スコアの変化量			○	
びらんスコアの変化量			○	
関節破壊の進展がみられなかった(mTSSの変化量が0.5以下)被験者の割合			○	
<b>身体機能</b>				
健康評価質問票を用いた機能障害指数のベースラインからの変化量	○	○	○	△

◎: 主要評価項目, ○: 副次評価項目, △: [CL-RAJ2] では, 主要評価項目, 副次評価項目の設定はない

### 1.5.2.3.3 国内における臨床開発の経緯

国内における臨床試験は2009年第1相試験から開始されたが, 日本以外のペフィシチニブの開発に関しては, ヤンセン・バイオテック社とライセンス契約を後期第2試験[CL-RAJ1]実施中の2012年に締結し, ヤンセン・バイオテック社が進めていくこととなった。したがって, アステラス製薬株式会社は, 当初日本のみでRAにおける開発及び申請を予定していた。しかし, 第3相試験開始後の2015年にヤンセン・バイオテック社とのライセンス契約が終了した。

日本では 年 月 日から 年 月 日に 面談を実施した。面談の結果を踏まえ, 日本だけでなく においても こととした。

#### 1.5.2.3.3.1 第1相試験

日本人における臨床試験に関しては, 健康成人(日本人及び白人)を対象として単回・反復投与試験[CL-HV03]を実施した。単回投与期では, 日本人及び白人に3用量のペフィシチニブ(20, 60及び200mg)又はプラセボが投与された。単回投与は空腹時で行い, その後72時間の観察期間を置き, 7日目に試験終了後の検査を実施した。反復投与期では, 日本人に3用量のペフィシ

チニブ（10, 30 及び 100 mg）又はプラセボを1日2回、6日間投与された。さらに7日目には食後単回投与され、その後72時間の観察期間を置き、13日目に試験終了後の検査を実施した。

また、肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象にそれぞれ肝機能障害患者試験 [CL-PK10] 及び腎機能障害患者試験 [CL-PK11] を国内で実施した。さらに、食事の影響試験 [CL-PK12]、ペフィシチニブとメトホルミン併用投与による薬物相互作用の検討を目的とした DDI 試験（メトホルミン） [CL-PK20] を実施した。生物学的同等性試験 [CL-PK27] では、第3相試験で用いた錠剤と ████████ した錠剤について生物学的に同等であるか検討した。

#### 1.5.2.3.3.2 第2相試験

2010年から Proof of concept (POC) 試験として実施された海外乾癬前期第2相試験 [CL-PS01] 終了後、2012年より中等度及び重度の RA 患者を対象とした後期第2相試験 [CL-RAJ1] を国内で開始した。RA 患者は、ACR の 1987 年分類基準を用いて診断され、主要評価項目は ACR20%改善率とした。当該試験では、単回・反復投与試験 [CL-HV03] の結果を踏まえ最高用量を 150 mg と設定し、4用量のペフィシチニブ（25, 50, 100 及び 150 mg）又はプラセボを単剤で1日1回12週間経口投与したときの有効性及び安全性の用量反応性を検討した。当該試験成績より、プラセボ群と比較してペフィシチニブ 50, 100 及び 150 mg で統計学的に有意な ACR20%改善率の改善が認められた。また各用量でのペフィシチニブの忍容性を確認した。ACR20%改善率の結果に加え、ACR50%及び ACR70%改善率の結果も考慮し、かつ忍容性にも問題がなかったことから、第3相試験ではペフィシチニブの用法・用量として1日1回 100 mg 及び 150 mg を選択し、██████ 年 ████████ 月 ████████ 日に実施した ████████ ████████ 相談 ████████ を通じて決定した。

#### 1.5.2.3.3.3 第3相試験

2014年より中等度及び重度の RA 患者を対象とした第3相試験を開始した。RA 患者は、ACR の 1987 年分類基準及び ACR/EULAR の 2010 年 RA 分類基準を用いて診断された。第3相試験 [CL-RAJ3] では MTX を含む既存の DMARD 治療で効果不十分な患者を対象に、2用量のペフィシチニブ（100 及び 150 mg）、プラセボ又は参照薬群としてエタネルセプトを DMARDs と併用あるいは単剤で使用したときの有効性及び安全性を検討した。

また、第3相試験 [CL-RAJ4] では、MTX による基礎療法を受けておりかつ効果不十分な患者を対象として、2用量のペフィシチニブ（100 及び 150 mg）又はプラセボを投与し、12週時の ACR20%改善率及び28週時の mTSS を用いた関節破壊抑制効果を主要評価項目として試験を実施した。

#### 1.5.2.3.3.4 長期継続投与試験

後期第2相試験 [CL-RAJ1] を完了した RA 患者を対象にペフィシチニブを長期投与したときの安全性及び有効性について検討することを目的に2012年から継続投与試験 [CL-RAJ2] を開始

し、その後、第3相試験 [CL-RAJ3] 及び第3相試験 [CL-RAJ4] を完了した RA 患者も対象とし、申請時点でも継続中である。なお、当該治験は、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成18年2月17日薬食審査発第0217001号）に基づき、実薬提供の救済措置を講じることも目的とした試験である。用法・用量に関しては、継続投与試験 [CL-RAJ2] 開始当初は被験者への安全性を考慮して、開始用量を1日1回50mgとし、効果が不十分の際は100mgまで増量できることとした。その後、後期第2相試験 [CL-RAJ1] の結果を踏まえ、2014年から開始用量を1日1回100mgに変更し、被験者の疾患活動性及び有害事象の発現状況から、150mgへの増量及び50mgへの減量を可能とした。今回の申請では、2017年6月30日までのカットオフデータで申請し、その後継続投与試験 [CL-RAJ2] の進行に伴い、2018年5月31日までのカットオフデータによる再評価を行った。

#### 1.5.2.3.4 海外における臨床開発の経緯

##### 1.5.2.3.4.1 第1相試験

海外における臨床試験は、2008年から健康成人被験者を対象に第1相試験を開始し、2017年までに全ての第1相試験を完了した。ペフィシチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を確認し、薬物動態に関する内因性要因の影響を検討した。併せて、ペフィシチニブの薬物動態に対する外的要因の影響を検討するために、併用薬とのDDI試験を実施した。また、放射性標識されたペフィシチニブを用いたマスバランス試験及びrBAを検討する試験を実施した。その他、ペフィシチニブ投与によるQT延長作用の有無を検討する海外TQT試験を実施した。

##### 1.5.2.3.4.2 第2相試験

2010年からPOC試験として、海外乾癬前期第2相試験 [CL-PS01] が実施された。中等度及び重度の尋常性乾癬患者を対象として5用量のペフィシチニブ（10、25、60及び100mg1日2回、50mg1日1回）又はプラセボを6週間投与し、有効性及び安全性を評価した。海外乾癬前期第2相試験 [CL-PS01] では、主要評価項目であるPsoriasis area and severity index スコアのベースラインからの変化量に基づく改善度が、プラセボ群より各ペフィシチニブ群で改善し、全般的な治療効果に統計学的な有意差が認められた。

POC試験の結果を踏まえ、中等度及び重度のRA患者を対象とした、MTX併用後期第2相試験 [CL-RA21] 及びMTX非併用後期第2相試験 [CL-RA22 試験] を実施した。それぞれの試験で、4用量のペフィシチニブ（25、50、100及び150mg1日1回）又はプラセボを12週間投与し有効性及び安全性の評価並びに用量設定を行った。

後期第2相試験の実施中である2012年10月にはヤンセン・バイオテック社とペフィシチニブの自己免疫性疾患を対象とした、日本を除く全世界での開発・商業化に関するライセンス契約を締結し、海外UC後期第2相試験 [UCO2001] が実施された。その後、2015年1月に当該契約を終了した。

#### 1.5.2.3.4.3 長期継続投与試験

中等度及び重度の RA 患者を対象とした、MTX 併用後期第 2 相試験 [CL-RA21] 及び MTX 非併用後期第 2 相試験 [CL-RA22] を完了した RA 患者を対象に継続投与試験 [CL-RA25] を実施し、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。当該試験では、ペフィシチニブ 100 mg 1 日 1 回を非盲検下で 104 週間投与後、30 日間の後観察期間を設けた。有害事象又は臨床検査の異常が認められた場合は、投与量を 50 mg 1 日 1 回に減量することを可能とした。

### 1.5.3 ベネフィット・リスク評価

ペフィシチニブ 100 mg 1 日 1 回、150 mg 1 日 1 回のいずれの投与群においても主要評価項目である ACR20%改善率をはじめ、その他の臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する副次評価項目について、プラセボ群と比較し有意な改善効果が認められた。プラセボ群との ACR20%改善率の差の比較から、ペフィシチニブは臨床症状の改善に関してすでに市販されている JAK 阻害剤又は生物学的製剤と同程度の有効性を有すると考えられたが、DAS28-ESR や簡易疾患活動性指標等の寛解の指標に関してもペフィシチニブは既承認の JAK 阻害剤等と同程度の有効性を有すると考えられた [Tanaka et al, 2017; Taylor et al, 2017; van der Heijde et al, 2013]。また、継続投与試験 [CL-RAJ2] では、第 3 相試験 [CL-RAJ3] から移行した被験者の 69.3%、第 3 相試験 [CL-RAJ4] から移行した被験者の 70.5%の被験者がカットオフ時点まで一度も 150 mg に増量することなく 100 mg 投与を継続しており、それらの患者集団における ACR20%改善率は高く維持され効果の減弱は認められなかったことから、100 mg 投与で十分な臨床症状の改善効果が得られる患者が多く存在することが示唆された。日米欧いずれのガイドラインにおいても、治療目標は臨床的寛解であり、少なくとも 6 カ月でこれを達成することを目指し、3 カ月で改善を認めない場合は治療方針を見直すことを推奨していることを踏まえると、ペフィシチニブ 100 mg、150 mg による 12 週の ACR20%改善率、28 週の寛解の指標の達成率、及び 52 週と継続投与試験の ACR20%改善率の維持率から、100 mg、150 mg いずれの投与でも十分な臨床症状の改善効果が得られることが示唆された。

関節破壊の進行抑制の観点からは、第 3 相試験 [CL-RAJ4] において mTSS のベースラインからの変化量について 100 mg 群と 150 mg 群のいずれもプラセボ群と比較し有効性が認められた。また、28 週時の mTSS のベースラインからの変化量の中央値は 100 mg 投与群、150 mg 投与群のいずれも 0.00 であり、mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下の患者の割合はプラセボ群の 42.5%に対し 100 mg 群では 61.6%、150 mg 群では 67.1%であったことから、多くの患者において、100 mg 投与、150 mg 投与のいずれでも十分な関節破壊の進行抑制効果が得られることが示唆された。

以上より、ペフィシチニブ 100 mg 若しくは 150 mg の投与により、十分な臨床症状の改善や低疾患活動性の達成、関節破壊の進行抑制効果が得られると考えられた。

ただし、大部分の有効性評価項目において 100 mg 群よりも 150 mg 群でより高い有効性を認めたことから、より早期に臨床的寛解を目指す近年の関節リウマチの治療の方針も踏まえると、有効性の観点からは、より多くの患者により高い有効性が期待できる 150 mg を通常用量とすべきと考えられた。また、ベースライン時の CRP が 1.0 mg/dL 未満等の比較的疾患活動性が低い集団では、ペフィシチニブ 100 mg 群と 150 mg 群の有効性の差は大きくない一方、ベースライン時の CRP が 1.0 mg/dL 以上、RA 罹病期間 5 年未満、ベースライン時の mTSS が中央値を超えるような疾患活動性の高い集団では、150 mg の投与により、より高い関節破壊の進行抑制効果が認められたことから、疾患活動性が高く関節の構造的損傷の進行が速いと考えられる患者においては 150 mg の投与が特に推奨されると考えられた。

安全性の観点からはペフィシチニブ 100 mg 投与とペフィシチニブ 150 mg 投与の安全性プロファイルには大きな違いは認められなかった。重篤な感染症の発現率は他の RA 治療薬と同程度であり、带状疱疹についても他の JAK 阻害剤と傾向は同じと考えられた。これらの発現率について投与量による明らかな差は認められなかった。また、本剤は JAK 阻害作用を有することから、造血系へ影響を及ぼす可能性があり、一部の臨床検査項目では用量依存的な変動の傾向が認められている。肝障害、脂質異常症など、関連する有害事象の発現率がペフィシチニブ 150 mg 投与で相対的に高い傾向を示すものも認められたが、このほかにリスクとして取り上げた項目も含め、必要に応じて適切なスクリーニングや投与後の処置及び観察を行うことにより、コントロールは可能と考えられた。一方で、65 歳以上の高齢者では重篤な感染症の発現率が増加することが認められており、本剤を慎重に投与する必要がある。TNF 阻害剤のガイドラインでは、投与に際し、感染症のリスク因子（年齢やステロイド薬の併用等）の存在や全身状態について十分に評価した上で投与するように記載されていること等 [日本リウマチ学会, 2017] も踏まえると、年齢など患者個々の安全性上のリスク因子を有する場合には、100 mg も治療選択肢になりうると考えられた。

これらを踏まえ、ペフィシチニブ 150 mg 1 日 1 回の投与を通常とし、年齢など患者個々の安全性上のリスク因子の有無等の安全性の観点を考慮し、患者の状態に応じてペフィシチニブ 100 mg 1 日 1 回を選択することが適切と考えられた。

日本リウマチ学会のガイドラインによれば、MTX の用量調整をはじめ、使用される従来型 DMARD、生物学的製剤の種類や組み合わせ、用量や増減方法に関しては、RA の重症度や予後予測因子、治療歴、併存疾患、併用薬剤、治療目標及びリスク因子などの患者の状況に基づき、医師と患者が協働することで個々に治療方針を決めるよう記載されている [日本リウマチ学会, 2014]。ペフィシチニブは、こうした日本の治療環境に合わせて、150 mg 1 日 1 回の投与を通常とし、患者の状態に応じて 1 日 1 回 100 mg を投与することが可能となっている。このように患者の状態に応じて用量を選択可能とすることで、患者にとって最適な投与量と新たな治療選択肢を提供できると考えられた。

ペフィシチニブのベネフィット・リスクバランスは良好であり、既存の生物学的製剤や JAK 阻害剤と同程度の効果を有し、用量の選択が可能な製剤である。単剤投与、若しくは既存の DMARD との併用により、既存治療で効果不十分な RA 患者に対し、新たな治療選択肢を提供できるものと考えている。

#### 1.5.4 申請適用

以上の日本人及び外国人を対象として実施された臨床試験結果から、ペフィシチニブの RA 治療に関する臨床的意義が示されたと判断し、以下の内容で医薬品製造販売承認申請することとした。

- 効能・効果：既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- 用法・用量：通常、成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

#### 1.5.5 参考文献

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8.

Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF $\alpha$  blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1741-8.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION 1987 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.

Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*. 2017;77:521-46.

Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J et al. Selective Inhibition of JAK1 and JAK2 Is Efficacious in Rodent Models of Arthritis: Preclinical Characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184:5298-307.

厚生労働省研究班. 関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）－診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン－. 越智隆弘, 山本一彦, 龍順之助 編. 日本リウマチ財団. 2004.

三浦靖史. 関節リウマチの最新治療. *理学療法ジャーナル*. 2012;46:857-63.

中島敦夫. <関節リウマチの治療薬の適応と禁忌, 使い方> 抗リウマチ薬 (DMARDs). *内科*. 2009;103:655-9.

日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. メディカルレビュー社. 2014.

日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン. 2017.



- O'Dell JR. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2591-602.
- Singh JA, Saag KG, Bridges Jr. SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1-26.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77.
- Tanaka Y, Atsumi T, Amano K, Harigai M, Ishii T, Kawaguchi O, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. *Mod Rheumatol*. 2017;DOI: 10.1080/14397595.2017.1392057.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Morales LDC, Gonzaga JR, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:652-62.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:559-70.
- Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Treatment of rheumatoid arthritis: Unraveling the conundrum. *J Autoimmun*. 2015;65:1-18.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

ペフィシチニブ臭化水素酸塩は 2018 年 11 月末現在、国内外でいずれの効能・効果においても未承認である。ペフィシチニブ臭化水素酸塩の企業中核データシート（CCDS ■■■■■■）を添付する。



---

CCDS

[Redacted]

[Redacted]

Peficitinib

[Redacted]

---

## Company Core Data Sheet

### Peficitinib

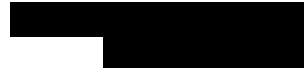
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

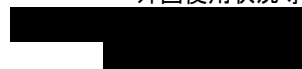
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

CONFIDENTIAL

[Redacted] Peficitinib

[Redacted]

[Redacted]  
 [Redacted]  
 [Redacted]  
 [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted text block]



1.7 同種同効品一覧表

販売名	スマイラブ錠 50 mg スマイラブ錠 100 mg	オルミエント錠 4 mg オルミエント錠 2 mg	ゼルヤンツ錠 5 mg	シムジア皮下注 200 mg シリンジ シムジア皮下注 200 mg オート クリックス
一般名	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子 組換え)
会社名	アステラス製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	ファイザー株式会社	ユーシービージャパン株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リ ウマチ (関節の構造的損傷の防止 を含む)	既存治療で効果不十分な関節リ ウマチ (関節の構造的損傷の防止 を含む)	既存治療で効果不十分な関節リ ウマチ 中等症から重症の潰瘍性大腸炎 の寛解導入及び維持療法 (既存治 療で効果不十分な場合に限る)	関節リウマチ (関節の構造的損傷 の防止を含む)
添付文書改訂日	-	2018 年 9 月	2018 年 10 月	2018 年 11 月

劇薬  
 処方箋医薬品  
 (注意-医師等の処方箋  
 により使用すること)

オルミエント錠4mg<sup>①</sup>  
 オルミエント錠2mg<sup>②</sup>

Olumiant®  
 バリシチニブ錠

貯 法:室温保存  
 使用期限:外箱等に表示

	①	②
承認番号	22900AMX00582	22900AMX00583
薬価収載	2017年8月	2017年8月
販売開始	2017年9月	2017年9月
国際誕生	2017年2月	2017年2月

**【警告】**

- 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。  
 また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[[重要な基本的注意]及び「重大な副作用」の項参照]
- 感染症
  - 重篤な感染症  
 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[[重要な基本的注意]及び「重大な副作用」の項参照]
  - 結核  
 播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(脊椎、リンパ節等)を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[[慎重投与]、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
- 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勧告すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

**【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
- 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 重度の腎機能障害を有する患者[副作用が強くあらわれることがある。]([「薬物動態」の項参照])
- 好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の患者 [[重要な基本的注意]及び「重大な副作用」の項参照]
- リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満の患者 [[重要な基本的注意]及び「重大な副作用」の項参照]
- ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者 [[重要な基本的注意]及び「重大な副作用」の項参照]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験において催奇形性が報告されている。]([「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照])

**【組成・性状】**

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
成分・含量(1錠中)	バリシチニブとして4mg	バリシチニブとして2mg
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン	
性状・剤形	くぼみのある赤白色の円形のフィルムコーティング錠	くぼみのある淡赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形		
寸法・重量	直径:約8.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g	長径:約9.0mm 短径:約7.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g
識別コード	Lilly 4 (刻印)	Lilly 2 (刻印)

**【効能・効果】**

既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

**【用法・用量】**

通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

- 本剤4mg1日1回投与で治療効果が認められた際には、本剤2mg1日1回投与への減量を検討すること。[[臨床成績]の項参照]
- 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。[[「慎重投与」]及び「薬物動態」の項参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量(eGFR:mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	投与量
正常又は軽度	eGFR≥60	4mgを1日1回投与
中等度	30≤eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	eGFR<30	投与しない

- 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

**【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)**

- 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。]([「重要な基本的注意」の項参照])



- (2) 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線に結核治癒所見のある患者)[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (3) 易感染性の状態にある患者[感染症を発現するリスクが高い。]
- (4) 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者[好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少が更に悪化するおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (5) 中等度又は軽度の腎機能障害を有する患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。〔薬物動態〕の項参照]
- (6) 肝機能障害を有する患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者への投与経験はない。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (7) 高齢者[高齢者への投与]の項参照]
- (8) 腸管憩室のある患者[消化管穿孔があらわれるおそれがある。〔重大な副作用〕の項参照]
- (9) 間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎があらわれるおそれがある。〔重大な副作用〕の項参照]
- (10) 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者[重要な基本的注意]の項参照]

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。
  - 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
  - 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
  - 3) インターフェロン $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
  - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 また、本剤投与中も胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
- (3) 好中球減少が認められるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が低い患者(1000/mm<sup>3</sup>未満)については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。また、本剤投与開始後、好中球数が継続して500~1000/mm<sup>3</sup>である場合は、好中球数が1000/mm<sup>3</sup>を超えるまでは本剤の投与を中止すること。好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合は、本剤を投与しないこと。〔重大な副作用〕の項参照]
- (4) リンパ球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認すること。リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満になった場合には、500/mm<sup>3</sup>以上となるまで本剤の投与を中止すること。〔重大な副作用〕及び「その他の注意」の項参照]
- (5) ヘモグロビン値減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合は、本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中止すること。〔重大な副作用〕及び「その他の注意」の項参照]
- (6) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化(帯状疱疹等)が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の

- 再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。〔重大な副作用〕及び「その他の注意」の項参照]
- (7) 抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者においては、肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、活動性B型肝炎もしくはC型肝炎の患者は臨床試験では除外された。
- (8) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- (9) 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- (10) トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の5~10倍以上に上昇した症例も報告されている。薬物性肝障害が疑われる場合には、本剤の投与を中止すること。
- (11) 妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
- (12) 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。〔臨床成績〕の項参照]
- (13) 臨床試験において深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常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. 相互作用**

本剤の主たる排泄経路は腎であり、P-糖タンパク質(P-gp)、乳癌耐性タンパク(BCRP)、有機アニオントランスポーター(OAT)3、及びmultidrug and toxin extrusion(MATE)タンパク2-K(MATE2-K)トランスポーターの基質である。

**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
プロベネシド	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とプロベネシド併用時に本剤のAUCが2倍に増加した。プロベネシドとの併用時には本剤を2mg/日1回に減量するなど用量に注意すること。〔薬物動態〕の項参照]	OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

**4. 副作用**

関節リウマチ患者を対象とした国内外臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、本剤が投与された総症例3439例中、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、41.5%に認められた。主な事象は、上気道感染(9.7%)、帯状疱疹(3.9%)等であった。主な臨床検査値異常は、LDLコレステロール上昇(43.2%)等であった。

日本人の関節リウマチ患者を対象に含む臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、本剤が投与された総症例514例中、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、68.7%に認められた。主な事象は、上気道感染(24.5%)、帯状疱疹(8.2%)等であった。主な臨床検査値異常は、LDLコレステロール上昇(51.5%)等であった。(承認時)

**(1) 重大な副作用**

- 1) 感染症: 帯状疱疹(3.9%)、肺炎(1.0%)、ニューモシスティス肺炎(0.1%未満)、敗血症(0.1%未満)、結核(0.1%未満)等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、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) 消化管穿孔 (頻度不明): 消化管穿孔があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 3) 好中球減少 (0.2%)、リンパ球減少 (0.9%)、ヘモグロビン減少 (0.3%): 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害、黄疸: AST (GOT) (1.0%)、ALT (GPT) (1.4%)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行的、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) 間質性肺炎 (0.1%): 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシステイス肺炎との鑑別診断 ( $\beta$ -Dグルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

(2) その他の副作用

次の副作用が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満
胃腸障害		悪心	
感染症及び寄生虫症		上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む)、带状疱疹、単純ヘルペス(ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む)	
皮膚及び皮下組織障害			ざ瘡
臨床検査	LDLコレステロール上昇	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇	CK(CPK)上昇

5. 高齢者への投与

高齢者において、重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下している場合が多いので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]

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婦人には、本剤を投与しないこと。〔動物実験では催奇形性が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ2.3倍及び6.3倍であった。また、ラットで受胎能、胎児の発達、出生児の体重への影響が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は4.1倍、出生前及び出生後の発生に関する安全域は1.8倍であった<sup>1)</sup>。]
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等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

臨床試験において、本剤最大40mgを単回投与又は1日20mgを10日間反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。また、健康被験者を対象とした薬物動態試験において、本剤40mgを単回投与したところ、投与量の90%以上は24時間以内に排泄されることが示唆された。過量投与の場合、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な処置を行うこと。

9. 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。]

10. その他の注意

- (1) 本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験及び長期試験の併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、本剤2mg投与群で3.55(2.07,5.68)、4mg投与群で5.77(3.77,8.45)であった。
- (2) 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用(毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染)がみられた。

【薬物動態】\*

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4及び8mg<sup>3)</sup>を空腹時単回投与したときのバリシチニブの血漿中濃度は投与後約1時間でピークに達した。消失半減期は約6~7時間であった<sup>2)</sup>。

表1 健康被験者にバリシチニブ4及び8mg<sup>3)</sup>を単回投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>1)</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>2)</sup> (h)
4mg	16例	50.7 (25)	0.88 (0.50-2.00)	297 (17)	6.39 (5.19-7.94)
8mg	16例	107 (29)	0.88 (0.50-2.00)	626 (19)	6.52 (5.05-7.59)

幾何平均値(変動係数%)

注1)中央値(範囲)

注2)幾何平均値(範囲)

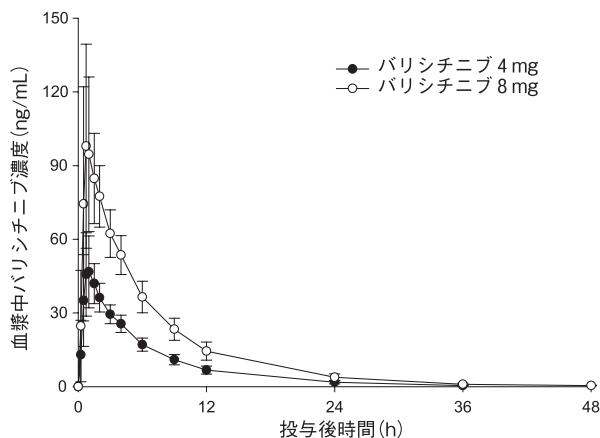


図1 健康被験者にバリシチニブ4及び8mg<sup>3)</sup>を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移(平均±標準偏差)

(2) 反復投与

第Ⅱ相試験3試験及び第Ⅲ相試験4試験の計7試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。日本人RA患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ〔幾何平均値(個体間変動%)〕は、C<sub>max,ss</sub>が58.1ng/mL(20.8%)、C<sub>min,ss</sub>が3.55ng/mL(73.1%)、AUC<sub>τ,ss</sub>が414ng·h/mL(29.8%)、消失半減期が10.9時間(14.9%)と推定された<sup>3)</sup>。

2. 吸収

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4mgを単回経口投与及び4μgを単回静脈内投与<sup>4)</sup>したとき、バリシチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約80%であった<sup>4)</sup>。

3. 食事の影響

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4mgを空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。低脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比べAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ14%及び11%低下した<sup>2)</sup>。

外国人健康被験者15例にバリシチニブ8mg<sup>3)</sup>を空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時に比べAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ11%及び18%低下した<sup>5)</sup>。

4. 分布

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4μgを単回静脈内投与<sup>4)</sup>したときの分布容積は76Lであった<sup>4)</sup>。バリシチニブの血漿タンパク結合率は約50%であった(*in vitro*試験)<sup>6)</sup>。

5. 代謝

*In vitro*試験の結果、バリシチニブの代謝にCYP3A4が関与することが示された<sup>7)</sup>。外国人健康被験者6例に<sup>14</sup>Cで標識したバリシチニブ10mg<sup>3)</sup>(100μCi)を単回投与したとき、血漿中総放射能のうち未変化体の占める割合は95%以上であった。血漿中にバリシチニブの代謝物は認められなかった。尿中に投与量の約5%に相当する3種類の酸化代謝物が検出され、糞中には投与量の約1%に相当する1種類の酸化代謝物が検出された<sup>8)</sup>。

6. 排泄

外国人健康被験者6例に<sup>14</sup>Cで標識したバリシチニブ10mg<sup>(31)</sup>(100μCi)を単回投与したとき、バリシチニブは75% (未変化体69%) が尿中に、20% (未変化体15%) が糞中に排泄された<sup>(8)</sup>。

7. 腎機能障害患者(外国人での成績)

正常な腎機能を有する被験者(10例)、軽度(10例)及び中等度(10例)の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ10mg<sup>(31)</sup>を、重度の腎機能障害を有する被験者(8例)にバリシチニブ5mg<sup>(31)</sup>を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴いAUC<sub>0-∞</sub>は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正したAUC<sub>0-∞</sub>は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ41%、122%、305%増加し、C<sub>max</sub>はそれぞれ16%、46%、40%増加した<sup>(9)</sup>。

8. 肝機能障害患者(外国人での成績)

正常な肝機能を有する被験者8例及びChild-Pugh分類Bの中等度肝機能障害を有する被験者8例にバリシチニブ4mgを単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に比べ、中等度の肝機能障害を有する被験者でバリシチニブのAUC<sub>0-∞</sub>は2%低下し、C<sub>max</sub>は8%増加した<sup>(10)</sup>。

9. 相互作用(外国人での成績)

(1) 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、バリシチニブはCYP3Aの基質であった<sup>(7)</sup>。また、*in vitro*試験の結果、バリシチニブはOAT3、P-gp、BCRP及びMATE2-Kトランスポーターの基質であった<sup>(11-14)</sup>。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、OAT3阻害剤であるプロベネシドの併用によりバリシチニブのAUC<sub>0-∞</sub>は約2倍に増加した<sup>(15)</sup>。

表2 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響<sup>(15)~(20)</sup>

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>
ケトコナゾール (CYP3A阻害)	400mg 1日1回	10mg 単回	1.21 (1.17,1.24)	1.08 (1.01,1.17)
フルコナゾール (CYP3A/CYP2C19/ CYP2C9阻害)	200mg 1日1回	10mg 単回	1.23 (1.18,1.29)	1.05 (0.950,1.15)
リファンピシム (CYP3A誘導)	600mg 1日1回	10mg 単回	0.655 (0.622,0.690)	1.05 (0.947,1.16)
シクロスポリン (P-gp/BCRP阻害)	600mg 単回	4mg 単回	1.29 (1.23,1.36)	0.990 (0.913,1.07)
プロベネシド (OAT3阻害)	1000mg 1日2回	4mg 単回	2.03 (1.91,2.16)	1.03 (0.940,1.13)
オメプラゾール (胃内pH上昇)	40mg 1日1回	10mg 単回	1.07 (1.05,1.10)	0.774 (0.722,0.831)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5~25mg 週1回	10mg 1日1回	0.981 <sup>(21),(22)</sup> (0.933,1.032)	1.008 <sup>(21),(22)</sup> (0.917,1.108)

注1) AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max,ss</sub>  
注2) 幾何平均値の比

(2) バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、バリシチニブはCYP3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6においてIC<sub>50</sub>が算出可能な程度の代謝阻害は認められず(IC<sub>50</sub>>20μmol/L)、またCYP3A、1A2、2B6を50μmol/Lまで誘導しなかった<sup>(21),(22)</sup>。*In vitro*試験の結果、バリシチニブはP-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1に対してそれぞれ50μmol/L、100μmol/Lまで阻害しなかった。また、バリシチニブはOAT1(IC<sub>50</sub>>100μmol/L)、OAT2(IC<sub>50</sub>=99.1μmol/L)、OAT3(IC<sub>50</sub>=8.4μmol/L)、有機カチオントランスポーター(OCT)1(IC<sub>50</sub>=6.9μmol/L)、OCT2(IC<sub>50</sub>=11.6μmol/L)、OATP1B3(IC<sub>50</sub>=49.4μmol/L)、BCRP(IC<sub>50</sub>=50.3μmol/L)、MATE1(IC<sub>50</sub>=76.7μmol/L)、MATE2-K(IC<sub>50</sub>=13.7μmol/L)を阻害した<sup>(12),(14),(23)~(26)</sup>。

表3 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響<sup>(20),(27)~(29)</sup>

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>
シンバスタチン (CYP3A基質)	40mg 単回	10mg 1日1回	0.853 (0.759,0.958)	0.706 (0.627,0.796)
エチルニルエストラジオール (CYP3A基質)	30μg 単回	10mg 1日1回	1.00 (0.959,1.04)	0.939 (0.894,0.986)
レボノルゲストレル (CYP3A基質)	150μg 単回	10mg 1日1回	0.869 (0.770,0.980)	0.995 (0.907,1.09)
ジゴキシン (P-gp基質)	0.25mg 1日1回	10mg 1日1回	0.900 <sup>(31)</sup> (0.866,0.935)	0.882 <sup>(31)</sup> (0.819,0.950)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5~25mg 週1回	10mg 1日1回	1.03 <sup>(21),(22)</sup> (0.941,1.13)	0.95 <sup>(21),(22)</sup> (0.86,1.05)

注1) AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max,ss</sub>  
注2) 幾何平均値の比

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。」である。

【臨床成績】

1. 国際共同試験

本剤の有効性は、中等度から重度の活動性リウマチ患者を対象に評価した。

(1) 第Ⅲ相無作為化比較試験: RA-BEAM (JADV) 試験<sup>(30),(31)</sup>

メトトレキサート(MTX)で効果不十分な関節リウマチ患者1305例(日本人249例を含む)を対象としたプラセボ及び実薬(アダリムマブ)対照二重盲検比較試験を実施した。MTX併用下、本剤4mgを1日1回経口投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤投与群における12週時のACR20改善率(主要評価項目)は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。

表1 投与12週時のACR20、50、70改善率(mlTT集団)

	本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20改善率 <sup>(31)</sup>	69.6 (339/487)	61.2 (202/330)	40.2 (196/488)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) <sup>(32)</sup> p値 <sup>(23),(24)</sup>	29.4 (23.5,35.4) p=0.001	21.0 (14.2,27.9)	—
アダリムマブ群との差 (95%信頼区間) <sup>(32)</sup>	8.4 (1.7,15.1) <sup>(25)</sup>	—	—
ACR50改善率 <sup>(31)</sup>	45.0 (219/487)	34.8 (115/330)	16.8 (82/488)
ACR70改善率 <sup>(31)</sup>	18.9 (92/487)	12.7 (42/330)	4.7 (23/488)
ACR20改善率 <sup>(31)</sup>	66.7 (62/93)	60.3 (38/63)	34.4 (32/93)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) <sup>(32)</sup>	32.3 (18.7,45.9)	25.9 (10.4,41.4)	—
アダリムマブ群との差 (95%信頼区間) <sup>(32)</sup>	6.3 (-9.1,21.8)	—	—
ACR50改善率 <sup>(31)</sup>	47.3 (44/93)	30.2 (19/63)	15.1 (14/93)
ACR70改善率 <sup>(31)</sup>	16.1 (15/93)	23.8 (15/63)	1.1 (1/93)

% (例数)

注1) ノンレスポンス者補充法

注2) Newcombe-Wilson法(連続修正なし)

注3) 地域、ベースラインの骨びらんスコア(1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上)及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注4) Graphical approachにより多重性を調整

注5) 4mg本剤投与群とアダリムマブ群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score、mTSS)で評価した結果、プラセボ投与群に比べ、本剤投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた。

表2 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量(mlTT集団)

	本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
ベースライン	42.46±50.11 (473)	44.35±51.02 (312)	44.64±50.05 (452)
投与24週時 <sup>(31)</sup>	42.88±50.21 (470)	44.64±51.12 (312)	45.48±50.07 (452)
ベースラインからの 変化量 <sup>(31)</sup>	0.35±1.59 (470)	0.29±1.47 (312)	0.84±2.32 (452)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) <sup>(32)</sup> p値 <sup>(22),(23),(31)</sup>	-0.49 (-0.73,-0.25) p=0.001	-0.56 (-0.83,-0.29)	—
ベースライン	44.66±51.60 (91)	31.17±31.84 (61)	42.98±54.02 (90)
投与24週時 <sup>(31)</sup>	45.01±51.45 (91)	31.28±31.89 (61)	44.29±53.67 (90)
ベースラインからの 変化量 <sup>(31)</sup>	0.35±1.40 (91)	0.11±0.60 (61)	1.30±2.80 (90)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) <sup>(32)</sup>	-0.95 (-1.52,-0.38)	-1.27 (-1.91,-0.63)	—

平均値±標準偏差(例数)

注1) 線形外挿法

注2) 地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア(1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上)及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

注3) Graphical approachにより多重性を調整

(2) 第Ⅲ相無作為化比較試験: RA-BEGIN (JADZ) 試験<sup>(32),(33)</sup>

抗リウマチ薬の使用経験のない関節リウマチ患者584例(日本人104例を含む)を対象とした実薬対照二重盲検比較試験を実施した。本剤単独投与群には本剤4mgを1日1回、本剤+MTX併用投与群には本剤4mgを1日1回及びMTXを1週間に1回、MTX単独投与群にはMTXを1週間に1回経口投与した。本剤単独投与群における24週時のACR20改善率(主要評価項目)は、MTX単独投与群に比べて高く、非劣性が検証された。

表3 投与24週時のACR20、50、70改善率 (mITT集団)

	本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群	
全体集団	ACR20改善率 <sup>(注1)</sup>	76.7 (122/159)	78.1 (168/215)	61.9 (130/210)
	MTX単独群との差 (95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	14.8 (5.5,24.1) <sup>(注5)</sup>	16.2 (7.7,24.8)	—
	p値 <sup>(注3,注4)</sup>		p=0.001	
日本人部分集団	ACR20改善率 <sup>(注1)</sup>	59.7 (95/159)	63.3 (136/215)	43.3 (91/210)
	ACR50改善率 <sup>(注1)</sup>	42.1 (67/159)	39.5 (85/215)	21.4 (45/210)
	ACR70改善率 <sup>(注1)</sup>	72.4 (21/29)	71.8 (28/39)	69.4 (25/36)
日本人部分集団	ACR20改善率 <sup>(注1)</sup>	72.4 (21/29)	71.8 (28/39)	69.4 (25/36)
	MTX単独群との差 (95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	3.0 (-19.2,25.1)	2.4 (-18.3,23.0)	—
	ACR50改善率 <sup>(注1)</sup>	55.2 (16/29)	53.8 (21/39)	55.6 (20/36)
日本人部分集団	ACR70改善率 <sup>(注1)</sup>	51.7 (15/29)	48.7 (19/39)	30.6 (11/36)

% (例数)

注1) ノンレスポンス補完法

注2) Newcombe-Wilson法(連続修正なし)

注3) 地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック  
帰帰モデル

注4) Graphical approachにより多重性を調整

注5) 4mg単独群とMTX単独群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア (mTSS) で評価した結果、MTX単独投与群に比べ、本剤+MTX併用投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた。

表4 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量 (mITT集団)

	本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群	
全体集団	ベースライン	13.32±27.03 (154)	11.40±20.16 (199)	11.82±22.19 (192)
	投与24週時 <sup>(注1)</sup>	13.26±26.44 (152)	11.77±20.30 (198)	12.45±22.38 (191)
	ベースラインからの 変化量 <sup>(注1)</sup>	0.43±1.18 (152)	0.32±1.14 (198)	0.64±1.81 (191)
日本人部分集団	ベースライン	6.54±9.82 (27)	12.20±21.18 (37)	15.01±28.57 (34)
	投与24週時 <sup>(注1)</sup>	7.44±9.73 (27)	12.45±21.30 (37)	15.87±28.43 (34)
	ベースラインからの 変化量 <sup>(注1)</sup>	0.91±1.78 (27)	0.24±0.96 (37)	0.85±1.38 (34)
日本人部分集団	MTX群との差 (95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	0.02 (-0.70,0.74)	-0.62 (-1.27,0.03)	—
	p値 <sup>(注3,注4)</sup>	p=0.158	p=0.026	

平均値±標準偏差(例数)

注1) 線形外挿法

注2) 地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした  
共分散分析モデル

注3) Graphical approachにより多重性を調整

(3) 第三相無作為化比較試験:RA-BUILD (JADX) 試験<sup>(34,35)</sup>

MTXを含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬 (cDMARD) に対して効果不十分な関節リウマチ患者684例(日本人21例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤(4又は2mg)を1日1回経口投与した。12週時のACR20改善率(主要評価項目)は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。

表5 投与12週時のACR20、50、70改善率 (mITT集団)

	本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群	
全体集団	ACR20改善率 <sup>(注1)</sup>	65.9 (151/229)	61.7 (140/227)	39.5 (90/228)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	26.5 (17.6,35.3)	22.2 (13.2,31.2)	—
	p値 <sup>(注3,注4)</sup>	p=0.001	p=0.001	
日本人部分集団	ACR20改善率 <sup>(注1)</sup>	33.6 (77/229)	33.5 (76/227)	12.7 (29/228)
	ACR50改善率 <sup>(注1)</sup>	17.9 (41/229)	18.1 (41/227)	3.1 (7/228)
	ACR70改善率 <sup>(注1)</sup>	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
日本人部分集団	ACR20改善率 <sup>(注1)</sup>	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	33.3 (-12.4,79.0)	50.0 (15.4,84.6)	—
	ACR50改善率 <sup>(注1)</sup>	83.3 (5/6)	85.7 (6/7)	25.0 (2/8)
日本人部分集団	ACR70改善率 <sup>(注1)</sup>	50.0 (3/6)	85.7 (6/7)	0 (0/8)

% (例数)

注1) ノンレスポンス補完法

注2) Newcombe-Wilson法(連続修正なし)

注3) 地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック  
帰帰モデル

注4) Gatekeeping法により多重性を調整

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア (mTSS) を評価した結果は以下の通りであった。

表6 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量 (mITT集団)

	本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群	
全体集団	ベースライン	25.78±40.26 (212)	23.71±40.01 (202)	18.54±31.47 (197)
	投与24週時 <sup>(注1)</sup>	26.62±40.58 (208)	24.34±40.41 (198)	19.40±32.19 (190)
	ベースラインからの 変化量 <sup>(注1)</sup>	0.43±1.19 (208)	0.27±0.97 (198)	0.80±2.86 (190)
日本人部分集団	ベースライン	21.60±27.42 (5)	19.93±21.22 (7)	29.63±39.44 (8)
	投与24週時 <sup>(注1)</sup>	21.60±27.43 (5)	20.71±22.09 (7)	29.74±39.38 (8)
	ベースラインからの 変化量 <sup>(注1)</sup>	0.00±0.35 (5)	0.79±1.65 (7)	0.11±0.66 (8)
日本人部分集団	プラセボ群との差 (95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	0.06 (-1.69,1.80)	0.75 (-0.53,2.03)	—

平均値±標準偏差(例数)

注1) 線形外挿法

注2) 地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした  
共分散分析モデル

(4) 第三相無作為化比較試験:RA-BEACON (JADW) 試験<sup>(36,37)</sup>

腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者527例(日本人20例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤(4又は2mg)を1日1回経口投与した。本剤4mg投与群における12週時のACR20改善率(主要評価項目)は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。

表7 投与12週時のACR20、50、70改善率 (mITT集団)

	本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群	
全体集団	ACR20改善率 <sup>(注1)</sup>	48.9 (85/174)	55.4 (98/177)	27.3 (48/176)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	21.6 (11.7,31.5)	28.1 (18.2,37.9)	—
	p値 <sup>(注3,注4)</sup>	p=0.001	p=0.001	
日本人部分集団	ACR20改善率 <sup>(注1)</sup>	20.1 (35/174)	28.2 (50/177)	8.0 (14/176)
	ACR50改善率 <sup>(注1)</sup>	12.6 (22/174)	11.3 (20/177)	2.3 (4/176)
	ACR70改善率 <sup>(注1)</sup>	50.0 (3/6)	75.0 (6/8)	50.0 (3/6)
日本人部分集団	ACR20改善率 <sup>(注1)</sup>	50.0 (3/6)	75.0 (6/8)	50.0 (3/6)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間) <sup>(注2)</sup>	0.0 (-56.6,56.6)	25.0 (-25.0,75.0)	—
	ACR50改善率 <sup>(注1)</sup>	50.0 (3/6)	37.5 (3/8)	16.7 (1/6)
日本人部分集団	ACR70改善率 <sup>(注1)</sup>	33.3 (2/6)	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)

% (例数)

注1) ノンレスポンス補完法

注2) Newcombe-Wilson法(連続修正なし)

注3) 地域、生物製剤の使用歴(<3、≥3)及び投与群を説明変数としたロジスティック帰  
帰モデル

注4) Gatekeeping法により多重性を調整

(5) 第三相継続投与試験:RA-BEYOND (JADY) 試験<sup>(38)</sup>

継続投与試験として、本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した。本試験に組み入れられた症例のうち、先行試験又は本試験において効果不十分と判定されず、本剤4mgの1日1回投与を15ヵ月以上継続され、低疾患活動性 (Clinical disease activity index (CDAI) ≤10) 又は寛解 (CDAI ≤2.8) を維持していた患者を対象に、二重盲検下で本剤4mg継続投与又は本剤2mgへの減量投与のいずれかに再割付し、低疾患活動性又は寛解が維持されるかを評価した。再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解を達成した患者割合は以下の通りであった。

表8 再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解達成率<sup>(注)</sup>

再割付時の疾患活動性による患者集団(先行試験)	低疾患活動性 (RA-BEAM (JADV) 試験、RA-BUILD (JADX) 試験、RA-BEACON (JADW) 試験)		寛解 (RA-BEGIN (JADZ) 試験)	
	本剤2mg群	本剤4mg群	本剤2mg群	本剤4mg群
全体集団	低疾患活動性 (CDAI ≤10) (144/189)	85.3 (163/191)	91.3 (21/23)	95.2 (20/21)
	寛解 (CDAI ≤2.8) (71/189)	37.6 (85/191)	69.6 (16/23)	66.7 (14/21)

% (例数)、ノンレスポンス補完法

注) 2016年1月1日データカットオフ

2. 臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験の24週以降の長期試験を含む併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は、本剤2mg投与群で0.41(95%信頼区間：0.05,1.47、発現割合：0.4%、2/479例)、4mg投与群で0.87(95%信頼区間：0.24,2.22、発現割合：0.8%、4/479例)であった。

関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は本剤投与群で、0.73(95%信頼区間：0.51,1.00、発現割合：1.1%、38/3492例)であった。悪性腫瘍の発現率は、既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている100人・年あたりの発現率である1.05(95%信頼区間：1.01,1.09)を超えるものではなかった。また投与期間別の発現状況は表の通りであった。

表9 投与期間別の悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率

投与期間 (評価対象例数・曝露期間)	% (例数)	発現率(100人・年) (95%信頼区間)
全体(3492例・5233.3人・年)	1.1%(38)	0.73(0.51,1.00)
0~24週(3492例・1530.7人・年)	0.2%(7)	0.46(0.18,0.94)
24~48週(3114例・1289.2人・年)	0.3%(10)	0.78(0.37,1.43)
48~72週(2583例・1051.9人・年)	0.5%(12)	1.14(0.59,1.99)
72~96週(1940例・716.0人・年)	0.3%(5)	0.70(0.23,1.63)
96週~(1167例・645.4人・年)	0.3%(4)	0.62(0.17,1.59)

【薬効薬理】

1. 作用機序

造血、炎症、免疫機能に関与する各種サイトカインや成長因子が受容体に結合する際にJAKが介在した細胞内シグナル伝達が行われる。細胞内シグナル伝達経路の中でJAK自体のリン酸化とともに対応するシグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)がリン酸化される。リン酸化されたSTATは核内に移行し、サイトカインに反応する遺伝子群の転写を亢進する<sup>39)</sup>。バリシチニブはJAK1及びJAK2活性を阻害し、STATのリン酸化及び活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害する<sup>40)</sup>。

2. JAK阻害活性<sup>40)</sup>

バリシチニブはJAK1/JAK2の選択的かつ可逆的阻害剤であり、酵素阻害試験でJAK1、JAK2、TYK2及びJAK3活性を阻害し、その阻害作用のIC<sub>50</sub>はそれぞれ、5.9、5.7、53及び>400nMである。

3. IL-6により誘導されるSTAT3リン酸化の阻害作用<sup>41)</sup>

バリシチニブを投与した健康被験者の全血を用いたアッセイにおいて、IL-6により誘導されるSTAT3リン酸化を用量依存的に阻害した。その阻害作用はバリシチニブ投与2時間後に最大になり、STAT3リン酸化レベルは24時間後にはほぼベースラインに戻った。IL-6(JAK1/JAK2を介したシグナル伝達)又はトロンボポエチン(JAK2/JAK2を介したシグナル伝達)のどちらで刺激した場合にも同様の阻害効果が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: バリシチニブ(JAN)

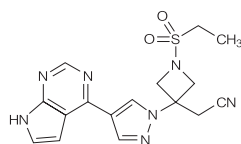
Baricitinib

化学名: 1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidion-3-yl acetonitrile

分子式: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S

分子量: 371.42

構造式:



性状: 白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル及びメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約213℃

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

錠剤4mg: 30錠PTP(5錠×6)

錠剤2mg: 30錠PTP(5錠×6)

【主要文献及び文献請求先】\*

- 1) 社内資料:バリシチニブの生殖発生毒性試験
- 2) 社内資料:日本人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験

- 3) 社内資料:関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析(第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験)
- 4) 社内資料:絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験
- 5) 社内資料:外国人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験
- 6) 社内資料:蛋白結合(in vitro;ラット、イヌ及びヒト血清及び血漿)
- 7) 社内資料:代謝に関連するヒトCYP分子種の同定(in vitro)
- 8) 社内資料:放射性標識体投与時の薬物動態試験
- 9) 社内資料:腎機能障害被験者における薬物動態試験
- 10) 社内資料:肝機能障害被験者における薬物動態試験
- 11) 社内資料:P-gpの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(in vitro)
- 12) 社内資料:BCRPの基質となる可能性の評価(in vitro)
- 13) 社内資料:OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質となる可能性の評価(in vitro)
- 14) 社内資料:MATE1及びMATE2-Kの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(in vitro)
- 15) 社内資料:プロベネシドとの薬物相互作用試験
- 16) 社内資料:ケトコナゾール及びフルコナゾールとの薬物相互作用試験
- 17) 社内資料:リファンピシンの薬物相互作用試験
- 18) 社内資料:シクロスポリンとの薬物相互作用試験
- 19) 社内資料:オメプラゾールとの薬物相互作用試験
- 20) 社内資料:メトトレキサートとの薬物相互作用試験
- 21) 社内資料:CYPの阻害についての検討(in vitro)
- 22) 社内資料:CYPの誘導についての検討(in vitro)
- 23) 社内資料:OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3を阻害する可能性の評価(in vitro)
- 24) 社内資料:OAT2を阻害する可能性の評価(in vitro)
- 25) 社内資料:OATP1B3の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(in vitro)
- 26) 社内資料:BCRPを阻害する可能性の評価(in vitro)
- 27) 社内資料:シンバスタチンとの薬物相互作用試験
- 28) 社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 29) 社内資料:ジゴキシンとの薬物相互作用試験
- 30) 社内資料:MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験(RA-BEAM(JADV)試験)
- 31) Taylor, P. C. et al.:N. Engl. J. Med., 376(7), 652 (2017)
- 32) 社内資料:抗リウマチ薬の使用経験のない関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験(RA-BEGIN(JADZ)試験)
- 33) Fleischmann, R. et al.:Arthritis & Rheumatology, 69(3), 506 (2017)
- 34) 社内資料:MTXを含むcDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験(RA-BUILD(JADX)試験)
- 35) Dougados, M. et al.:Ann. Rheum. Dis., 76(1), 88 (2017)
- 36) 社内資料:TNF阻害剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験(RA-BEACON(JADW)試験)
- 37) Genovese, M. C. et al.:N. Engl. J. Med., 374(13), 1243 (2016)
- 38) 社内資料:関節リウマチ患者を対象としたバリシチニブの長期安全性及び有効性を検討する多施設共同第Ⅲ相試験(RA-BEYOND(JADY)試験)
- 39) Higashi, Y.:Folia Pharmacol. Jpn., 144(4), 160 (2014)
- 40) Fridman, J. S. et al.:J. Immunol., 184(9), 5298 (2010)
- 41) Shi, J. G. et al.:J. Clin. Pharmacol., 54(12), 1354 (2014)

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。

日本イーライリリー株式会社  
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605<sup>\*1</sup> (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup>通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます

<sup>\*2</sup>祝祭日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

®:登録商標

(投薬期間制限に関する記載削除)\*\*

製造販売元\*

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0994JJAP

# ゼルヤンツ錠 5mg

XELJANZ® Tablets

トファシチニブクエン酸塩錠

貯法：室温保存  
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX00869
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年7月
効能追加	2018年5月
国際誕生	2012年11月

## 【警告】

1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

### 2. 感染症

#### (1) 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

#### (2) 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊髄、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

3. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

※ 4. 潰瘍性大腸炎では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験を持つ医師が使用すること。

## 【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. 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 重度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
5. 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

6. リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
7. ヘモグロビン値が $8\text{g/dL}$ 未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
8. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物試験において催奇形性が報告されている。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

## 【組成・性状】

### 1. 組成

1錠中：

有効成分 (含量)	トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg (トファシチニブとして 5 mg)
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール4000、トリアセチン

### 2. 性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			JKI 5	白色 フィルム コーティング錠
直径：約8.0 mm 厚さ：約4.2 mm				

## 【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

※中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

### ※【効能・効果に関連する使用上の注意】

#### 関節リウマチ

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する。

#### 潰瘍性大腸炎

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

## 【用法・用量】

### ※関節リウマチ

通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

### ※潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。

## ※【用法・用量に関連する使用上の注意】

### 関節リウマチ

1. 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5 mgを1日1回経口投与する。〔薬物動態〕の項参照
2. 中等度の肝機能障害を有する患者には、5 mgを1日1回経口投与する。〔薬物動態〕の項参照
3. 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリピン等の強力な免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

### 潰瘍性大腸炎

1. 本剤の導入療法の開始後16週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。
2. 本剤の維持療法中に本剤1回10 mgを1日2回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。
3. 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し(1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす)、本剤を慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照
4. 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

## 【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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (2) 結核の既往感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者)〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を発現するリスクが増加する。〕
- (4) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照
- (5) 腸管憩室のある患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。〔重大な副作用〕の項参照〕
- (6) 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者〔好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少が更に悪化するおそれがある。〔重要な基本的注意〕、〔その他の注意〕の項参照〕
- (7) 軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔薬物動態〕の項参照〕
- (8) 腎機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔薬物動態〕の項参照〕
- (9) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〔重大な副作用〕の項参照〕

### 2. 重要な基本的注意

- ※(1) 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬(メトトレキサートを含むDMARD)併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。〔その他の注意〕の項参照

- (2) 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。〔臨床成績〕の項参照
- (3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
  - 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
  - 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
  - 3) インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
  - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。〔慎重投与〕の項参照
- ※(4) 本剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
  - (5) ヘルペスウイルス等の再活性化(带状疱疹等)が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な带状疱疹であったこと、播種性带状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。〔重大な副作用〕、〔その他の注意〕の項参照
  - (6) 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が低い患者(1000/mm<sup>3</sup>未満)については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、本剤投与後、好中球数が継続して500~1000/mm<sup>3</sup>である場合は、好中球数が1000/mm<sup>3</sup>を超えるまで本剤の投与を中断すること。好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合は、本剤を投与しないこと。〔重大な副作用〕の項参照
  - (7) 本剤投与によりリンパ球減少が認められることから、リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満の患者には本剤投与を開始しないこと。本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認し、リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合には、投与を中止すること。〔重大な副作用〕、〔その他の注意〕の項参照
  - (8) 本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が9 g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、ヘモグロビン値が8 g/dL未満である患者又は本剤投与開始後に2 g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。〔重大な副作用〕、〔その他の注意〕の項参照
  - (9) 総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
  - (10) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- ※(11) 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、関節リウマチ患者にお

いて、メトトレキサートを含むDMARD等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められているため、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

(12)妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1ヶ月経周期は、妊娠を避けるよう注意を与えること。〔「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### 3. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP2C19により代謝される。

※併用注意（併用に注意すること）〔「薬物動態」の項参照〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、 エリスロマイシン等) ノフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、 ボリコナゾール等) カルシウム拮抗剤 (ジルチアゼム、ベラ パミル) アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤 (リトナビル、インジ ナビル、アタザナビル、 ネルフィナビル、サキ ナビル) 抗ウイルス剤 (テラプレビル：C型肝 炎)	トファシチニブの曝露量が 増加するおそれがある。 本剤とCYP3A4阻害剤であ るケトコナゾール（経口 剤：国内未承認）併用での 単回投与時に、トファシチ ニブのAUCが103%、C <sub>max</sub> が16%増加したとの報告が ある。併用時には本剤を減 量（1回投与量を減量。1 回投与量を減量することが できない場合は投与回数を 減らす。）するなど用量に 注意すること。〔「薬物動態」 の項参照〕	これらの薬剤等はCYP3A4 による本剤の代謝を阻害 するため、トファシチニ ブの血中濃度が上昇する 可能性がある。
グレープフルーツ		
フルコナゾール	トファシチニブの曝露量が 増加するおそれがある。 本剤とフルコナゾール併用 での単回投与時にトファシ チニブのAUCが79%、C <sub>max</sub> が27%増加した。 併用時には本剤を減量（1 回投与量を減量。1回投与 量を減量することができな い場合は投与回数を減ら す。）するなど用量に注意 すること。〔「薬物動態」の 項参照〕	フルコナゾールはCYP3A4 及びCYP2C19の代謝活性 を阻害するため、トファ シチニブの血中濃度が上 昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 抗てんかん剤 (バルビツール酸誘導 体、カルバマゼピン、 フェノバルビタール、 フェニトイン等) リファンピシン リファブチン モダフィニル セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョ ーンズ・ワート) 含有食品	トファシチニブの曝露量が 減少するおそれがある。 本剤とリファンピシン併用 時にトファシチニブのAUC が84%、C <sub>max</sub> が74%減少し た。 トファシチニブの血漿中濃 度が低下し、本剤の効果が 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。〔「薬物動態」 の項参照〕	これらの薬剤等はCYP3A4 を誘導するため、本剤の 効果が減弱する可能性が ある。

### 4. 副作用

※関節リウマチ

承認時までに国内外で実施された第Ⅲ相試験の試験開始から3ヵ月までに本剤が投与された総症例2430例（日本人94例を含む）中765例（31.5%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛61例（2.5%）、上気道感染51例（2.1%）、下痢44例（1.8%）、悪心36例（1.5%）等であった。日本人患者では94例中51例（54.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎10例（10.6%）、発熱4例（4.3%）、帯状疱疹4例（4.3%）等であった。

また、承認時に国内外で実施中の長期投与試験において、本剤が投与された総症例3227例中1365例（42.3%）において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎215例（6.7%）、上気道感染129例（4.0%）、帯状疱疹112例（3.5%）、気管支炎84例（2.6%）等であった。国内で実施中の長期投与試験では、本剤が投与された総症例427例中375例（87.8%）において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎182例（42.6%）、帯状疱疹51例（11.9%）、高脂血症35例（8.2%）、高血圧30例（7.0%）等であった。（承認時）

### ※潰瘍性大腸炎

承認時までに国内外で実施された第Ⅱ相、第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、本剤が投与された総症例1156例（日本人65例を含む）中603例（52.2%）において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎77例（6.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加77例（6.7%）、頭痛71例（6.1%）、高コレステロール血症54例（4.7%）等であった。日本人患者では65例中37例（57.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、血中コレステロール増加11例（16.9%）、鼻咽頭炎9例（13.9%）、帯状疱疹6例（9.2%）等であった。（承認時）

※(1)重大な副作用

- 1) 感染症：帯状疱疹（3.6%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（1.0%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、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) 消化管穿孔（0.1%）：消化管穿孔があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 3) 好中球減少（0.4%）、リンパ球減少（0.5%）、ヘモグロビン減少（0.3%）：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害、黄疸：ALT（GPT）（1.2%）、AST（GOT）（0.9%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）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) 間質性肺炎（0.1%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に通院を行うなど、注意すること。

※(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫	鼻咽頭炎	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎	脳炎（BKウイルス脳炎を含む）、クリプトコッカス性髄膜炎、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、壊死性筋膜炎、ニューモシスチス肺炎	非定型マイコバクテリア感染、菌血症、プロウ球菌性菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血	白血球減少		
※※ 免疫系障害					過敏症（蕁麻疹、血管浮腫等）
代謝及び栄養障害		高脂血症	脂質異常症	脱水	
精神障害			不眠症		
神経系障害	頭痛	錯感覚			
血管障害		高血圧			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、副鼻腔うっ血		
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐	胃炎		
肝胆道系障害			脂肪肝		
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症、紅斑		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋骨格痛、関節腫脹、腱炎		



	5%以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫		
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加、 $\gamma$ -GTP増加	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			靱帯捻挫		肉離れ

### 5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。[肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。「薬物動態」の項参照]

### 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婦人には投与しないこと。[動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30 mg/kg/日）及び28倍（無毒性量：10 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は日本人関節リウマチ患者に本剤5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった<sup>1)</sup>]

(2)本剤投与中は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中へ移行することが報告されている<sup>2)</sup>]

### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験はない）。

### 8. 過量投与

過量投与の場合、本剤に特異的な解毒薬はないので、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な対症療法と支持療法を行うこと。

### 9. 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。]

### 10. その他の注意

#### ※(1)関節リウマチ

関節リウマチ患者を対象とした本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、本剤5 mg 1日2回投与群及び10 mg 1日2回投与群<sup>3)</sup>でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5 mg 1日2回投与群及び10 mg 1日2回投与群<sup>3)</sup>でそれぞれ3.6及び2.9であった。

また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5 mg 1日2回投与群及び10 mg 1日2回投与群<sup>3)</sup>でそれぞれ2.3及び4.9であった。

### 潰瘍性大腸炎

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を8週間（最長9週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解導入試験において、本剤10 mg 1日2回群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4%（476例中2例）及び0.0%（122例中0例）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間（最長53週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5 mg 1日2回群及び10 mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

- (2)本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制（IFN- $\alpha/\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等のサイトカインの抑制等）に起因する二次的な作用（細菌及びウイルス感染ならびにリンパ腫）がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響（トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など）もみられた。
- (3)ラットのがん原性試験（24ヵ月投与）において、良性ライディツヒ細胞腫（75 mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30 mg/kg/日以上での雌）、良性胸腺腫（75 mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10 mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた<sup>3)</sup>。
- (4)サル39週間投与試験では10 mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた<sup>4,5)</sup>。
- (5)関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている<sup>6,7)</sup>。

※注：本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5 mg 1日2回経口投与である。

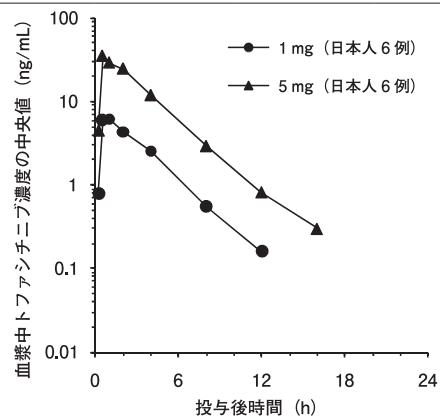
### 【薬物動態】

#### ※1. 血中濃度

##### (1)単回投与<sup>8)</sup>

日本人健康被験者6例に、本剤1及び5 mgを空腹時単回経口投与<sup>9)</sup>したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した。

		日本人被験者	
		1 mg (N=6)	5 mg (N=6)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	幾何平均値 % CV	22.0 28	111 22
C <sub>max</sub> (ng/mL)	幾何平均値 % CV	7.32 14	41.3 35
t <sub>max</sub> (h)	中央値 範囲	0.75 0.50-2.00	0.50 0.50-1.00
t <sub>1/2</sub> (h)	算術平均値 範囲	1.96 1.69-2.40	2.49 2.06-3.60



##### (2)反復投与<sup>8)</sup>

日本人健康被験者6例に本剤を5日間15 mg 1日2回反復経口投与<sup>10)</sup>したとき、反復投与開始後24時間以内に定常状態に到達し、累積係数（単回投与時のAUC<sub>0-12</sub>に対する反復投与5日目のAUC<sub>0-12</sub>の比）は1.15であった。

		単回投与		反復投与	
		1日目 <sup>注1)</sup> (N=6)	8日目 <sup>注1)</sup> (N=6)	1日目 <sup>注1)</sup> (N=6)	8日目 <sup>注1)</sup> (N=6)
AUC <sub>τ</sub> <sup>注2)</sup> (ng・h/mL)	幾何平均値 % CV	387 32	445 25	445 25	445 25
C <sub>max</sub> (ng/mL)	幾何平均値 % CV	141 34	136 32	136 32	136 32
t <sub>max</sub> (h)	中央値 範囲	0.75 0.50-1.00	0.75 0.50-1.00	0.75 0.50-1.00	0.75 0.50-1.00
t <sub>1/2</sub> (h)	算術平均値 範囲	3.14 2.36-4.06	3.28 2.58-3.97	3.28 2.58-3.97	3.28 2.58-3.97
累積係数 <sup>注3)</sup>	幾何平均値 % CV	- -	1.15 10	1.15 10	1.15 10

注1: 投薬スケジュール: 1日目 単回投与、2-3日目 休薬期間、4-8日目 反復投与 (8日目は朝1回のみ投与)

注2: 投与間隔 (τ): 12時間

注3: 8日目のAUC<sub>τ</sub>/1日目のAUC<sub>τ</sub>

### (3) 関節リウマチ患者における反復投与<sup>9)</sup>

国内外で実施した第II相試験5試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人関節リウマチ患者 (男性、70 kg、55歳、ベースラインのクレアチンクリアランス $\geq$ 80 mL/min) のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス (CL/F) は18.4 L/h、見かけの分布容積 (V/F) は96.0 Lであった。また推定値より本剤 5 mg 1日2回経口反復投与<sup>注3)</sup>したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ [幾何平均値 (変動係数%)] は、最高血漿中濃度 (C<sub>max,ss</sub>) 60.4 (17) ng/mL、トラフ濃度 (C<sub>min,ss</sub>) 4.39 (51) ng/mL及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC<sub>τ</sub>) 262 (20) ng・h/mLと推定された。

### (4) 潰瘍性大腸炎患者における反復投与<sup>10)</sup>

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、本剤10 mgを1日2回9週間反復経口投与したときの投与2週目及び8週目の血漿中トラフ (投与前) 濃度が得られている。

週	外国人		日本人	
	例数	トラフ濃度 (ng/mL)	例数	トラフ濃度 (ng/mL)
投与2週目	391	5.07 [0.00, 199]	46	4.78 [0.447, 21.9]
投与8週目	388	4.78 [0.00, 133]	46	4.46 [0.00, 112]

中央値 [最小値、最大値]

定量下限 (0.100 ng/mL) 未満の場合は0.00とした。

前回投与前から採血までの中央値 (四分位範囲) は13時間 (12~15時間) であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第III相試験2試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第II相試験1試験及び第III相試験1試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者 (仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重72 kg、年齢40歳、ベースラインのクレアチンクリアランスが $\geq$ 109 mL/min) のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、CL/Fは26.3 L/h、V/Fは116 Lであった。また本剤 5 mg及び10 mgを1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ [幾何平均値 (変動係数%)] はそれぞれ、C<sub>max,ss</sub> 46.9 (19) 及び90.8 (20) ng/mL、AUC<sub>τ</sub> 211 (23) 及び404 (25) ng・h/mLと推定された。

### ※2. 吸収<sup>11)</sup>

外国人健康被験者12例に本剤及び静脈注射用製剤10 mgを単回経口及び静脈内 (IV) 投与<sup>注3)</sup>し、トファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。本剤10 mg経口投与前時の絶対的バイオアベイラビリティは74.14% (90% CI: 70.32%~78.16%) であった。

### 3. 食事の影響 (外国人データ)<sup>12)</sup>

外国人健康被験者16例に、本剤10 mgを単回経口投与<sup>注3)</sup>し、LPKに対する食事の影響を評価した。AUC<sub>0-∞</sub>を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、摂食下では約6% (90%信頼区間: 3~10%) 増大したのに対し、C<sub>max</sub>は約32% (90%信頼区間: 20~42%) 減少した。

### 4. 分布<sup>11), 13~15)</sup>

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積 (V<sub>ss</sub>) は87 Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1 μM (312 ng/mL) において1.2であった。

### ※5. 代謝<sup>16~19)</sup>

トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロムP450 (CYP) 3A4を介して代謝され、CYP2C19によってもわずかに代謝されると考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>したときの定常状態における非結合型C<sub>max</sub> (0.24 μM) の125倍の濃度 (IC<sub>50</sub>>30 μM) で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6及びCYP3A4) の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>したときの定常状態における非結合型C<sub>max</sub>

(0.24 μM) の417倍の濃度 (IC<sub>50</sub>>100 μM) で、ヒトの主要な薬物代謝酵素UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9及びUGT2B7) の活性を有意に阻害しないことが示されている。

### ※6. 排泄<sup>16)</sup>

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。糞便中では、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。総回収率は約94%であった。

#### (1) P糖蛋白質<sup>20, 21)</sup>

*in vitro*試験により、トファシチニブはP糖蛋白質の基質であることが示された。また、P糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた (IC<sub>50</sub>: 311 μM; 日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>したときの非結合型C<sub>max</sub>の1300倍)。

#### (2) ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT1又はhOCT2)<sup>22~25)</sup>

*in vitro*試験により、トファシチニブはhOCT2によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニジンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された (IC<sub>50</sub>: 150 μM; 日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>したときの非結合型C<sub>max</sub>の625倍)。また、*in vitro*試験により、300 μM (日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>したときの非結合型C<sub>max</sub>の1250倍) までの濃度で、トファシチニブはhOCT1及びhOCT2の基質とはならないことが示唆された。

#### (3) ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP 1B1又は1B3)<sup>26~29)</sup>

*in vitro*試験により、hOATP1B1を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた (IC<sub>50</sub>: 55.3 μM; 日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>したときのC<sub>max</sub>における血漿中非結合型トファシチニブ濃度の平均値の230倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の83倍)。hOATP1B3を介した輸送は、トファシチニブ濃度100 μMで阻害されなかった。また、*in vitro*試験により、900 μM (日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>したときの非結合型C<sub>max</sub>の3750倍) までの濃度で、トファシチニブはhOATP1B1及びhOATP1B3の基質とはならないことが示唆された。

#### (4) サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み<sup>30)</sup>

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験 (1 μM及び20 μM: 日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>したときの非結合型C<sub>max</sub>の4.17及び833倍) により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された。

### ※7. 相互作用 (外国人データ)

#### (1) メトトレキサート<sup>31)</sup>

本剤とメトトレキサート (15~25 mg 週1回投与) の併用投与によるトファシチニブのAUCの増加は3% (90%信頼区間: -1~7%)、C<sub>max</sub>の増加は3% (90%信頼区間: -6~12%) であり、トファシチニブの薬物動態に対する影響は認められなかった。また、本剤とメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートのAUCが10% (90%信頼区間: -4~23%) 減少し、C<sub>max</sub>が13% (90%信頼区間: -0.1~24%) 減少した。

#### (2) ケトコナゾール<sup>32)</sup>

CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC<sub>max</sub>は、本剤単独投与前と比較して、それぞれ103% (90%信頼区間: 91~116%) 及び16% (90%信頼区間: 5~29%) 増加した。[[相互作用]の項参照]

#### (3) フルコナゾール<sup>32)</sup>

CYP3A4及びCYP2C19の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC<sub>max</sub>は、本剤単独投与前と比較して、それぞれ79% (90%信頼区間: 64~96%) 及び27% (90%信頼区間: 12~44%) 増加した。[[相互作用]の項参照]

#### (4) タクロリムス及びシクロスポリン<sup>33)</sup>

CYP3A4の阻害薬であるタクロリムス (Tac) との併用投与により、本剤単独投与前と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは21% (90%信頼区間: 13~30%) 増加し、C<sub>max</sub>は9% (90%信頼区間: 1~17%) 低下した。CYP3A4の阻害薬であるシクロスポリン (CsA) との併用投与により、本剤単独投与前と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは73% (90%信頼区間: 62~85%) 増加し、C<sub>max</sub>は17% (90%信頼区間: 3~29%) 低下した。

#### (5) リファンピシン<sup>34)</sup>

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC<sub>max</sub>は、本剤単独投与前と比較して、それぞれ84% (90%信頼区間: 82~86%) 及び74% (90%信頼区間: 69~77%) 低下した。[[相互作用]の項参照]

#### (6) ミダゾラム<sup>35)</sup>

本剤 (30 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>) とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムのAUCの増加は4% (90%信頼区間: -4~13%)、C<sub>max</sub>の増加は2% (90%信頼区間: -4~9%) であり、ミダゾラムのC<sub>max</sub>又はAUCに影響は認められなかった。

#### (7) 経口避妊薬<sup>36)</sup>

健康女性被験者において、本剤 (30 mg 1日2回投与<sup>注3)</sup>) の併用投与により、経口避妊薬 (レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール) の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時

のレボノルゲストレルのAUCは1% (90%信頼区間: -5~7%) 増加し、C<sub>max</sub>は12% (90%信頼区間: 5~20%) 増加した。本剤との併用時のエチニルエストラジオールのAUCは7% (90%信頼区間: -1~15%) 増加し、C<sub>max</sub>は10% (90%信頼区間: 2~18%) 減少した。

#### (8)メトホルミン<sup>37)</sup>

本剤 (30 mg 1日2回投与<sup>注</sup>) とOCTの典型的基質であるメトホルミン (500 mg単回投与) の併用投与によるメトホルミンのAUCの減少は2% (90%信頼区間: -3~3%)、C<sub>max</sub>の減少は7% (90%信頼区間: -13~-1%)、腎クリアランスの増加は0.2% (90%信頼区間: -3~4%) であり、メトホルミンのAUC、C<sub>max</sub>又は腎クリアランスに影響は認められなかった。

#### ※8. 腎機能障害患者 (外国人データ)<sup>38)</sup>

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例に本剤10 mgを単回経口投与<sup>注</sup>したとき、全被験者でC<sub>max</sub>の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者におけるAUC<sub>0-∞</sub>の平均値の比は、それぞれ137% (90%信頼区間: 97~195%)、143% (90%信頼区間: 101~202%) 及び223% (90%信頼区間: 157~316%) であった。t<sub>1/2</sub>の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した。

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	260 (71.5)	357 (109)	370 (154)	579 (214)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	91.2 (25.3)	84.9 (23.2)	95.0 (47.5)	107 (28.6)
t <sub>max</sub> (h)	0.8 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-2.0)	0.8 (0.5-1.5)
t <sub>1/2</sub> (h)	2.37 (0.36)	2.83 (0.86)	2.88 (0.65)	3.77 (0.48)

AUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>: 幾何平均値 (標準偏差)、t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)、t<sub>1/2</sub>: 算術平均値 (標準偏差)

血液透析を受けている末期腎疾患患者12例に本剤10 mgを単回経口投与<sup>注</sup>したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値 (標準偏差) は0.73 (0.15) であった。しかしながら、トファシチニブは腎外クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。[用法・用量に関連する使用上の注意]、「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照]

#### ※9. 肝機能障害患者 (外国人データ)<sup>39)</sup>

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例に本剤10 mgを単回経口投与<sup>注</sup>したとき、軽度肝障害群のC<sub>max</sub>の幾何平均値は肝機能正常群よりも0.6%低く、AUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値は3.2%高かった。中等度肝障害群のC<sub>max</sub>の幾何平均値は肝機能正常群よりも49%高く、AUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値は65%高かった。t<sub>1/2</sub>の平均値については、肝機能正常群の4.1時間から中等度肝障害群の5.4時間まで延長した。

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	355 (82.6)	366 (55.9)	584 (280)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	60.5 (14.2)	60.1 (17.0)	89.9 (30.6)
t <sub>max</sub> (h)	3.0 (1.0-6.0)	2.5 (0.5-4.0)	0.8 (0.5-2.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	4.09 (0.94)	4.37 (0.41)	5.41 (1.08)

AUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>: 幾何平均値 (標準偏差)、t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)、t<sub>1/2</sub>: 算術平均値 (標準偏差)

[用法・用量に関連する使用上の注意]、「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照]

※注: 本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5 mg 1日2回経口投与である。

## 【臨床成績】

### ※関節リウマチ

#### 1. 国内外臨床試験

国内外で実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の概要を示し、これらの試験におけるACR20%改善率 (ACR20)、ACR50%改善率 (ACR50) 及びACR70%改善率 (ACR70) を表に示す。国内外で実施されたいずれの試験においても本剤5 mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計学的な有意差が認められた (p<0.05)。

#### (1)国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用、A3921039試験)<sup>40)</sup>

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者136例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤1、3、5、10 mg 1日2回投与<sup>注</sup>) もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

#### (2)国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (単剤、A3921040試験)<sup>41)</sup>

1剤以上のDMARDで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者317例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群

間比較試験 (本剤1、3、5、10、15 mg 1日2回投与<sup>注</sup>) もしくはプラセボ) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

#### (3)外国第Ⅱ相二重盲検比較試験 (単剤、A3921035試験)<sup>42)</sup>

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者384例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤1、3、5、10、15 mg 1日2回投与<sup>注</sup>)、アダリムマブ40 mg隔週投与もしくはプラセボ) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

#### (4)外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用、A3921032試験)<sup>43)</sup>

TNF阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者399例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与<sup>注</sup>) もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

#### (5)外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (単剤、A3921045試験)<sup>44)</sup>

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者610例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与<sup>注</sup>) もしくはプラセボ) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

#### (6)外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (DMARD併用、A3921046試験)<sup>45)</sup>

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者792例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与<sup>注</sup>) もしくはプラセボ:DMARD併用下) を実施した。主要評価時点は投与後6ヵ月時であった。

#### (7)外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用、A3921064試験)<sup>46)</sup>

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者717例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与<sup>注</sup>)、アダリムマブ40 mg隔週投与もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。主要評価時点は投与後6ヵ月時であった。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
A3921039試験 (メトトレキサート併用、3ヵ月時)			
プラセボ	14.3 (4/28)	14.3 (4/28)	3.6 (1/28)
1 mg BID	64.3 (18/28)	32.1 (9/28)	7.1 (2/28)
3 mg BID	77.8 (21/27)	44.4 (12/27)	14.8 (4/27)
5 mg BID	96.3 (26/27)	81.5 (22/27)	33.3 (9/27)
10 mg BID	80.8 (21/26)	57.7 (15/26)	34.6 (9/26)
A3921040試験 (単剤、3ヵ月時)			
プラセボ	15.4 (8/52)	7.7 (4/52)	1.9 (1/52)
1 mg BID	37.7 (20/53)	13.2 (7/53)	7.5 (4/53)
3 mg BID	67.9 (36/53)	26.4 (14/53)	13.2 (7/53)
5 mg BID	73.1 (38/52)	46.2 (24/52)	26.9 (14/52)
10 mg BID	84.9 (45/53)	69.8 (37/53)	49.1 (26/53)
15 mg BID	90.7 (49/54)	72.2 (39/54)	51.9 (28/54)
A3921035試験 (単剤、3ヵ月時)			
プラセボ	23.7 (14/59)	10.2 (6/59)	3.4 (2/59)
1 mg BID	31.5 (17/54)	11.1 (6/54)	5.6 (3/54)
3 mg BID	45.1 (23/51)	25.5 (13/51)	11.8 (6/51)
5 mg BID	61.2 (30/49)	38.8 (19/49)	14.3 (7/49)
10 mg BID	72.1 (44/61)	45.9 (28/61)	24.6 (15/61)
15 mg BID	71.9 (41/57)	50.9 (29/57)	26.3 (15/57)
アダリムマブ <sup>注</sup>	39.6 (21/53)	20.8 (11/53)	3.8 (2/53)
A3921032試験 (メトトレキサート併用、3ヵ月時)			
プラセボ	24.4 (32/131)	8.4 (11/131)	1.5 (2/131)
5 mg BID	41.7 (55/132)	26.5 (35/132)	13.6 (18/132)
10 mg BID	48.1 (64/133)	27.8 (37/133)	10.5 (14/133)
A3921045試験 (単剤、3ヵ月時)			
プラセボ	26.7 (32/120)	12.5 (15/120)	5.8 (7/120)
5 mg BID	59.8 (144/241)	31.1 (75/241)	15.4 (37/241)
10 mg BID	65.7 (159/242)	36.8 (89/242)	20.2 (49/242)
A3921046試験 (DMARD併用、6ヵ月時)			
プラセボ	31.2 (49/157)	12.7 (20/157)	3.2 (5/157)
5 mg BID	52.7 (164/311)	33.8 (105/311)	13.2 (41/311)
10 mg BID	58.3 (180/309)	36.6 (113/309)	16.2 (50/309)
A3921064試験 (メトトレキサート併用、6ヵ月時)			
プラセボ	28.3 (30/106)	12.3 (13/106)	1.9 (2/106)
5 mg BID	51.5 (101/196)	36.7 (72/196)	19.9 (39/196)
10 mg BID	52.6 (103/196)	34.7 (68/196)	21.9 (43/196)
アダリムマブ <sup>注</sup>	47.2 (94/199)	27.6 (55/199)	9.0 (18/199)

% (例数/評価対象例数)、BID: 1日2回投与、注: 40 mg隔週投与

#### 2. 国際共同試験<sup>47)</sup>

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者 (全集団797例、うち日本人118例を含む) を対象に、2年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与<sup>注</sup>) もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。全体及び日本人集団の本剤5 mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時のACR20、ACR50、ACR70及び手足のX線スコア (van der Heijde Modified Total Sharp Score: mTSS) のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤5 mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計学的な有意差が認められ (p<0.0001)、関節破壊進展防止効果の指標であるmTSSのベースラインからの平均変化量については統計学的な有意差は認められなかった (p=0.0792)。

	5 mg BID (全体)	プラセボ (全体)	5 mg BID (日本人)	プラセボ (日本人)
ACR20 <sup>注1</sup>	51.5 (159/309) <sup>注2</sup>	25.3 (39/154)	59.6 (28/47)	20.8 (5/24)
ACR50 <sup>注1</sup>	32.4 (100/309)	8.4 (13/154)	46.8 (22/47)	8.3 (2/24)
ACR70 <sup>注1</sup>	14.6 (45/309)	1.3 (2/154)	23.4 (11/47)	0 (0/24)
mTSSの 平均変化量 <sup>注3</sup>	277例 0.12 <sup>注4</sup>	139例 0.47	44例 -0.05	22例 1.45

BID：1日2回投与、評価時点は投与後6ヵ月時

注1：% (例数/評価対象例数)

注2：p<0.0001、正規近似に基づく方法

注3：地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

注4：p=0.0792

### 3. 臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

国内外で実施された最長1年間の比較試験5試験において、本剤を3030例(2098人・年)、プラセボを681例(203人・年)に投与した結果、プラセボ群では悪性腫瘍(非黒色腫瘍皮膚癌を除く)の発現はなかったが、本剤群では13例に発現した。曝露量あたりの悪性腫瘍(非黒色腫瘍皮膚癌を除く)の発現率は、本剤5mg 1日2回投与を受けたRA患者で0.55/100人・年(95%信頼区間:0.23~1.33、発現率:0.4%<5/1216例>)、本剤10mg 1日2回投与<sup>注</sup>を受けたRA患者で0.88/100人・年(95%信頼区間:0.44~1.76、発現率:0.7%<8/1214例>)であり、10mg 1日2回投与群で高かった。

国内外で実施された複数の臨床試験において、65例の悪性腫瘍(非黒色腫瘍皮膚癌を除く)が本剤投与群で発現し、時期別の発現状況は表のとおりであった。

また、本剤の投与を受けたRA患者において、リンパ腫の発現が報告されている。外国で実施された腎移植患者を対象とした臨床試験において、複数の免疫抑制剤併用下で、シクロスポリンを投与した群のリンパ腫の発現率は0%(0/111例)であるのに対して、本剤を投与した群でEBウイルス関連のリンパ腫の発現率は2.3%(5/218例、非ホジキンリンパ腫4例、ホジキンリンパ腫1例)であった。

投与期間 (評価対象例数)	% (例数)	発現率 (/100人・年) [95%信頼区間]
全体 (4791例)	1.4% (65)	0.94 [0.74, 1.20]
開始~6ヵ月 (4791例)	0.4% (17)	0.79 [0.49, 1.26]
6ヵ月~12ヵ月 (4012例)	0.3% (13)	0.72 [0.42, 1.24]
12ヵ月~18ヵ月 (3126例)	0.4% (13)	1.06 [0.61, 1.82]
18ヵ月~24ヵ月 (2054例)	0.4% (8)	1.09 [0.54, 2.17]
24ヵ月~30ヵ月 (941例)	0.7% (7)	1.93 [0.92, 4.05]
30ヵ月~36ヵ月 (672例)	0.7% (5)	1.60 [0.67, 3.84]
36ヵ月~ (567例)	0.4% (2)	0.67 [0.17, 2.67]

※注：本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシニブとして5mg 1日2回経口投与である。

#### ※潰瘍性大腸炎

##### 1. 国際共同試験 (寛解導入試験：A3921094試験<sup>注</sup>)

前治療(ステロイド、アザチオプリン(AZA)又は6-メルカプトプリン(6-MP)、あるいはTNF阻害剤)の少なくとも1つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者<sup>注</sup>(全体598例、うち日本人62例を含む)を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である8週時の寛解率は、試験全体で本剤1回10mg、1日2回投与群がプラセボ投与群と比較して有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた(表1)。

表1 8週時の寛解率 (中央読影機関による読影)

	10 mg BID		プラセボ		プラセボとの差	
	N	n (%)	N	n (%)	差 (95%信頼区間)	p値 <sup>a</sup>
寛解率						
全体	476	88 (18.5)	122	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
日本人	49	11 (22.4)	13	1 (7.7)	14.8 (-3.9, 33.4)	NA

N：評価対象例数、n：例数、% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、NA：該当なし

a. TNF阻害剤の前治療の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel (CMH) <sup>2</sup>検定

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

注：本剤1回15mg、1日2回投与群の16例(日本人3例を含む)は有効性の解析から除外した。

##### 2. 国際共同試験 (寛解維持試験：A3921096試験<sup>注</sup>)

寛解導入試験(A3921094試験又はA3921095試験)のいずれか1試験を完了し、臨床反応(ベースライン時に比べMayoスコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayoスコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又はMayoスコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した)が認められた日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者(全体は、本剤1回5mg、1日2回投与群198例、1回10mg、1日2回投与群197例、プラセボ投与群198例であり、うち日本人は、本剤1回5mg、1日2回投与群16例、1回10mg、1日2回投与群12例、プラセボ投与群11例を含む)を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である52週時の寛解率は、全体の結果において、本剤1回5mg、1日2回投与群、1回10mg、1日2回投与群ともにプラセボ投与群と比較して、統計学的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた(表2)。

表2 52週時の寛解率 (中央読影機関による読影)

投与群	n/N (%)	プラセボとの差 (95%信頼区間)	p値 <sup>a</sup>
全体			
プラセボ	22/198 (11.1)	NA	NA
5 mg BID	68/198 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001
10 mg BID	80/197 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
日本人			
プラセボ	1/11 (9.1)	NA	NA
5 mg BID	5/16 (31.3)	22.2 (-6.2, 50.5)	NA
10 mg BID	8/12 (66.7)	57.6 (26.0, 89.2)	NA

% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、NA：該当なし、FAS：最大の解析対象集団

a. 寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化されたCMH<sup>2</sup>検定

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

寛解維持試験(A3921096試験)の52週時の寛解率について、TNF阻害剤無効例以外の被験者において、本剤1回5mg、1日2回投与群及び1回10mg、1日2回投与群で同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10mg、1日2回投与群の治療効果は1回5mg、1日2回投与群に比べ高かった(表3)。

表3 52週時の寛解率 (TNF阻害剤無効の有無別、中央読影機関による読影)

	プラセボ N=198	5 mg BID N=198	10 mg BID N=197	プラセボとの差 (95%信頼区間)	
				5 mg BID	10 mg BID
TNF阻害剤無効例	10/89 (11.2%)	20/83 (24.1%)	34/93 (36.6%)	12.9% (1.6, 24.2)	25.3% (13.5, 37.1)
TNF阻害剤無効例以外	12/109 (11.0%)	48/115 (41.7%)	46/104 (44.2%)	30.7% (20.0, 41.5)	33.2% (22.0, 44.4)

N：評価対象例数、% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

### 3. 臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

国内外で実施された比較試験4試験及び長期投与試験における全用量群では、リンパ腫1例を含む悪性腫瘍(非黒色腫瘍皮膚癌を除く)7例が報告され、いずれもPD (Predominant Dose：主要用量) 1回10mg、1日2回投与群<sup>注1</sup>に認められた(表4)。非黒色腫瘍皮膚癌は10例報告され、9例はPD 1回10mg、1日2回投与群であった。PD 1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫瘍皮膚癌の発現率はPD 1回5mg、1日2回投与群<sup>注2</sup>より高かった。同様に、PInd<sup>注3</sup>(Post-Induction dose：寛解導入後用量) 1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫瘍皮膚癌の発現率はPInd 1回5mg、1日2回投与群より高かった(表4)。非黒色腫瘍皮膚癌の発現率は投与期間の長さ按比例して増加する傾向はみられなかった<sup>注4</sup>。

表4 悪性腫瘍の発現率

悪性腫瘍の分類	投与量 <sup>注1-3</sup>	N(人)	曝露量 (人・年)	n (%)	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)	
悪性腫瘍 (非黒色腫瘍皮膚 癌を除く)	全用量群	1123	1410.5	7 (0.6)	0.50 (0.20, 1.02)	
	PD	5 mg BID	172	289.9	0	0.00 (0.00, 1.27)
		10 mg BID	951	1120.6	7 (0.7)	0.62 (0.25, 1.29)
	PInd	5 mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
		10 mg BID	768	966.5	5 (0.7)	0.52 (0.17, 1.21)
	結腸直腸癌	全用量群	1123	1412.2	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)
PD		5 mg BID	172	289.9	0	0.00 (0.00, 1.27)
		10 mg BID	951	1122.4	1 (0.1)	0.09 (0.00, 0.50)
PInd		5 mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
		10 mg BID	768	968.1	0	0.00 (0.00, 0.38)
悪性リンパ腫及び リンパ増殖性 疾患		全用量群	1123	1412.2	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)
	PD	5 mg BID	172	289.9	0	0.00 (0.00, 1.27)
		10 mg BID	951	1122.4	1 (0.1)	0.09 (0.00, 0.50)
	PInd	5 mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
		10 mg BID	768	968.1	1 (0.1)	0.10 (0.00, 0.58)
	非黒色腫瘍皮膚癌	全用量群	1123	1402.8	10 (0.9)	0.71 (0.34, 1.31)
PD		5 mg BID	172	289.8	1 (0.6)	0.35 (0.01, 1.92)
		10 mg BID	951	1113.0	9 (0.9)	0.81 (0.37, 1.54)
PInd		5 mg BID	216	258.7	1 (0.5)	0.39 (0.01, 2.15)
		10 mg BID	768	958.9	8 (1.0)	0.83 (0.36, 1.64)

N：評価対象例数、n：発現例数、% (発現例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、PD：Predominant Dose (主要用量)、PInd：Post-Induction dose (寛解導入後用量)

注1：1日平均投与量が15 mg以上

注2：1日平均投与量が15 mg未満

注3：8週間の第Ⅲ相寛解導入試験で本剤の投与を完了し、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤5mg、1日2回又は10mg、1日2回の投与を継続して受けた被験者、もしくは寛解導入試験でプラセボの投与を受けた後、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤の投与を8週間以上受けた被験者。これらの被験者を寛解導入療法後の最初の投与の用量に基づき、PInd 1回10mg、1日2回投与群又はPInd 1回5mg、1日2回投与群に分類した。

## 【薬効薬理】

### 作用機序

トファシチニブは、JAKファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイでJAK1、JAK2、JAK3を阻害し、TyK2も軽度阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1及びJAK3の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む数種類の共通の鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1に対する阻害作用により、IL-6やI型IFNなど他の炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

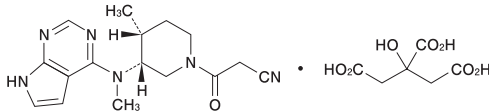
一般名：トファシチニブクエン酸塩 (Tofacitinib Citrate)

化学名：3-[(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitrile monocitrate

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O · C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

分子量：504.49

構造式：



性状：本品は白色の粉末である。本品はN,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

## 【承認条件】

※医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※関節リウマチ

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

※潰瘍性大腸炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 【包装】

ゼルヤンツ錠 5mg：28錠 (PTP)

## 【主要文献】

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験 [L20120705046]
- 2) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布 [L20120705038]
- 3) 社内資料：がん原性試験 [L20120705045]
- 4) 社内資料：単回及び反復投与毒性試験(サル) [L20120705041]
- 5) Borie, D. C. et al. : Transplantation 80(12) : 1756, 2005 [L20110811076]
- 6) 社内資料：外国第Ⅱ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 [L20140701001]
- 7) 社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 [L20140701002]
- 8) 社内資料：健康成人における薬物動態(単回及び反復投与) [L20120705067]
- 9) 社内資料：関節リウマチ患者におけるポピュレーションPK解析 [L20120705091]

※10) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるポピュレーションPK解析 [L20180327010]

- 11) 社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティの検討 [L20120705064]
- 12) 社内資料：健康成人における食事の影響 [L20120705065]
- 13) 社内資料：in vitroでの血漿蛋白結合率の検討 [L20120705092]
- 14) 社内資料：in vitroでの各種蛋白との結合率の検討 [L20120705093]
- 15) 社内資料：血球への移行の検討 [L20120705094]
- 16) 社内資料：健康成人におけるマスのバランスの検討 [L20120705066]
- 17) 社内資料：in vitroでの代謝の検討 [L20120705095]
- 18) 社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討 [L20120705096]
- 19) 社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響 [L20120705097]
- 20) 社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験 [L20120705098]
- 21) 社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討 [L20120705099]
- 22) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT2) 阻害作用の検討 [L20120705100]
- 23) 社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討 [L20120705077]
- ※24) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター(hOCT1)の基質としての評価試験 [L20180327006]
- ※25) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター(hOCT2)の基質としての評価試験 [L20180327007]
- 26) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド(hOATP 1B1) 阻害作用の検討 [L20120705101]
- 27) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド(hOATP 1B3) 阻害作用の検討 [L20120705102]
- 28) Giacomini, K. M. et al. : Nat Rev Drug Discov 9(3) : 215, 2010 [L20130325001]
- ※29) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド(hOATP1B1及びhOATP1B3)の基質としての評価試験 [L20180327008]
- ※30) 社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討 [L20180327009]
- 31) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用 [L20120705068]
- ※32) Gupta, P. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 3(1) : 72, 2014 [L20160510123]
- 33) 社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用 [L20120705072]
- 34) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用 [L20120705074]
- ※35) Gupta, P. et al. : Br J Clin Pharmacol 74(1) : 109, 2012 [L20120713047]
- ※36) Menon, S. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 5(5) : 336, 2016 [L20160927082]
- ※37) Klammer, K. J. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 3(6) : 499, 2014 [L20160217001]
- ※38) Krishnaswami, S. et al. : J Clin Pharmacol : 54(1) : 46, 2014 [L20131113227]
- ※39) Lawendy, N. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 3(6) : 421, 2014 [L20160217002]
- 40) Tanaka, Y. et al. : Arthritis Care Res 63(8) : 1150, 2011 [L20110811041]
- ※41) Tanaka, Y. et al. : Mod Rheumatol 25(4) : 514, 2015 [L20150630132]
- 42) Fleischmann, R. et al. : Arthritis Rheum 64(3) : 617, 2012 [L20120314078]
- 43) Burmester, G. R. et al. : Lancet 381(9865) : 451, 2013 [L20130212001]
- 44) Fleischmann, R. et al. : N Engl J Med 367(6) : 495, 2012 [L20120914175]
- 45) 社内資料：外国第Ⅲ相試験(DMARD効果不十分例、DMARD併用) [L20120705081]
- 46) van Vollenhoven, R. F. et al. : N Engl J Med 367(6) : 508, 2012 [L20120914072]
- 47) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 65(3) : 559, 2013 [L20130314182]
- ※48) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験(A3921094試験) [L20180327027]
- ※49) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験(A3921096試験) [L20180327029]
- ※50) Lichtenstein, G. R. et al. : J Crohns Colitis 12(Suppl. 1) : S048, 2018 [L20180405003]

## 【文献請求先】

「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。

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053



【製造販売】  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7

# シムジア<sup>®</sup>皮下注200mg シリンジ

## ※シムジア<sup>®</sup>皮下注200mg オートクリックス<sup>®</sup>

Cimzia<sup>®</sup> 200mg Syringe for S.C. Injection  
Cimzia<sup>®</sup> 200mg AutoClicks<sup>®</sup> for S.C. Injection

セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)製剤

規制区分:

劇薬

処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯 法: 遮光、凍結を避け2~8℃で保存

使用期限: 包装に表示

※		シリンジ	オートクリックス
※	承認番号	22400AMX01488000	23000AMX00796000
※※	薬価収載	2013年2月	2018年11月
※※	販売開始	2013年3月	2018年11月
	効能追加	2015年5月	
	国際誕生	2007年9月	

### 【警告】

1.本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

#### 2.感染症

##### (1)重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

##### (2)結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。

3.脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

※ 4.関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1.重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 3.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4.脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
- 5.うつ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。]。「その他の注意」の項参照]

### 【組成・性状】

※	販売名	シムジア皮下注200mg シリンジ シムジア皮下注200mg オートクリックス
	有効成分	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)
※	成分含量 (1mL中)	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え) 200mg
※	添加物 (1mL中)	酢酸ナトリウム水和物 1.36mg 塩化ナトリウム 7.31mg
※	剤形	注射剤
	性状	無色～黄色を呈する澄明～乳白色の液体である
	pH	pH 4.5~4.9
	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1.5

### 【効能・効果】

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1.本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。
- 2.本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

### 【用法・用量】

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。  
なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 2.本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- 3.関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。

#### 【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)感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (2)結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治療所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (4)重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。（「副作用」の項参照）〕
- (5)間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。（「副作用」の項参照）〕
- (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

##### 2.重要な基本的注意

- (1)本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNF $\alpha$ （腫瘍壊死因子 $\alpha$ ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2)本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。（「臨床成績」の項参照）
- (3)結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
  - 1)胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
  - 2)結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
  - 3)インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

##### 4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- (4)本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (5)本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (6)本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7)本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）
- (8)本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。（「副作用」の項参照）
- (9)本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (10)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- (11)使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。
- (12)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

##### 3.副作用

###### <国内臨床試験>

国内の関節リウマチにおける臨床試験において、安全性解析対象

症例687例中415例(60.4%)において臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼻咽頭炎102例(14.8%)、上気道感染43例(6.3%)、肝機能異常43例(6.3%)、咽頭炎34例(4.9%)、気管支炎24例(3.5%)、帯状疱疹19例(2.8%)等であった。

＜海外臨床試験＞

海外の関節リウマチにおけるプラセボを対照とした臨床試験において、安全性解析対象症例1,774例中687例(38.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頭痛59例(3.3%)、発疹39例(2.2%)、尿路感染37例(2.1%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 敗血症(頻度不明\*)、肺炎(1.2%)等の重篤な感染症

敗血症、肺炎等の重篤な感染症[細菌、真菌(ニューモシステイス等)、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの]があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核(頻度不明\*)

結核[肺外結核(胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む]があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、結核の既感染者には、問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。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。

3) 重篤なアレルギー反応(頻度不明\*)

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 脱髄疾患(頻度不明\*)

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギランバレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5) 重篤な血液障害(汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)(頻度不明\*)

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)があらわれることがある。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。

6) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明\*)

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

7) 間質性肺炎(0.9%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシステイス肺炎との鑑別診断( $\beta$ -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

\*: 市販後の自発報告又は海外臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
抵抗機構	細菌感染(膿瘍を含む)、ウイルス感染(带状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む)	真菌感染、副鼻腔炎		
精神神経系			頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、発声障害、仮面状顔貌、失神
血液			貧血、リンパ節症、リンパ球減少	好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長
代謝			甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジリン沈着症
眼			眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害
耳			難聴、耳鳴、回転性めまい	
循環器		高血圧	血管炎、虚血性冠動脈障害(心筋梗塞、狭心症を含む)、伝導ブロック	不整脈、動悸、心筋症(心不全を含む)、心膜炎、凝固亢進(肺塞栓症、血栓性静脈炎を含む)、低血圧、斑状出血(血腫、点状出血を含む)、脳血管発作、動脈硬化症、レイノー現象、網状皮斑、毛細血管拡張症
呼吸器		気道の炎症	喘息、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍
消化器		胃炎、菌周炎、口内炎、腸炎、悪心	口唇炎、舌炎、下痢、消化不良、便秘、嘔吐、腹部膨満	食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓	肝障害		高ビリルビン血症	肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症



※※	皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)	爪の障害	脱毛症、そう痒、ざ瘡、光線過敏症	汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚剥脱・落屑、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色秕糠疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、多形紅斑
	筋骨格系		関節炎	CK増加	筋障害、腱症
	腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症(腎炎を含む)
	生殖器			月経周期及び子宮出血異常(無月経を含む)	乳房障害、無精子症、龟头炎、陰分泌物、性機能不全
	その他	注射部位反応	KL-6増加	疼痛、発熱、脂肪織炎、無力症	出血(鼻、消化管、皮下等)、自己抗体陽性、サルコイドーシス、血清病、浮腫(末梢及び顔面を含む)、自然流産、瘻孔、悪寒、温度感覚の異常、寝汗、潮紅、ALP増加、血中尿酸増加、治療不良、良性腫瘍又は嚢胞(皮膚乳頭腫を含む)、前癌病変(口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む)

※: 市販後の自発報告又は海外臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

#### 5. 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婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。] (「薬物動態」の項参照)

※※ (2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[本剤のヒト乳汁への移行が報告されている。] (「薬物動態」の項参照)

#### 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

本剤の最大耐量は確立されていない。最高800mgの皮下投与及び20mg/kgの静脈内投与が行われたが、重篤な副作用は認められていない。過量投与時には、有害事象又は副作用の有無を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

#### 8. 適用上の注意

##### (1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

##### (2) 投与前

※ 1) 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤のキャップを外さないこと。通常、室温に戻すには30分程度必要である。

2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。

##### (3) 投与时

1) 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への2本の注射は避けること。

2) 皮膚の圧痛、挫傷、発赤、硬化がある部位には注射しないこと。

#### 9. その他の注意

(1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間まで、海外では4年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 本剤は、マウス及びラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

(3) 本剤は、うっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

(4) 海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。[凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を見かけ上延長させることがある。トロンビン時間(TT)及びプロトロンビン時間(PT)の測定への干渉は認められていない。] 本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうか明らかではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。

(5) ラット(5日間反復静脈内投与毒性試験)とサル(28日間反復静脈内投与毒性試験、13、26及び52週間反復皮下投与毒性試験)における組織病理検査では、50mg/kg/週以上の用量で、多くの器官(リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢)のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成(サルのみ)が認められた。これらの空胞形成は、PEGが取り込まれたことが原因と考えられるが、13週間及び26週間の回復期間後に一部消失した。なお、サルに50mg/kg/週を投与したときのC<sub>max</sub>及びAUCは、ヒトに400mgを投与したときのそれぞれ20.0倍及び13.9倍であった。

(6) 国内臨床試験において、二重盲検比較試験(24週)及び継続長期試験(52週)を通じた抗体発現率(全時点中抗体陽性が1回以上)は、メトレキサート併用下では8.2%及びメトレキサート非併用下では29.9%であった。また、52週の継続投与試験において2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれメトレキサート併用下では2.4%及び4.7%、メトレキサート非併用下では11.4%及び10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない(「薬物動態」の項参照)。

#### 【薬物動態】

##### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与<sup>2)</sup>

(日本人における成績)

健康成人に、セルトリズマブ ペゴル100mg、400mg及び800mgを単回皮下投与した時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中濃度と、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、用量にほぼ比例して増加し、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は100mgから800mgの用量範囲で線形性を示した。

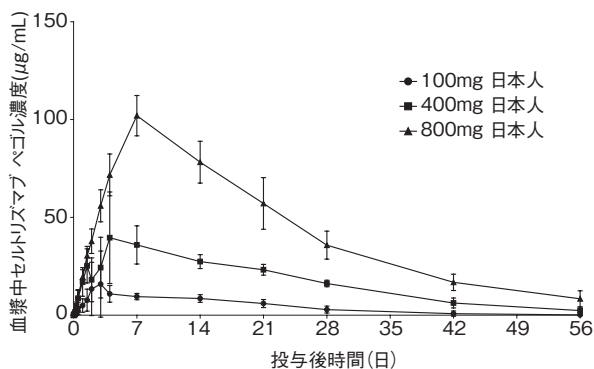


図1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブペゴル濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブペゴルの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·day/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
100	18.4±15.8 (n=6)	5.4±4.6 (n=6)	229±81 (n=6)	295±81 (n=5)	11.1±3.7 (n=5)
400	46.3±13.1 (n=6)	4.8±1.7 (n=6)	949±121 (n=6)	991±116 (n=6)	10.7±3.1 (n=6)
800	102.3±10.3 (n=4)	7.1±0.0 (n=4)	2,398±280 (n=4)	2,569±360 (n=4)	13.2±3.0 (n=4)

(外国人における成績)

外国人の健康成人被験者にセルトリズマブ ペゴル400 mgを単回皮下投与したときのC<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>及びt<sub>1/2</sub>は、それぞれ49.5±8.2 µg/mL、6.0±1.5 day、1,127±160 µg·day/mL、1,198±175 µg·day/mL及び13.0±2.6 dayであり、日本人と外国人の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは同程度であった。

(2) MTX併用反復投与(日本人における成績)

MTX併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル200 mgを0, 2, 4週時、その後100 mgを2週間隔、及び400 mgを0, 2, 4週時、その後200又は400 mgを2週間隔で反復皮下投与した時、24週における血漿中トラフ濃度は、100 mg群で11 µg/mL、200 mg群で31 µg/mL、400 mg群で65 µg/mLであった。

また、200 mgの維持投与量を2週間隔及び400 mgの維持投与量を4週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ31 µg/mL及び21 µg/mLであった。

(3) MTX非併用反復投与(日本人における成績)

MTX非併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル400 mgを0, 2, 4週時、その後200 mgを2週間隔で反復皮下投与した時、24週における血漿中トラフ濃度は22 µg/mLであった。

また、200 mgの維持投与量を2週間隔及び400 mgの維持投与量を4週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ21 µg/mL及び14 µg/mLであった。

2. 吸収(外国人における成績)

外国人の健康成人にセルトリズマブ ペゴル60 mg及び200 mgを単回皮下投与した時の絶対的生物学的利用率は88%及び76%であった。

※※ 3. 分布(外国人における成績)

関節リウマチ又はクローン病等の妊娠後期の妊婦16例にセルトリズマブ ペゴル200mgを2週間隔又は400mgを4週間隔で反復投与した時、分娩時の血漿中濃度は母親で4.96~49.4 µg/mL、臍帯血で定量下限(0.032 µg/mL)未満~0.048 µg/mLであった。新生児の出生時の血漿中濃度は、15例中13例で定量下限未満及び1例で0.0422 µg/mL(新生児/母親比:0.09%)、1例で0.485 µg/mL(新生児/母親比:4.49%)であった<sup>1)</sup>。

※※ 4. 代謝・排泄(外国人における成績)

セルトリズマブ ペゴルのたん白質部分はペプチド及びアミノ酸に代

謝されると推定される。外国人の健康成人にセルトリズマブ ペゴル400 mgを単回皮下投与した時、尿中にはセルトリズマブ ペゴルから遊離したPEGが検出され、未変化体は検出されなかった。

外国人関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析から、セルトリズマブ ペゴルのクリアランスは体重70 kgに比べて体重40 kgでは約30%減少、体重120 kgでは約40%増加し、抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性例では陰性例に比べてクリアランスは約3倍増加し、定常状態におけるAUC<sub>τ</sub>は約60%、C<sub>max</sub>は約50%、トラフ濃度は約80%減少すると予測された。

※※ 5. 乳汁中移行(外国人における成績)

関節リウマチ又はクローン病等の授乳婦17例にセルトリズマブ ペゴル200mgを2週間隔又は400mgを4週間隔で反復投与し、投与前及び投与2~14日(4週間隔では28日)後に測定した母乳中濃度は定量下限(0.032 µg/mL)未満~0.0758 µg/mLであった。乳児の平均母乳摂取量を150 mL/kg/日と仮定すると、乳児の平均1日摂取量は0~0.0104 mg/kg/日、母親の投与量に対する乳児の摂取量の比は0.04~0.30%と推定された<sup>3)</sup>。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

※※ (1) 第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験<sup>4)</sup>

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における12週時のACR改善基準における有効率(ACR20, ACR50, ACR70)\*を表2に示す。本剤投与群(200 mg及び400 mgを2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

\*: ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%/50%/70%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%/50%/70%以上改善した症例の割合

表2 12週時におけるACR20, ACR50, ACR70 (国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験)

	プラセボ (+MTX <sup>a)</sup> )	本剤+MTX		
		100mg	200mg	400mg
ACR20	28.6 (22/77)	62.5 (45/72)	76.8 (63/82)	77.6 (66/85)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup>	-	4.17	8.29	8.68
[95%信頼区間]又は[97.5%信頼区間]	-	[2.10, 8.28] <sup>c)</sup>	[3.67, 18.72] <sup>d)</sup> p < 0.0001 <sup>e)</sup>	[3.85, 19.57] <sup>d)</sup> p < 0.0001 <sup>e)</sup>
ACR50	7.8 (6/77)	34.7 (25/72)	41.5 (34/82)	51.8 (44/85)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup>	-	6.29	8.38	12.70
[95%信頼区間]	-	[2.40, 16.51]	[3.27, 21.50]	[4.98, 32.37]
ACR70	0 (0/77)	13.9 (10/72)	20.7 (17/82)	25.9 (22/85)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup>	-	-	-	-
[95%信頼区間]	-	-	-	-

% (例数)

a) MTX=メトトレキサート  
b) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル  
c) 検定の多重性はBonferroni法に基づき調整(有意水準:両側2.5%)  
d) 97.5%信頼区間  
e) 95%信頼区間

24週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果を表3に示す。本剤投与群(200 mg及び400 mgを2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった。

表3 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量  
(国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験)

	プラセボ (+MTX <sup>a)</sup> )	本剤+MTX		
		100mg	200mg	400mg
ベースライン	52.70±57.27 (77)	54.80±62.52 (70)	50.37±53.36 (82)	49.93±47.20 (84)
ベースラインから の変化量	2.78±5.15 (76)	1.05±2.85 (70)	0.21±2.01 (81)	0.65±2.95 (84)
群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-	-1.74 [-2.85, -0.62]	-2.57 [-3.65, -1.49]	-2.12 [-3.19, -1.05]
平均値±標準偏差(例数)				
a) MTX=メトトレキサート				
b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル				

※※ (2) 第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>2)</sup>

メトトレキサートを投与できない活動性関節リウマチ患者を対象にメトトレキサートを併用しないで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験結果より、12週時のACR20、ACR50、ACR70を表4に示す。本剤200mg投与群(2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表4 12週時におけるACR20、ACR50、ACR70  
(国内・第Ⅲ相二重盲検比較試験)

	プラセボ	200mg
ACR20	14.9(17/114)	67.2(78/116)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-	11.71 [6.14, 22.31]
		p < 0.0001
ACR50	6.1(7/114)	37.9(44/116)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-	9.34 [3.99, 21.89]
ACR70	0(0/114)	19.0(22/116)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-	-
% (例数)		
a) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル		

24週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果を表5に示す。本剤200mg投与群(2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった。

表5 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量  
(国内・第Ⅲ相二重盲検比較試験)

	プラセボ	200mg
ベースライン	46.13±54.43(114)	36.48±51.33(116)
ベースラインからの変化量	2.49±5.52(114)	0.44±1.83(114)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-	-1.97[-3.04, -0.90]
平均値±標準偏差(例数)		
a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル		

※※ (3) 早期関節リウマチ患者対象第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>4)</sup>

メトトレキサート未治療で予後不良因子をもつ、発症1年以内の早期関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験より、52週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果を表6に示す。本剤投与群(2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった。

表6 52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量  
(国内・早期関節リウマチ患者対象第Ⅲ相二重盲検比較試験)

	プラセボ(+MTX <sup>a)</sup> )	本剤200mg+MTX
ベースライン	5.95±15.30(157)	5.16±8.76(159)
ベースラインからの変化量	1.58±4.86(157)	0.36±2.70(158)
群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-	-1.19[-2.06, -0.32]
		p < 0.001 <sup>c)</sup>
平均値±標準偏差(例数)		
a) MTX=メトトレキサート		
b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル		
c) ベースラインからの変化量のランクについて、投与群を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル		

## 2. 海外臨床試験

※※ (1) 第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>2)</sup>

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RAPID1、RAPID2)における24週時のACR20、ACR50、ACR70を表7に示す。いずれの試験においても、本剤投与群(200mg及び400mgを2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表7 24週時におけるACR20、ACR50、ACR70  
(海外臨床試験)

	プラセボ (+MTX <sup>a)</sup> )	本剤+MTX	
		200mg	400mg
<b>RAPID1</b>			
ACR20	13.6(27/198)	58.8(228/388)	60.8(236/388)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [97.5%信頼区間]	-	9.25 [5.49, 15.59]	10.07 [5.97, 16.99]
		p < 0.001 <sup>c)</sup>	p < 0.001 <sup>c)</sup>
ACR50	7.6(15/198)	37.1(144/388)	39.9(155/388)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-	7.59 [4.28, 13.44]	8.52 [4.81, 15.07]
ACR70	3.0(6/198)	21.4(83/388)	20.6(80/388)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-	9.25 [3.93, 21.75]	8.69 [3.69, 20.46]
<b>RAPID2</b>			
ACR20	8.7(11/127)	57.3(141/246)	57.6(141/245)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [97.5%信頼区間]	-	14.43 [6.71, 31.02]	14.33 [6.67, 30.80]
		p < 0.001 <sup>c)</sup>	p < 0.001 <sup>c)</sup>
ACR50	3.1(4/127)	32.5(80/246)	33.1(81/245)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-	14.83 [5.29, 41.58]	15.30 [5.46, 42.92]
ACR70	0.8(1/127)	15.9(39/246)	10.6(26/245)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-	23.85 [3.23, 175.90]	15.46 [2.07, 115.42]
% (例数)			
a) MTX=メトトレキサート			
b) 投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル			
c) 検定の多重性はBonferroni法に基づき調整(有意水準:両側2.5%)			

RAPID1において、52週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果を表8に示す。本剤投与群(200mg及び400mgを2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった。

表8 52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量  
(海外臨床試験・RAPID1)

	プラセボ (+MTX <sup>a)</sup> )	本剤+MTX	
		200mg	400mg
ベースライン	39.0±44.5 (199)	38.4±49.4 (391)	38.3±47.1 (389)
ベースラインからの変化量	2.8±7.8 (181)	0.4±5.7 (364)	0.2±4.8 (363)
群間差 [97.5%信頼区間] <sup>b)</sup>	-	-0.5[-1.5, 0.0]	-0.6[-1.5, 0.0]
p値 <sup>c)</sup>		p < 0.001	p < 0.001
平均値±標準偏差 (例数)			
a) MTX=メトトレキサート			
b) Hodges-Lehmannの点推定値及び正確な信頼区間			
c) ベースラインからの変化量のランクについて、投与群及び地域を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル			

※※ (2) 第Ⅲb相二重盲検比較試験<sup>8)</sup>

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下で、4週間の初期治療(本剤400 mgの2週間隔投与)後、本剤200 mgを2週間隔投与し16週時においてACR20を達成した症例を、18週時に3群(本剤200 mgの2週間隔投与、本剤400 mgの4週間隔投与又はプラセボ)に割り付け、34週時の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

34週時におけるACR20は、プラセボ群44.9% (31/69例)、本剤200 mgの2週間隔投与群67.1% (47/70例)、本剤400 mgの4週間隔投与群65.2% (45/69例)であり、本剤投与群(200 mgの2週間隔及び400 mgの4週間隔)においてプラセボ投与群と比較して有意に臨床効果の維持が認められた(本剤200 mgの2週間隔:p=0.009、本剤400 mgの4週間隔:p=0.017)。

※※ (3) 悪性腫瘍発現頻度 (海外臨床試験)<sup>9)</sup>

海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者4,650例で100人年あたり0.5(0.4, 0.7)に対し、プラセボ投与群の患者1,319例で100人年あたり0.6(0.1, 1.7)であった。

関節リウマチ患者では、2,367例で合計3例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約2倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者2,657例でリンパ腫1例、プラセボ投与群の患者1,319例でホジキンリンパ腫1例が発現した。

【薬効薬理】

1. セルトリズマブ ペゴルは*in vitro*試験において、以下の作用を示した。

- ・遺伝子組換えヒトTNFα (rhTNFα) に高い親和性 (Kd値:71.6~103 pM) で結合した。
- ・rhTNFαの生物活性を中和 (IC<sub>90</sub>値:約1~4 ng/mL) した。
- ・膜結合型rhTNFαに対しても結合及び中和作用がみられた。
- ・LPS刺激によるTNFα及びIL-1βの産生を抑制した。

※※ 2. セルトリズマブ ペゴルは*in vivo*試験において、ヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の進行を抑制した<sup>10)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) (JAN)

Certolizumab Pegol (Genetical Recombination) (JAN)

本質: 遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体のFab'断片の誘導体であり、マウス抗ヒトTNFαモノクローナル抗体の相補性決定部及びヒトIgG1に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H鎖227番目のCys残基にメキシポリエチレングリコール(平均分子量:約20,000)が2分子結合したリジンを含むマレイド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)1分子と229個

のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)断片1分子からなる修飾タンパク質。

分子式: H鎖 C<sub>1081</sub>H<sub>1662</sub>N<sub>284</sub>O<sub>338</sub>S<sub>10</sub>

L鎖 C<sub>1036</sub>H<sub>1596</sub>N<sub>272</sub>O<sub>334</sub>S<sub>6</sub>

分子量: 約90,000

【承認条件】

1. 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

2. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

シムジア皮下注200mgシリンジ: 200mg×1シリンジ

※ シムジア皮下注200mgオートクリックス: 200mg×1本

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- ※※ 1) [Marricotte X., et al. :Ann. Rheum. Dis., 2018; 77:228-233](#)
- 2) 社内資料(海外第I相試験成績 PHA-024試験) (DIR120167)
- ※※ 3) [Clowse MEB., et al. :Ann. Rheum. Dis., 2017; 76: 1890-1896](#)
- ※※ 4) 社内資料(国内第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験成績 CDP870-041試験) (DIR120164)
- ※※ 5) 社内資料(国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 RA0006試験) (DIR120165)
- ※※ 6) 社内資料(国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 RA0096試験) (DIR150035)
- ※※ 7) 社内資料(海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 RAPID1、RAPID2) (DIR120166)
- ※※ 8) 社内資料(海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 CDP870-077試験) (DIR120170)
- ※※ 9) 社内資料(海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度) (DIR120220)
- ※※ 10) 社内資料(ヒトTNFαトランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用) (DIR120189)

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。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

TEL: 0120-189-371



発売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号



製造販売  
**ユーシービージャパン株式会社**  
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

## 目次

1.8.1	添付文書（案） .....	2
1.8.2	効能・効果，用法・用量及びその設定根拠 .....	11
1.8.3	使用上の注意及びその設定根拠 .....	21
1.8.4	参考文献 .....	34

### 1.8.1 添付文書（案）



20XX年XX月作成 (第1版)

劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存

使用期限：ケース等に表示 (製造後3年)

注意：【取扱い上の注意】の項参照

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤  
**スマイラフ<sup>®</sup>錠 50mg**  
**スマイラフ<sup>®</sup>錠 100mg**  
 ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠  
 Smyraf<sup>®</sup> Tablets 50mg・100mg

日本標準商品分類番号
873999

	錠 50mg	錠 100mg
承認番号		
薬価収載	20XX年XX月	20XX年XX月
販売開始	20XX年XX月	20XX年XX月
国際誕生	20XX年XX月	20XX年XX月

**【警告】**

(1) 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現若しくは悪化等が報告され、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

(2) 感染症

1) 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

2) 結核

播種性結核 (粟粒結核) 及び肺外結核 (脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等) を含む結核があらわれる可能性がある。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。また、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれる可能性がある。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

(3) 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

(1) 重篤な感染症 (敗血症等) の患者 [症状を悪化させるおそれがある。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)]

- (2) 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)]
- (3) 重度の肝機能障害を有する患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]
- (4) 好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の患者 (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- (5) リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満の患者 (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- (6) ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者 (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- (7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [動物実験において催奇形性が報告されている。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)]

**【組成・性状】**

1. 組成

	有効成分 (1錠中)	添加物
スマイラフ錠 50mg	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 62.4mg (ペフィシチニブとして50mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄
スマイラフ錠 100mg	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 124.8mg (ペフィシチニブとして100mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三酸化鉄

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
スマイラフ錠 50mg	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径	厚さ	重量
			約7.6mm	約3.5mm	約0.17g
スマイラフ錠 100mg	フィルムコーティング錠	淡赤色			
			直径	厚さ	重量
			約9.1mm	約4.8mm	約0.34g



## 【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

## 【用法・用量】

通常、成人にはペフィシチニブとして150mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 中等度の肝機能障害を有する患者に投与する場合には、血中濃度が高くなり、副作用が強くあらわれるおそれがある。これらの患者に投与する場合は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤投与の必要性を慎重に検討した上で、本剤50mg 1日1回投与とすること。なお、十分な治療反応が得られない場合は、本剤の投与継続の必要性を検討すること。（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- (2) 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、これらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

## 【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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与えるおそれがあるため、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を発現するリスクが増加する。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 腸管憩室のある患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕
- (6) 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少のある患者〔好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (7) 軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者〔副作

用が強くあらわれるおそれがある。（「用法・用量」に関連する使用上の注意）、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）〕

- (8) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕
- (9) 先天性QT短縮症候群の患者〔QT間隔が短縮するおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリー（JAK1/JAK2/JAK3/TYK2）を阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがある。
- (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
  - 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
  - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
  - 3) インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
  - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
- (3) 本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤やJAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。
- (4) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、重篤な帯状疱疹や播種性帯状疱疹も認められていることか

ら、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。(「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)

- (5) 本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。(「臨床成績」の項参照)
- (6) 本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合は本剤の投与を開始しないこと。好中球数が低い患者(1000/mm<sup>3</sup>未満)については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。本剤投与開始後、好中球数が継続して500~1000/mm<sup>3</sup>である場合は、好中球数が1000/mm<sup>3</sup>を超えるまで本剤の投与を中断すること。本剤投与により好中球減少があらわれることがある。(「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)
- (7) 本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認すること。リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合は本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満になった場合には、500/mm<sup>3</sup>以上となるまで本剤の投与を中止すること。本剤投与によりリンパ球減少があらわれることがある。(「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)
- (8) 本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合は本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中止すること。本剤投与によりヘモグロビン減少があらわれることがある。(「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)
- (9) 本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。
- (10) トランスアミナーゼ上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。肝機能障害があらわれることがある。また、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。メトトレキサート併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められている。(「重大な副作用」の項参照)
- (11) 先天性QT短縮症候群の患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与によりQT間隔が短縮するおそれがある。
- (12) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- (13) 妊娠可能な女性に投与する場合には、投与中及び

投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 副作用

後期第2相試験、第3相臨床試験2試験及び継続投与試験の4試験の安全性併合解析において、本剤が投与された患者1052例中810例(77.0%)において副作用が認められた。主な副作用は、上咽頭炎296例(28.1%)、帯状疱疹136例(12.9%)、血中CK増加98例(9.3%)等であった。

(承認時)

次の副作用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。

(1) 重大な副作用

- 1) 感染症：帯状疱疹(12.9%)、肺炎(ニューモシスチス肺炎等を含む)(4.7%)、敗血症(0.2%)等の重篤な感染症があらわれることがある。
- 2) 好中球減少症(0.5%)、リンパ球減少症(5.9%)、ヘモグロビン減少(2.7%)：本剤投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査を行うこと。
- 3) 消化管穿孔(0.3%)：異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害、黄疸：AST(0.6%)、ALT(0.8%)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(5.0%)があらわれることがある。
- 5) 間質性肺炎(0.3%)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	咽頭炎、上咽頭炎、上気道感染、気管支炎、インフルエンザ、膀胱炎	扁桃炎、副鼻腔炎、胃腸炎、結膜炎、中耳炎、足部白癬、菌周炎、菌肉炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス、尿路感染	
神経系障害		頭痛	
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		上気道の炎症、咳嗽、口腔咽頭痛、喘息	
胃腸障害		悪心、嘔吐、口内炎、齲歯、下痢、便秘、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部不快感	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、発疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、背部痛	

	5%以上	1～5%未満	1%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱，倦怠感	
臨床検査	血中CK増加，脂質増加	白血球数減少，肝機能検査値上昇，血中β-Dグルカン増加，血中コレステロール増加	AST増加，ALT増加，γ-GTP増加，B型肝炎DNA増加

## 【薬物動態】

## 1. 血中濃度

## (1) 単回投与

日本人健康成人（各群6例）にペフィシチニブ20, 60, 200mgを空腹時単回経口投与したとき<sup>5)</sup>，ペフィシチニブの血漿中濃度は投与後1～2時間でピークに達し，消失半減期は3.7～7.5時間であった<sup>5)</sup>。

単回投与時のペフィシチニブの血漿中薬物動態パラメータ<sup>5)</sup>

投与量	被験者数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUCinf (ng·h/mL)
20mg	6	76.87 ± 24.19	1.4 ± 0.8	3.7 ± 0.7	259.50 ± 42.91
60mg	6	241.13 ± 74.74	1.3 ± 0.3	4.0 ± 1.0	782.78 ± 158.56
200mg	6	648.73 ± 55.48	1.8 ± 0.4	7.5 ± 4.9	2524.88 ± 234.45

平均値 ± 標準偏差

## (2) 反復投与

日本人健康成人（24例）にペフィシチニブ150 mgを1日1回食後反復経口投与したとき，反復投与3日目には定常状態に達し，定常状態でのCmaxは613.2ng/mL，AUC<sub>24h</sub>は2643ng·h/mLであった。また，単回投与時と比較した定常状態での蓄積比は1.2であった<sup>6)</sup>。

## 2. 吸収

日本人健康成人（18例）にペフィシチニブ150mgを単回経口投与したとき，空腹時投与に比べ食後投与ではCmaxは56.4%，AUClastは36.8%増加した<sup>7)</sup>。

## 3. 分布

ペフィシチニブの血漿蛋白結合率は72.83%～75.20%であり，主要結合蛋白質はアルブミンであった<sup>8)</sup> (*in vitro* 試験)。

## 4. 代謝

ペフィシチニブは主に硫酸抱合代謝を受け，一部はメチル化代謝を受けた<sup>9)</sup>。ペフィシチニブの主代謝酵素は硫酸転移酵素であるSULT2A1であり，メチル転移酵素であるNNMTも寄与することが示された<sup>10)</sup> (*in vitro* 試験)。

## 5. 排泄

日本人健康成人（各群6例）にペフィシチニブ20, 60, 200 mgを単回経口投与したとき<sup>11)</sup>，ペフィシチニブの尿中排泄率は12.5%～16.8%であった<sup>5)</sup>。健康成人（6例）に<sup>14</sup>Cで標識したペフィシチニブ100mgを単回経口投与したとき，放射能として投与量の36.8%が尿中に，56.6%が糞中に排泄された<sup>11)</sup>（外国人データ）。

## 6. 腎機能障害患者

軽度（8例），中等度（8例），重度（7例）の腎機能障害患者及び腎機能正常被験者（8例）に，ペフィシチニブ150mgを単回経口投与したとき，軽度腎機能障害患者では腎機能正常被験者に比べCmaxは10.4%，AUCinfは12.7%低かった。中等度腎機能障害患者では腎機能正常被験者に比べCmaxは21.7%，AUCinfは

## 4. 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ため用量に留意して，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[重篤な感染症の発現率の上昇が認められている。]

## 5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には，本剤を投与しないこと。[動物実験ではラットで催奇形性，ウサギで胚・胎児致死作用が報告されており，ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき，胚・胎児発生に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ1.2倍及び0.9倍であった。また，ラットで胎児の発達への影響，出生児の生存率，体重への影響及び骨格奇形が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は3.6倍，出生前及び出生後の発生に関する安全域は0.7倍であった<sup>1)</sup>。]

(2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行及び出生児の発育への影響が報告されている<sup>2)3)</sup>。]

## 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

症状：過量投与の場合，本剤に特異的な解毒薬はないので，患者の状態を十分に観察すること。

処置：副作用症状が発現した場合は適切な対症療法と支持療法を行うこと。

## 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。]

## 9. その他の注意

(1) 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり，非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え，免疫抑制に起因する二次的な作用（日和見感染）がみられた。また，その他に消化管への影響（びらん，潰瘍等）もみられた。

(2) ラットのがん原性試験（24カ月間投与）において，良性胸腺腫の発生頻度の上昇が認められた<sup>4)</sup>。

16.9%低かった。重度腎機能障害患者では腎機能正常被験者に比べCmaxは21.7%低く、AUCinfは8.7%高かった<sup>12)</sup>。

腎機能障害の程度がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響<sup>12)</sup>

腎機能障害の程度	幾何平均比 (90%信頼区間) 腎機能障害患者/腎機能正常被験者	
	Cmax	AUCinf
軽度腎機能障害患者 (60mL/min/1.73m <sup>2</sup> =< eGFR < 90mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.896 (0.595, 1.349)	0.873 (0.610, 1.250)
中等度腎機能障害患者 (30mL/min/1.73m <sup>2</sup> =< eGFR < 60mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.783 (0.520, 1.179)	0.831 (0.581, 1.190)
重度腎機能障害患者 (15mL/min/1.73m <sup>2</sup> =< eGFR < 30mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.783 (0.513, 1.197)	1.087 (0.738, 1.602)

7. 肝機能障害患者

軽度（8例）、中等度（8例）の肝機能障害患者及び肝機能正常被験者（8例）にペフィシチニブ150mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べCmaxは3.9%、AUCinfは18.5%高かった。中等度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べCmaxは82.4%、AUCinfは92.3%高かった<sup>13)</sup>。

肝機能障害の程度がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響<sup>13)</sup>

肝機能障害の程度	幾何平均比 (90%信頼区間) 肝機能障害患者/肝機能正常被験者	
	Cmax	AUCinf
軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A, スコア5~6)	1.039 (0.705, 1.531)	1.185 (0.857, 1.638)
中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B, スコア7~9)	1.824 (1.238, 2.686)	1.923 (1.391, 2.658)

8. 相互作用

(1) ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

1) *In vitro*試験

ペフィシチニブはP糖蛋白 (P-gp) の基質である<sup>14)</sup>。

2) 臨床薬物相互作用試験

ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響<sup>15)16)</sup>  
(外国人データ)

併用薬	併用薬投与量	ペフィシチニブ投与量	幾何平均比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			Cmax	AUC
ベラパミル (P-gp阻害)	80 mg 1日3回	150mg 単回	1.3919 (1.2634, 1.5334)	1.2685 (1.2185, 1.3206)
メトトレキサート	15~25 mg 週1回	100mg 1日2回 <sup>注)</sup>	0.9195 (0.7821, 1.0809)	0.9815 (0.9104, 1.0582)

(2) 併用薬の薬物動態に及ぼすペフィシチニブの影響

1) *In vitro*試験

ペフィシチニブはCYP3A及びCYP2C8を阻害する<sup>17)</sup>。また、ペフィシチニブは排出トランスポーターであるBCRP及び取り込みトランスポーターであるOATP1B1及びOCT1を阻害する<sup>18)-20)</sup>。

2) 臨床薬物相互作用試験

併用薬の薬物動態に及ぼすペフィシチニブの影響<sup>6)16)21)-24)</sup>

併用薬	併用薬投与量	ペフィシチニブ投与量	幾何平均比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			Cmax	AUC
ミダゾラム <sup>a)</sup> (CYP3A基質)	3mg 単回	100mg 1日2回 <sup>注)</sup>	1.1332 (1.0595, 1.2121)	1.3698 (1.2837, 1.4616)
ロスバスタチン <sup>a)</sup> (OATP1B1基質)	10mg 単回	150mg 1日1回	1.1484 (1.00741, 1.30922)	1.1826 (1.00386, 1.39313)
メトホルミン (OCT1, MATE1基質)	750mg 単回	150mg 1日1回	0.830 (0.786, 0.876)	0.826 (0.784, 0.870)
メトトレキサート <sup>a)</sup>	15~25mg 週1回	100mg 1日2回 <sup>注)</sup>	0.9226 (0.8301, 1.0254)	1.0251 (0.9287, 1.1315)
ミコフェノール酸 モフェチル <sup>a) b)</sup>	1000mg 単回	100mg 1日2回 <sup>注)</sup>	0.9457 (0.8003, 1.1175)	1.0248 (0.9619, 1.0917)
タクロリムス <sup>a)</sup> (CYP3A基質)	5mg 単回	100mg 1日2回 <sup>注)</sup>	1.5654 (1.4038, 1.7457)	1.6322 (1.5008, 1.7751)

a) : 外国人データ

b) : 活性代謝物であるミコフェノール酸としての薬物動態を評価

9. QT間隔に対する影響

健康成人（56例）を対象に、QT/QTc評価試験を実施した結果、ペフィシチニブ150mg及び450mgを食後単回投与したとき<sup>注)</sup>、プラセボと比較してQTcF間隔の延長は認められなかった一方で、最大で12.0~14.7msecのQTcF間隔の短縮が認められた<sup>25)</sup>（外国人データ）。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはペフィシチニブとして150mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。」である。

【臨床成績】

1. 国際共同第3相試験（国際共同、単剤若しくはDMARD併用、CL-RAJ3試験）

メトトレキサート (MTX) を含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬 (cDMARDs) に対して効果不十分な関節リウマチ患者（目標例数500例 [本剤及びプラセボ群各群100例、参照群200例]）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を日本、韓国及び台湾で実施した。cDMARDs併用下若しくは単剤投与下で、本剤100mg、150mg又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与した。また参照群として、エタネルセプト50mgを非盲検下、1週間隔で皮下投与した。本剤100mg及び150mg群の投与12週後のACR20%改善率（主要評価項目）はプラセボ群に比べて高く、統計学的に有意な差が認められた<sup>26)</sup>。

投与 12 週後の ACR20, 50, 70%改善率 (FAS, LOCF) <sup>26)</sup>

	100mg 群	150mg 群	プラセボ群	エタネルセプト群 (参照群)
全体集団				
ACR20%改善率	57.7 (60/104)	74.5 (76/102)	30.7 (31/101)	83.5 (167/200)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	27.0 [12.9, 41.1]	43.8 [30.5, 57.1]	—	52.8 [41.7, 63.9]
オッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	3.13 [1.76, 5.58]	6.59 [3.56, 12.20]	—	—
p 値 <sup>a),b)</sup>	< 0.001	< 0.001	—	—
ACR50%改善率	30.8 (32/104)	42.2 (43/102)	8.9 (9/101)	52.5 (105/200)
ACR70%改善率	13.5 (14/104)	27.5 (28/102)	1.0 (1/101)	30.5 (61/200)
日本人部分集団				
ACR20%改善率	61.2 (52/85)	74.7 (62/83)	28.9 (24/83)	84.8 (139/164)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	32.3 [16.8, 47.7]	45.8 [31.1, 60.5]	—	55.8 [43.7, 67.9]
オッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	3.89 [2.04, 7.43]	7.26 [3.65, 14.41]	—	—
ACR50%改善率	34.1 (29/85)	43.4 (36/83)	8.4 (7/83)	55.5 (91/164)
ACR70%改善率	14.1 (12/85)	28.9 (24/83)	0 (0/83)	33.5 (55/164)

% (例数)

- a) 地域、過去に使用した生物製剤による治療反応性の有無、cDMARDs 併用の有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル。
- b) 有意水準両側 5%、多重性を考慮するため閉検定手順を用いた。

2. 国内第3相試験 (国内, MTX併用, CL-RAJ4試験)

MTXで効果不十分な関節リウマチ患者 (目標例数510例 [各群170例]) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。MTX併用下で、本剤100mg, 150mg又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与した。主要評価項目は投与12週後のACR20%改善率及び投与28週後の手足のX線スコア (van der Heijde Modified Total Sharp Score ; mTSS) のベースラインからの変化量のco-primary endpointとされた。本剤100mg及び150mg群の投与12週後のACR20%改善率はプラセボ群に比べ高く、統計学的に有意な差が認められた。また、本剤100mg及び150mg群の投与28週後のmTSSのベースラインからの平均変化量はプラセボ群に比べ小さく、統計学的に有意な差が認められた<sup>27)</sup>。

投与 12 週後の ACR20, 50, 70%改善率 (FAS, LOCF) <sup>27)</sup>

	100mg 群	150mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率	58.6 (102/174)	64.4 (112/174)	21.8 (37/170)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	36.9 [26.7, 47.0]	42.6 [32.6, 52.6]	—
p 値 <sup>b)</sup>	< 0.001	< 0.001	—
ACR50%改善率	29.9 (52/174)	46.0 (80/174)	7.6 (13/170)
ACR70%改善率	12.1 (21/174)	23.6 (41/174)	2.4 (4/170)

% (例数)

- a) 二項分布の正規近似 (連続性補正) に基づく。
- b) 有意水準両側 5%、Fisher's exact 検定、多重性を考慮するため、閉検定手順を用いた。

投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量 (FAS, LEP) <sup>27)</sup>

	100mg 群 (164 例)	150mg 群 (164 例)	プラセボ群 (153 例)
mTSS の変化量	1.62 ± 4.23	1.03 ± 2.86	3.37 ± 5.46
中央値 (第一四分位点, 第三四分位点)	0.00 (0.00, 1.50)	0.00 (0.00, 1.00)	1.17 (0.00, 5.50)
p 値 <sup>a)</sup>	< 0.001	< 0.001	—

平均値 ± 標準偏差

- a) 有意水準両側 5%、順位変換したデータに対して投与群を因子、ベースラインの mTSS 値を順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデル。多重性を考慮するため、閉検定手順を用いた (投与 12 週後の ACR20%改善率で 100mg 群及び 150mg 群とプラセボ群との対比較において共に統計学的に有意な差が認められた場合に投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量に関する各比較が閉検定手順で実施されるとした)。

3. 継続投与試験 (国際共同, CL-RAJ2試験)

後期第2相試験又は第3相試験を完了した患者のうち、移行基準を満たした患者を対象として、本剤の長期の安全性及び有効性を非盲検下で検討した。開始用量として、後期第2相試験からの移行者は本剤50mg, 第3相試験からの移行者は本剤100mgを1日1回朝食後に経口投与した。その後、安全性に問題が無く、効果が不十分な患者に対しては本剤150mg 1日1回に増量可とした。また、有害事象が発現した患者では、治験責任医師又は治験分担医師の判断で本剤50mg 1日1回への減量を可能とした。試験期間中のACR20%改善率の推移は、24週時: 82.1%, 48週時: 85.7%, 72週時: 85.4%であった<sup>28)</sup> (データカットオフ: 2018年5月31日)。

4. 臨床試験における重篤な感染症の発現率

第3相試験2試験の併合解析において、報告された100人・年あたりの重篤な感染症の発現率 (95%信頼区間) は、本剤100mgで2.8 (1.4, 5.4), 150mgで3.0 (1.6, 5.6), 本剤合計で2.9 (1.9, 4.6) であった。また、後期第2相試験, 第3相試験2試験及び継続投与試験の4試験の安全性併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率 (95%信頼区間) は、本剤合計で2.5 (1.9, 3.2) であった。

5. 臨床試験における悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率

第3相試験2試験の併合解析において、報告された100人・年あたりの悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率 (95%信頼区間) は、本剤100mgで1.2 (0.5, 3.3), 150mgで0.0, 本剤合計で0.6 (0.2, 1.6) であった。後期第2相試験, 第3相試験2試験及び継続投与試験の4試験の安全性併合解析において、報告された100人・年あたりの悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率 (95%信頼区間) は、本剤合計で0.9 (0.6, 1.3) であった。また、投与期間別の発現状況は下記のとおりであった。

投与期間別の悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率

投与期間	評価例数, 曝露期間	% (例数)	発現率 (/100 人・年) (95%信頼区間)
全体	1052例, 2332.8人・年	1.9% (20)	0.9 (0.6, 1.3)
0~6カ月	1052例, 494.6人・年	0.4% (4)	0.8 (0.3, 2.2)
6~12カ月	918例, 437.3人・年	0.4% (4)	0.9 (0.3, 2.4)
12~18カ月	826例, 388.2人・年	0.5% (4)	1.0 (0.4, 2.7)

投与期間	評価例数, 曝露期間	% (例数)	発現率 (/100人・年) (95%信頼区間)
18~24カ月	724例, 319.4人・年	0.6% (4)	1.3 (0.5, 3.3)
24~36カ月	555例, 384.3人・年	0.4% (2)	0.5 (0.1, 2.1)
36~48カ月	237例, 149.0人・年	0.0% (0)	0.0
48~60カ月	110例, 101.7人・年	1.8% (2)	2.0 (0.5, 7.9)
60カ月~	90例, 58.4人・年	0.0% (0)	0.0

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

JAKファミリーは、免疫・炎症反応及び造血等に関するサイトカインや成長因子の受容体の細胞内領域に会合しており、受容体下流の細胞内シグナル伝達において重要な役割を担っている。ペフィシチニブは、JAKファミリーを阻害し、炎症性サイトカインのシグナル伝達や細胞増殖を抑制する。

#### 2. JAK阻害活性

ペフィシチニブは、*in vitro*キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2の活性を阻害し、そのIC<sub>50</sub>値はそれぞれ、3.92、5.01、0.71及び4.79nmol/Lである<sup>29)30)</sup>。

#### 3. サイトカインシグナル伝達に対する作用

ペフィシチニブは、JAK1及びJAK3が介在するIL-2刺激によるヒト末梢血単核球からのIL-13、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ の産生をそれぞれ、IC<sub>50</sub>値2.43、2.11、0.203及び15.7nmol/Lで抑制する<sup>31)</sup>。また、本薬は、ヒトCD4<sup>+</sup>T細胞及びCD8<sup>+</sup>T細胞において、IL-6のシグナル伝達をそれぞれ、IC<sub>50</sub>値49.6及び33.5nmol/Lで抑制し、IFN- $\alpha$ のシグナル伝達をそれぞれ、IC<sub>50</sub>値23.4及び25.4nmol/Lで抑制する<sup>32)</sup>。

#### 4. 細胞増殖に対する作用

ペフィシチニブは、JAK1及びJAK3が介在するIL-2刺激によるヒト末梢血T細胞の増殖を抑制し、そのIC<sub>50</sub>値は18.2nmol/Lである<sup>33)</sup>。一方で、JAK2のみが介在するエリスロポエチン刺激によるヒト赤白血病細胞株の増殖も抑制するが、そのIC<sub>50</sub>値は248nmol/Lである<sup>34)</sup>。

#### 5. 関節炎モデルに対する作用

ペフィシチニブは、ラット関節炎モデルにおいて、関節腫脹や骨破壊の進行を抑制する<sup>35)36)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

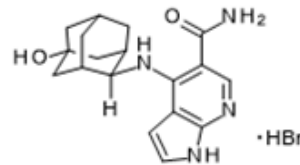
#### 一般名：

ペフィシチニブ臭化水素酸塩 (Peficitinib Hydrobromide)

#### 化学名：

4-{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-Hydroxyadamantan-2-yl]amino}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide monohydrobromide

#### 構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>・HBr

分子量：407.30

性状：ペフィシチニブ臭化水素酸塩は白色～帯黄白色の結晶又は粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

### 【取扱い上の注意】

本品はアルミ袋、及びアルミ袋に封入している乾燥剤により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

### 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### 【包装】

錠50mg：14錠 (7錠×2)

錠100mg：14錠 (7錠×2)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 1. 主要文献

- 社内報告書 (ラット, ウサギ・生殖発生毒性試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (乳汁中への移行・薬物動態試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (ラット・生殖発生毒性試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (ラット・がん原性試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (健康成人・第1相試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (薬物相互作用試験・メトホルミン) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (健康成人・食事の影響試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (ヒト血漿蛋白結合率及び結合蛋白の推定・薬物動態試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (代謝物の同定及び構造推定・薬物動態試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (代謝酵素の同定・薬物動態試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (健康成人・マスバランス試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (腎機能障害患者試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (肝機能障害患者試験) (DIRXXXXX)
- 社内報告書 (P-gpに対する基質性の検討・薬物動態試験) (DIRXXXXX)


- 15) 社内報告書（薬物相互作用試験・ベラパミル）  
（DIRXXXXX）
- 16) 社内報告書（薬物相互作用試験・メトトレキサート）  
（DIRXXXXX）
- 17) 社内報告書（CYP分子種に対する阻害作用・薬物動態試験）  
（DIRXXXXX）
- 18) 社内報告書（BCRPに対する阻害作用の検討・薬物動態試験）  
（DIRXXXXX）
- 19) 社内報告書（OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用の検討・薬物動態試験）  
（DIRXXXXX）
- 20) 社内報告書（OCT1及びOCT2に対する阻害作用の検討・薬物動態試験）  
（DIRXXXXX）
- 21) 社内報告書（薬物相互作用試験・ミダゾラム）  
（DIRXXXXX）
- 22) 社内報告書（薬物相互作用試験・ロスバスタチン）  
（DIRXXXXX）
- 23) 社内報告書（薬物相互作用試験・ミコフェノール酸モフェチル）  
（DIRXXXXX）
- 24) 社内報告書（薬物相互作用試験・タクロリムス）  
（DIRXXXXX）
- 25) 社内報告書（健康成人・QT/QTc評価試験）  
（DIRXXXXX）
- 26) 社内報告書（関節リウマチ患者・第3相試験）  
（DIRXXXXX）
- 27) 社内報告書（関節リウマチ患者・第3相試験）  
（DIRXXXXX）
- 28) 社内報告書（関節リウマチ患者・継続投与試験）  
（DIRXXXXX）
- 29) 社内報告書（薬効薬理試験・JAKキナーゼアッセイ）  
（DIRXXXXX）
- 30) 社内報告書（薬効薬理試験・各種キナーゼアッセイ）  
（DIRXXXXX）
- 31) 社内報告書（薬効薬理試験・サイトカイン産生）  
（DIRXXXXX）
- 32) 社内報告書（薬効薬理試験・サイトカインシグナル伝達）  
（DIRXXXXX）
- 33) 社内報告書（薬効薬理試験・T細胞増殖）  
（DIRXXXXX）
- 34) 社内報告書（薬効薬理試験・赤白血病細胞増殖）  
（DIRXXXXX）
- 35) 社内報告書（薬効薬理試験・ラット関節炎モデル予防的投与）  
（DIRXXXXX）
- 36) 社内報告書（薬効薬理試験・ラット関節炎モデル治療的投与）  
（DIRXXXXX）

## 2. 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報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

 0120-189-371

---

製造販売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

## 1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

#### 1.8.2.1.1 効能・効果（案）

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

#### 1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

関節リウマチ患者を対象としたペフィシチニブ（以下，本剤）の効能・効果（案）については，主に後期第2相試験 [CL-RAJ1]，第3相試験 [CL-RAJ3]，第3相試験 [CL-RAJ4]，継続投与試験 [CL-RAJ2] をもとに設定した。

##### 1.8.2.1.2.1 臨床症状の改善

後期第2相試験 [CL-RAJ1] では，プラセボを対照として，本剤（25，50，100，150 mg）の用量反応性を単剤投与下で検討した。1日1回12週間経口投与したときの有効性の主要評価項目である12週時におけるACR20%改善率は，プラセボ群10.7%，本剤25 mg群23.6%，50 mg群31.6%，100 mg群54.5%，150 mg群65.5%であり，プラセボ群と比べて本剤50 mg群（ $P=0.021$ ），100 mg群（ $P<0.001$ ），150 mg群（ $P<0.001$ ）で有意な改善及び用量反応性が確認された。

第3相試験 [CL-RAJ3] では，DMARDで効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，プラセボを対照として，DMARD併用下，若しくは単剤投与下で本剤（100，150 mg）の有効性を検証した。1日1回12週間経口投与したときの，12週時におけるACR20%改善率は，プラセボ群30.7%，本剤100 mg群57.7%，150 mg群74.5%であり，プラセボ群との比較における本剤投与群（いずれも $P<0.001$ ）での有意な改善が認められた。また，プラセボ群と比較し，本剤では投与4週間からの改善効果が認められ，プラセボ群が本剤投与に切り替わる12週間時点まで同じ傾向であった。

第3相試験 [CL-RAJ4] では，MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，プラセボを対照として，MTX併用下で本剤（100，150 mg）の有効性を検証した。1日1回12週間経口投与したときの，12週時におけるACR20%改善率は，プラセボ群21.8%，本剤100 mg群58.6%，150 mg群64.4%であり，プラセボ群との比較における本剤投与群（いずれも $P<0.001$ ）での有意な改善が認められた。また，投与4週間から改善効果が認められたことは，第3相試験 [CL-RAJ3] と同様であった。



#### 1.8.2.1.2.2 疾患活動性の低下

DAS28-CRP の 12 週時のベースラインからの変化量は、後期第 2 相試験 [CL-RAJ1] では本剤 50 mg 群, 100 mg 群及び 150 mg 群で、第 3 相試験 [CL-RAJ3] 及び第 3 相試験 [CL-RAJ4] では本剤 100 mg 群, 150 mg 群ともに有意な低下が認められた。DAS28-ESR についても同様の結果であった。

また、寛解の達成指標である DAS28-CRP<2.6 を 12 週時点で達成した割合についても、いずれの試験においても本剤 100 mg 群, 150 mg 群では統計学的な有意差が認められ、DAS28-ESR<2.6 を達成した患者の割合についても、第 3 相試験 [CL-RAJ3] では本剤 150 mg 群において、第 3 相試験 [CL-RAJ4] では本剤 100 mg 群, 150 mg 群ともに統計学的有意差が認められた。さらに、関節リウマチ診療ガイドラインが推奨する 6 カ月以内の臨床的寛解を達成した割合については、12 週時点よりも増加し、第 3 相試験 [CL-RAJ4] の 28 週時点では 100 mg 群と 150 mg 群でほぼ同程度の有効性が認められ、第 3 相試験 [CL-RAJ3] では 100 mg 群よりも 150 mg 群で高い有効性が認められた。

#### 1.8.2.1.2.3 関節破壊の進行抑制

関節破壊の進行抑制は、modified Total Sharp Score (mTSS) を用いて評価した。

第 3 相試験 [CL-RAJ4] では、MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、プラセボを対照として、MTX 併用下で本剤 (100 mg, 150 mg) の mTSS の変化量を検証した。1 日 1 回 28 週間経口投与したときの、28 週時におけるベースラインからの mTSS の変化量を比較したところ、プラセボ群 3.37 に対し、本剤 100 mg 群 1.62, 150 mg 群 1.03 であり、本剤投与群はプラセボと比較して有意な進行抑制が認められた。また、mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下の患者の割合は、プラセボ群の 42.5% に対し 100 mg 群では 61.6%, 150 mg 群では 67.1% であり、いずれも統計学的な有意差が認められた。mTSS の 2 つのコンポーネントである骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアについても同様に統計的有意差が認められた。

#### 1.8.2.1.2.4 身体機能障害の改善

RA の機能障害の改善は、健康評価質問票を用いた機能障害指数 (Health Assessment Questionnaire - Disability Index : HAQ-DI) によって評価した。

後期第 2 相試験 [CL-RAJ1], 第 3 相試験 [CL-RAJ3], 第 3 相試験 [CL-RAJ4] のいずれにおいても、本剤 100 mg 群, 150 mg 群において有意な改善が認められた。また、後期第 2 相試験 [CL-RAJ1] における本剤 50 mg 群もプラセボ群と比較して改善の傾向が認められた。

#### 1.8.2.1.2.5 長期投与時の有効性の維持

第 3 相試験 [CL-RAJ3] 及び第 3 相試験 [CL-RAJ4] は、投与期間を 52 週と設定し、長期投与時の有効性及び安全性を検討できるようデザインされた。投与開始時に本剤 100 mg 群及び本剤

150 mg 群に割り付けられた患者における有効性が、治験期間を通じて認められた。また、プラセボから本剤に切り替えた患者では、切り替え後に有効性の改善傾向も認められた。

さらに、後期第2相試験 [CL-RAJ1]、第3相試験 [CL-RAJ3]、第3相試験 [CL-RAJ4] の試験を完了した患者を対象に実施した継続投与試験 [CL-RAJ2] では、本剤を継続投与した際の安全性と有効性を評価した。継続投与時の ACR20%改善率は試験期間中に低下する傾向はみられず、継続投与期間中の効果の持続が確認された（24週時：82.1%，48週時：85.7%，72週時：85.4%，以降最長300週時点まで71.1%以上で推移）（2018年5月31日データカットオフ時点）。

以上の結果により、関節リウマチ患者に対する本剤の有効性が確認されたことから、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を効能・効果（案）として設定した。

#### 1.8.2.1.3 効能・効果（案）に関連する使用上の注意の設定根拠

効能・効果（案）に関連する使用上の注意として、以下を設定した。

##### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

設定根拠：

関節リウマチを適用とする本剤の承認申請にあたり実施した第3相試験 [CL-RAJ3] の対象患者である DMARD で効果不十分な患者、及び第3相試験 [CL-RAJ4] の対象患者である MTX で効果不十分な患者に本剤を投与して有効性及び安全性の検証を行った。これらの患者を対象として本剤を使用するべきと考え、効能・効果（案）に示した「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」をより具体的に説明するために設定した。

## 1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

### 1.8.2.2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

### 1.8.2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

#### 1.8.2.2.2.1 第 3 相試験 [CL-RAJ3] の臨床試験成績

DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、DMARD 併用下、若しくは単剤投与下での本剤（100, 150 mg）について、投与 12 週後の ACR20%改善率を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証した。また、参照群として既存の抗 TNF 製剤であるエタネルセプト群を非盲検で設定した。

有効性の主要評価項目である 12 週時における ACR20%改善率は、プラセボ群 30.7%、本剤 100 mg 群 57.7%、150 mg 群 74.5%であり、プラセボ群と比べて本剤 100 mg 群、150 mg 群で有意な改善が認められた（いずれも  $P < 0.001$ ）。エタネルセプト群の ACR20%改善率は 83.5%であった。副次評価項目の ACR50%改善率はプラセボ群と比べて本剤 100 mg 群、150 mg 群で有意な改善が認められた（いずれも  $P < 0.001$ ）。ACR70%改善率は、プラセボ群において「改善有り」の患者が 1 例に留まったこと等の影響から、100 mg 群とプラセボ群との比較では、事前に設定したロジスティック回帰モデルによってオッズ比を推定することができず、結果として P 値が得られなかったが、数値的には、100 mg 群の方が、プラセボ群に比べて改善の傾向が認められた。一方、本剤 150 mg 群では有意な改善が認められた（ $P < 0.001$ ）。12 週時の DAS28-CRP については、ACR20%改善率同様、有意な改善が認められ、本剤 100 mg 群及び 150 mg 群でプラセボ群と比べて有意な低下が認められた（いずれも  $P < 0.001$ ）。また、DAS28-CRP  $< 2.6$  を達成した患者の頻度は、プラセボ群（5.0%）と比べて本剤 100 mg 群（24.5%、 $P < 0.001$ ）、150 mg 群（34.7%、 $P < 0.001$ ）で有意に高かった。

治験薬投与開始後 12 週までの有害事象の発現割合は、プラセボ群 53.5%、本剤 100 mg 群 56.7%、150 mg 群 53.9%、エタネルセプト群 59.5%であり、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群 28.7%、本剤 100 mg 群 31.7%、150 mg 群 37.3%、エタネルセプト群 37.5%であった。有害事象の程度（NCI-CTCAE）は、多くが Grade 1 又は 2 であった。個別の有害事象では、プラセボ群に比べて本剤投与群において、「鼻咽頭炎」の発現頻度が高い傾向が認められた。重篤な有害事象はプラセボ群 4 例（4.0%）、100 mg 群 3 例（2.9%）、150 mg 群 2 例（2.0%）、エタネルセプト群 4 例（2.0%）に発現したが、投与群間での大きな違いはなかった。

注目すべき有害事象について、重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）はプラセボ群で 0.0、本剤 100 mg 群で 1.1（0.2, 8.1）、150 mg 群で 2.2（0.5, 8.7）、本剤投与群で 2.0（0.8, 4.9）、エタネルセプト群で 2.0（0.8, 5.5）であった。帯状疱疹関連事象の 100 人年あたりの発現率（95%信

頼区間) は、プラセボ群で 0.0, 本剤 100 mg 群で 5.8 (2.4, 13.8), 150 mg 群で 4.4 (1.7, 11.7), 本剤投与群で 5.8 (3.4, 9.8), エタネルセプト群で 2.6 (1.1, 6.2)であった。これらについては、本剤投与群の 100 人年あたりの発現率がプラセボ群よりも高い傾向であったが、明らかな用量依存的な上昇は認められなかった。悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間) は、プラセボ群で 0.0, 本剤 100 mg 群で 2.3 (0.6, 9.1), 150 mg 群で 0.0, 本剤投与群で 1.2 (0.4, 3.8), エタネルセプト群で 0.5 (0.1, 3.6)であり、投与群間での大きな違いはなかった。

臨床検査値では、肝機能検査値 (ALT 及び AST) はプラセボ群に比べて緩やかな上昇の傾向が認められたものの、個別の患者でみると、その多くが正常範囲、若しくは正常を超えて上限の 2 倍以下であった。また、LDL-, HDL-コレステロール, CPK, クレアチニンが上昇する傾向がみられた。一方、プラセボ群と比べて本剤投与群で好中球, リンパ球, 血小板が減少した。これらの変化は、リンパ球を除き、エタネルセプト群でも同じ傾向であった。ヘモグロビンについては、プラセボ群でもっとも減少する一方、本剤投与群及びエタネルセプト群のいずれも上昇が認められた。

以上より、本剤 100 mg 群, 150 mg 群のいずれも良好な忍容性が認められた。また、過去の臨床試験とも一致するプロファイルであった。

#### 1.8.2.2.2.2 第 3 相試験 [CL-RAJ4] の臨床試験成績

MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、MTX を併用時の本剤 (100 mg, 150 mg) について、投与 12 週後の ACR20%改善率及び投与 28 週後の関節破壊抑制効果 (mTSS のベースラインからの変化量) を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証した。

有効性の主要評価項目である 12 週時における ACR20%改善率は、プラセボ群 21.8%, 本剤 100 mg 群 58.6%, 150 mg 群 64.4%であり、プラセボ群と比べて本剤 100 mg 群, 150 mg 群で有意な改善が認められた (いずれも  $P<0.001$ )。また、28 週時における mTSS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群 3.37 に対して本剤 100 mg 群 1.62, 150 mg 群 1.03, ACR20%改善率と同様、プラセボ群と比べて本剤 100 mg 群, 150 mg 群で有意な改善が認められた (いずれも  $P<0.001$ )。また、副次評価項目の ACR50%改善率及び ACR70%改善率はプラセボ群と比べて本剤 100 mg 群, 150 mg 群で有意な改善が認められた (いずれも  $P<0.001$ )。12 週時の DAS28-CRP については、ACR20%改善率同様、本剤 100 mg 群及び 150 mg 群でプラセボ群と比べて有意な低下が認められた (いずれも  $P<0.001$ )。また、DAS28-CRP $<2.6$  を達成した患者の頻度は、プラセボ群 (7.7%) と比べて本剤 100 mg 群 (31.4%,  $P<0.001$ ), 150 mg 群 (35.1%,  $P<0.001$ ) で有意に高く、100 mg 群と 150 mg 群でほぼ同程度であった。また、52 週時における mTSS のベースラインからの平均変化量については、28 週時と同様の傾向であり、プラセボ群 (6.27) と比べて本剤 100 mg 群 (2.12), 150 mg 群 (1.54) で有意な改善が認められた (いずれも  $P<0.001$ )。28 週時の mTSS のベースラインからの変化量の 75%分位点は 100 mg 群 1.50, 150 mg 群 1.00, 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下の患者の割合は、プラセボ群の 42.5%に対し 100 mg 群では 61.6%, 150 mg 群では 67.1%であり、いずれも統計学的な有意差が認められた。

サブグループ解析の結果、ベースライン時の mTSS が中央値以下の集団では mTSS のベースラインからの平均変化量がプラセボ群 2.18, 本剤 100 mg 群 1.25, 150 mg 群 1.04 であり, 中央値を超える集団ではプラセボ群 4.29, 本剤 100 mg 群 2.01, 150 mg 群 1.02 であった。また, 関節リウマチの罹病期間が 5 年以上の集団では mTSS のベースラインからの平均変化量がプラセボ群 2.20, 本剤 100 mg 群 0.94, 150 mg 群 0.39 であったのに対し, 5 年未満の集団ではプラセボ群 4.21, 本剤 100 mg 群 2.05, 150 mg 群 1.43 であった。罹病期間やベースライン時の mTSS は関節破壊の進行との関連が認められている因子であり [Atsumi et al, 2015], 関節破壊の進行リスクが高いと考えられる集団においては, 100 mg 投与と比べ 150 mg 投与の方がより高い関節破壊の進行抑制効果が認められた。この傾向は, ベースライン時の CRP や疾患活動性の指標であるベースライン時の DAS28-ESR や DAS28-CRP 等によるサブグループ解析結果でも認められ, ベースライン時の CRP が 1.0 未満の集団では, mTSS のベースラインからの変化量はプラセボ群 1.63, 本剤 100 mg 群 0.38, 150 mg 群 0.08 に対し, 1.0 以上の集団ではプラセボ群 3.74, 本剤 100 mg 群 2.04, 150 mg 群 1.32 であった。

治験薬投与開始後 12 週までの有害事象の発現割合は, プラセボ群 49.4%, 本剤 100 mg 群 51.1%, 150 mg 群 59.8% であり, 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は, プラセボ群 27.6%, 本剤 100 mg 群 32.8%, 150 mg 群 46.0% であった。有害事象の程度 (NCI-CTCAE) は, 多くが Grade 1 又は 2 であった。個別の有害事象では, プラセボ群に比べて本剤投与群において, 「鼻咽頭炎」の発現頻度が高い傾向が認められた。重篤な有害事象はプラセボ群 4 例 (2.4%), 本剤 100 mg 群 5 例 (2.9%), 150 mg 群 3 例 (1.7%) に発現したが, 投与群間での大きな違いはなかった。

注目すべき有害事象について, 重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間) は, プラセボ群で 0.0, 本剤 100 mg 群で 3.8 (1.7, 8.4), 150 mg 群で 3.7 (1.7, 8.3), 本剤投与群で 3.4 (2.0, 5.8) であった。帯状疱疹関連事象の 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間) は, プラセボ群で 3.2 (0.8, 12.8), 本剤 100 mg 群で 8.3 (4.8, 14.3), 150 mg 群で 3.8 (1.7, 8.4), 本剤投与群で 5.7 (3.8, 8.6) であった。これらについては, 本剤投与群の 100 人年あたりの発現率がプラセボ群よりも高い傾向であったが, 明らかな用量依存的な上昇は認められなかった。悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間) は, プラセボ群で 1.6 (0.2, 11.3), 本剤 100 mg 群で 0.6 (0.1, 4.4), 150 mg 群で 0.0, 本剤投与群で 0.2 (0.0, 1.7) であり, 投与群間での大きな違いはなかった。

臨床検査値では, 肝機能検査値 (ALT 及び AST) はプラセボ群に比べて緩やかな上昇の傾向が認められたものの, 個別の患者でみると, その多くが正常範囲, 若しくは正常を超えて上限の 2 倍以下であった。また, LDL-, HDL-コレステロール, CPK, クレアチニンが上昇する傾向がみられた。一方, プラセボ群と比べて本剤投与群で好中球, リンパ球, 血小板が減少した。ヘモグロビンについては, プラセボ群で最も減少する一方, 本剤投与群では上昇が認められた。

以上より, 本剤 100 mg 群, 150 mg 群のいずれも良好な忍容性が認められた。また, 過去の臨床試験とも一致するプロファイルであった。

### 1.8.2.2.2.3 継続投与試験 [CL-RAJ2] の臨床試験成績

後期第2相試験 [CL-RAJ1]、第3相試験 [CL-RAJ3] 及び第3相試験 [CL-RAJ4] を完了した患者のうち、移行基準を満たした患者を対象として、本剤の長期の安全性及び有効性を非盲検下で検討した。選択基準を全て満たし、除外基準に抵触しない患者について、開始用量として本剤 100 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。その後、安全性に問題が無く、効果が不十分な患者に対しては本剤 150 mg 1 日 1 回に増量可とした。また、Grade2 以上の有害事象が発現した場合を参考に、治験責任医師又は治験分担医師の判断で本剤 50 mg 1 日 1 回への減量を可能とした。なお、後期第2相試験 [CL-RAJ1] からの移行者の開始用量は本剤 50 mg であり、この用量を継続中の患者については、安全性の観点から増量が適切ではなく、本剤 50 mg 1 日 1 回の継続投与が RA 治療上のメリットがあると治験責任医師又は治験分担医師に判断された場合は本剤 50 mg 1 日 1 回を継続可とした。なお、本試験は本剤承認時点で終了とするため、治験薬投与期間は各患者によって異なる。

本申請にあたって、2017年6月30日にデータカットオフしたデータをもとに本申請を行い、その後継続投与試験 [CL-RAJ2] の試験成績の更新に伴い、2018年5月31日にデータカットオフを再度行い、その時点までに得られた有効性及び安全性にて再評価した。本剤の平均投与期間は 22.70 カ月で、最大投与期間は 70.7 カ月であった。ACR20%改善率は本剤投与開始後、経時的に上昇し、その後一定に推移した。ACR20%改善率は試験期間中に低下する傾向はみられず、継続投与期間中の効果の持続が確認された（24 週時：82.1%、48 週時：85.7%、72 週時：85.4%）。また、DAS28-CRP は経時的に減少する傾向が認められた。本試験に移行する前に参加していた試験別の ACR20%改善率、及び本試験における本剤の最大投与量別の ACR20%改善率においても、効果の持続に大きな違いはなかった。さらに、低疾患活動性（DAS-CRP<3.2）を示した患者の割合は、試験を通じて維持される傾向が認められた。

本試験では、患者全体 843 例のうち増量を 1 回行った患者が 285 例（33.8%）、2 回行った患者が 63 例（7.5%）、3 回以上行った患者が 6 例（0.7%）であり、本剤の増量を行わなかった患者が 489 例と最も多かった（後期第2相試験 [CL-RAJ1] からの移行者；19.4%、第3相試験 [CL-RAJ3] からの移行者；69.3%、第3相試験 [CL-RAJ4] からの移行者；70.5%、合計 58.0%）。一方、本試験中に 1 回減量した患者は 38 例（4.5%）、2 回減量した患者は 3 例（0.4%）であった。また、50 mg への減量を 1 回以上行った 40 例のうち、32 例はデータカットオフ時点で投与を継続していた。第3相試験 [CL-RAJ3] から移行した被験者の 69.3%、第3相試験 [CL-RAJ4] から移行した被験者の 70.5%の被験者がカットオフ時点まで一度も 150 mg に増量することなく本剤 100 mg の投与が継続されていた。また、後期第2相試験 [CL-RAJ1] から継続投与試験 [CL-RAJ2] へ移行した患者のうち、一度も増量することなく本剤 50 mg 1 日 1 回の投与を継続している患者では、ACR20%改善率が継続投与試験 [CL-RAJ2] 移行後 12 週時点以降はおおむね 70%～90%程度で維持されていることが確認された。

有害事象全体の発現割合は、本剤投与群で 89.8%であり、個別の有害事象では、「鼻咽頭炎」の発現頻度が最も高く、この傾向は第3相試験 [CL-RAJ3] 及び第3相試験 [CL-RAJ4] と同様で

あった。その他、本試験で得られた安全性プロファイルは他の臨床試験成績と比べて大きな違いは認められなかった。また、データの追加に伴い、新たな安全性シグナルは認められなかった。

以上のことから、本申請に用いたデータとその後のデータの追加に伴う有効性、安全性の成績に大きな傾向の違いは認められなかった。

### 1.8.2.2.3 用法・用量（案）に関する結論

本剤 100 mg 1 日 1 回、150 mg 1 日 1 回のいずれの投与群においても主要評価項目である ACR20% 改善率をはじめ、その他の臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する副次評価項目について、プラセボ群と比較し有意な改善効果が認められた。寛解の指標である DAS28-CRP<2.6, DAS28-ESR<2.6 を達成した割合や、ACR/EULAR remission を達成した割合、SDAI<=3.3 を達成した割合について、第 3 相試験 [CL-RAJ4] では、治療開始後から継続的に増加し、28 週時点では本剤 100 mg 群と 150 mg 群ではほぼ同等の寛解率が認められ、また、第 3 相試験 [CL-RAJ3] においても似た傾向が認められた。2.5.4 で示したプラセボ群との ACR20%改善率の差の比較から、本剤は臨床症状の改善に関してすでに市販されている JAK 阻害剤又は生物学的製剤と本剤は同程度の有効性を有すると考えられたが、DAS28-ESR や SDAI 等の寛解の指標に関しても本剤の 100 mg 群と 150 mg 群は既承認の JAK 阻害剤等と同程度の有効性を有すると考えられた [Tanaka et al, 2017; Taylor et al, 2017; van der Heijde et al, 2013]。また、継続投与試験 [CL-RAJ2] では、第 3 相試験 [CL-RAJ3] から移行した被験者の 69.3%、第 3 相試験 [CL-RAJ4] から移行した被験者の 70.5%の被験者がカットオフ時点まで一度も 150 mg に増量することなく 100 mg 投与を継続しており、それらの患者集団における ACR20%改善率は高く維持され効果の減弱は認められなかった。これらの結果から、本剤 100 mg の投与で十分な臨床症状の改善効果が得られる患者が多く存在することが示唆された。日米欧いずれのガイドラインにおいても、治療目標は臨床的寛解であり、少なくとも 6 カ月でこれ達成することを目指し、3 カ月で改善を認めない場合は治療方針を見直すことを推奨していることを踏まえると、本剤 100 mg、150 mg による 12 週の ACR20 改善効果、28 週の寛解の指標の達成率、及び 52 週と継続投与試験の ACR20 改善率の維持率から、100 mg、150 mg いずれの投与でも十分な臨床症状の改善効果を得られることが示唆された。

関節破壊の進行抑制の観点からは、第 3 相試験 [CL-RAJ4] における mTSS のベースラインからの平均変化量においても 100 mg 群と 150 mg 群のいずれもプラセボ群と比較し有効性が認められた。また、28 週時の mTSS のベースラインからの変化量の中央値は 100 mg 投与群、150 mg 投与群のいずれも 0.00 であり、mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下の患者の割合はプラセボ群の 42.5%に対し 100 mg 群では 61.6%、150 mg 群では 67.1%であったことから、多くの患者において、100 mg 投与、150 mg 投与のいずれにおいても十分な関節破壊の進行抑制効果が得られることが示唆された。

以上より、本剤 100 mg 若しくは 150 mg の投与により、十分な臨床症状の改善や低疾患活動性の達成、関節破壊の進行抑制効果が得られると考えられた。ただし、大部分の有効性評価項目において 100 mg 群よりも 150 mg 群でより高い有効性を認めたことから、より早期に臨床的寛解を

目指す近年の関節リウマチの治療の方針も踏まえると、有効性の観点からは、より多くの患者により高い有効性が期待できる 150 mg を通常用量とすべきと考えられた。また、ベースライン時の CRP が 1.0 mg/dL 未満等の比較的疾患活動性が低い集団では、ペフィシチニブ 100 mg 群と 150 mg 群の有効性の差は大きくない一方、ベースライン時の CRP が 1.0 mg/dL 以上、RA 罹病期間 5 年未満、ベースライン時の mTSS が中央値を超えるような疾患活動性の高い集団では、150 mg の投与により、より高い関節破壊の進行抑制効果が認められたことから、疾患活動性が高く関節の構造的損傷の進行が速いと考えられる患者においては 150 mg の投与が特に推奨されると考えられた。

安全性の観点からは、本剤 100 mg 群と本剤 150 mg 群の安全性プロファイルには大きな違いは認められなかった。しかしながら、65 歳以上の高齢者では重篤感染症の発現率が上昇することが認められており、本剤を慎重に投与する必要がある。また、本剤は JAK 阻害作用を有することから、造血系へ影響を及ぼす可能性があり、一部の臨床検査項目では用量依存的な変動が認められている。TNF 阻害剤使用ガイドラインでは、投与に際し、感染症のリスク因子（年齢やステロイド薬の併用等 [日本リウマチ学会, 2017]）の存在や全身状態について十分に評価した上で投与するように記載されていること等も踏まえると、年齢や感染症リスク等安全性上のリスク因子を有する場合等には、100 mg も治療選択肢になりうると考えられた。

これらを踏まえ、本剤 150 mg 1 日 1 回の投与を通常とし、安全性上のリスク因子の有無等の安全性の観点を考慮し、患者の状態に応じて本剤 100 mg 1 日 1 回を選択することが適切と考えられた。

日本リウマチ学会の各種薬剤のガイドラインによれば、MTX の用量調整をはじめ、使用される DMARD の種類や組み合わせ、用量や増減方法に関しては、RA の重症度や予後予測因子、治療歴、併存疾患、併用薬剤、治療目標及びリスク因子などの患者の状況に基づき、医師と患者の協力により個々に決めることとされている [日本リウマチ学会, 2014]。本剤は、こうした日本の治療環境に合わせて、150 mg 1 日 1 回を通常とし、患者の状態に応じて 100 mg 1 日 1 回での治療の選択を可能とした。

以上を踏まえ、用法・用量（案）は、「通常、成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。」と設定した。

#### 1.8.2.2.4 用法・用量（案）に関連する使用上の注意の設定根拠

用法・用量（案）に関連する使用上の注意として、以下を設定した。



## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 中等度の肝機能障害を有する患者に投与する場合には、血中濃度が高くなり、副作用が強くなるおそれがある。これらの患者に投与する場合は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤投与の必要性を慎重に検討した上で、本剤 50mg 1 日 1 回投与とすること。なお、十分な治療反応が得られない場合は、本剤の投与継続の必要性を検討すること。（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- (2) 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と TNF 阻害剤、IL-6 阻害剤、T 細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、これらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

## 設定根拠：

- (1) 肝機能障害患者試験 [CL-PK10] において、軽度（8 例）、中等度（8 例）の肝機能障害患者及び肝機能正常被験者（8 例）に本剤 150 mg を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べ  $C_{max}$  は 3.9%、 $AUC_{inf}$  は 18.5% 高かった。中等度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べ  $C_{max}$  は 82.4%、 $AUC_{inf}$  は 92.3% 高かった。これらの結果を踏まえ、中等度肝機能障害患者については本剤 50 mg 1 日 1 回を慎重に投与する必要があることから設定した。
- (2) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤との併用投与による感染症の発現や増悪のおそれが考えられることから設定した。

### 1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成 29 年 6 月 8 日付薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」、同日付薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」、既承認の関節リウマチ治療薬の添付文書、アステラス製薬株式会社の Company Core Data Sheet (CCDS)、並びに本剤の医薬品リスク管理計画書（案）を参考として設定した。

#### 【警 告】

- (1) 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現若しくは悪化等が報告され、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (2) 感染症
  - 1) 重篤な感染症  
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
  - 2) 結核  
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核があらわれる可能性がある。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。また、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれる可能性がある。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (3) 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

設定根拠：

- (1) 臨床試験において、肺炎、敗血症、ウイルス感染等の本項に示す重篤な感染症や、悪性腫瘍の発現が報告されていること、また、これらの副作用は致死的な経過をたどることがあるため、緊急時の適切な対応がとれるよう設定した。

- (2) 臨床試験において感染症による死亡例は報告されていないが、敗血症、肺炎、真菌感染症を含む致命的な転帰に至る可能性のある感染症等が報告されていることから、注意喚起のために設定した。また、結核については、活動性の結核の既往を有する、若しくは合併する患者を除外したため、臨床試験での発現は認められていないが、類薬での発現状況を踏まえ、本剤投与後の発現の可能性が否定できないこと、また本剤投与により結核の既感染者では症状が顕在化及び悪化する恐れがあり、十分なスクリーニング検査を行う必要性について考慮すべきであることから設定した。
- (3) 効能・効果（案）として設定した「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の設定に基づき、本剤による治療は、少なくとも1剤の抗リウマチ薬を使用するなど、他の治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定した。

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- (1) 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」、  
「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕
- (2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (3) 重度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の  
項参照）〕
- (4) 好中球数が  $500/\text{mm}^3$  未満の患者（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (5) リンパ球数が  $500/\text{mm}^3$  未満の患者（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (6) ヘモグロビン値が  $8 \text{ g/dL}$  未満の患者（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参  
照）
- (7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔動物実験において催奇形性が報告されている。  
（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）〕

設定根拠：

- (1) 本剤投与による重篤な感染症が報告されている。本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼし、本剤との併用投与による感染症の発現や増悪のおそれがあることから設定した。
- (2) 本剤投与による活動性結核の報告はないが、本剤投与により患者の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- (3) 重度の肝機能障害を有する患者に本剤の投与経験はないこと、また肝機能障害患者試験 [CL-PK10] において、中等度肝機能障害患者における血中の曝露量が増加するとの結果が得られており、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。
- (4) 好中球数が  $500/\text{mm}^3$  未満の患者に対する本剤の投与経験はなく、本剤投与によって好中球減少が更に悪化するおそれがあることから設定した。

- (5) リンパ球数が  $500/\text{mm}^3$  未満の患者に対する本剤の投与経験はなく、本剤投与によってリンパ球減少が更に悪化するおそれがあることから設定した。
- (6) ヘモグロビン値が  $8 \text{ g/dL}$  未満の患者に対する本剤の投与経験はないことから、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。
- (7) 本剤の成分に対して過敏症のある場合は、患者に対してアレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらすおそれがあるため、薬物療法の一般原則として設定した。
- (8) 非臨床試験で催奇形性が認められていることから設定した。

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与えるおそれがあるので、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を発現するリスクが増加する。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 腸管憩室のある患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕
- (6) 好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少のある患者〔好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (7) 軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）〕
- (8) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕
- (9) 先天性 QT 短縮症候群の患者〔QT 間隔が短縮するおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）〕

## 設定根拠：

- (1) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすため、感染症の発現や増悪のおそれがあることから設定した。
- (2) 本剤投与による活動性結核の報告はないが、本剤投与により結核を活動化させるおそれがあり、注意が必要であることから設定した。
- (3) 本剤の免疫反応を減弱する作用により、感染症の発現リスクが高まることから設定した。
- (4) 本剤の臨床試験で、65 歳以上の高齢者では重篤な感染症の発現率が高く、注意が必要であることから設定した。
- (5) 国内で実施された臨床試験において消化管穿孔の発現が報告されており、消化管穿孔のリスク因子である腸管憩室を有する患者においては注意が必要であることから設定した。
- (6) 本剤の臨床試験においてこれらの有害事象の発現が報告されており、好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少のある患者では注意が必要であることから設定した。
- (7) 肝機能障害患者試験〔CL-PK10〕において、中等度肝機能障害患者における血中の曝露量が増加するとの結果が得られており、軽度肝機能障害患者においても副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。
- (8) 間質性肺炎の既往歴は間質性肺炎の危険因子であること、また、本剤の臨床試験において、まれではあるが、間質性肺炎の発現が報告されており、注意が必要であることから設定した。

- (9) 海外 TQT 試験 [CL-QT01], 第 3 相試験 [CL-RAJ3], 第 3 相試験 [CL-RAJ4] において, QT 間隔が短縮する傾向が認められたことから, 先天性 QT 短縮症候群患者において, さらなる QT 間隔の短縮を避けるために設定した。

## 2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリー（JAK1/JAK2/JAK3/TYK2）を阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがある。

(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) インターフェロン- $\gamma$  遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

(3) 本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤や JAK 阻害剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。

(4) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、重篤な帯状疱疹や播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。（「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照）

（次頁へ続く）

## 2. 重要な基本的注意（続き）

- (5) 本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。（「臨床成績」の項参照）
- (6) 本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が  $500/\text{mm}^3$  未満の場合は本剤の投与を開始しないこと。好中球数が低い患者（ $1000/\text{mm}^3$  未満）については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。本剤投与開始後、好中球数が継続して  $500\sim 1000/\text{mm}^3$  である場合は、好中球数が  $1000/\text{mm}^3$  を超えるまで本剤の投与を中断すること。本剤投与により好中球減少があらわれることがある。（「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照）
- (7) 本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認すること。リンパ球数が  $500/\text{mm}^3$  未満の場合は本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、リンパ球数が  $500/\text{mm}^3$  未満になった場合には、 $500/\text{mm}^3$  以上となるまで本剤の投与を中止すること。本剤投与によりリンパ球減少があらわれることがある。（「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照）
- (8) 本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が  $8\text{ g/dL}$  未満の場合は本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、ヘモグロビン値が  $8\text{ g/dL}$  未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中止すること。本剤投与によりヘモグロビン減少があらわれることがある。（「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照）
- (9) 本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。
- (10) トランスアミナーゼ上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。肝機能障害があらわれることがある。また、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。メトトレキサート併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められている。（「重大な副作用」の項参照）
- (11) 先天性 QT 短縮症候群の患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与により QT 間隔が短縮するおそれがある。
- (12) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- (13) 妊娠可能な女性に投与する場合には、投与中及び投与終了後少なくとも 1 月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 設定根拠：

- (1) 本剤が免疫抑制作用を有することで宿主免疫能に影響を与える可能性があること、また臨床試験で感染症の発現が報告されていることから設定した。



- (2) 本剤の投与を開始する前に、適切なスクリーニングを行い活動性結核の患者に本剤の投与を避けること、また、陳旧性結核や結核菌感染判定により陽性と判定された患者等に対して抗結核薬の投与を検討すべきことから設定した。
- (3) 臨床試験において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていること、また他のリウマチ治療薬においても同様の報告があることから設定した。
- (4) 臨床試験において、ヘルペスウイルスをはじめとするウイルスの再活性化が報告されている。特にヘルペスウイルスについては、重篤な帯状疱疹や播種性帯状疱疹も報告されていることから、注意喚起が必要であると判断し設定した。
- (5) 臨床試験において、悪性腫瘍が報告されている。悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではないが、投与に際して注意喚起が必要であると判断し設定した。
- (6) 本剤投与により好中球減少があらわれるおそれがあることから、本剤投与前及び投与開始後定期的に好中球数を確認し、好中球減少が認められた際には適切な処置を考慮すべきことから設定した。
- (7) 本剤投与によりリンパ球減少があらわれるおそれがあることから、本剤投与前及び投与開始後定期的にリンパ球数を確認し、リンパ球減少が認められた際には適切な処置を考慮すべきことから設定した。
- (8) 臨床試験においてヘモグロビン減少が報告されていることから、本剤投与前及び投与開始後定期的にヘモグロビン値を確認し、ヘモグロビン減少が認められた際には適切な処置を考慮すべきことから設定した。
- (9) 臨床試験においてLDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等が報告されており、患者の状態に応じて脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すべきことから設定した。
- (10) 本剤投与によりAST及びALTを含むトランスアミナーゼ上昇が報告されており、異常が生じた際に適切な処置を考慮すべきことから設定した。
- (11) 海外TQT試験[CL-QT01]、第3相試験[CL-RAJ3]、第3相試験[CL-RAJ4]において、QT間隔が短縮する傾向が認められたことから、先天性QT短縮症候群患者において、さらなるQT間隔の短縮を避けるために設定した。
- (12) 本剤は免疫抑制作用を有しており、生ワクチンの投与により感染症を発現するおそれがあることから設定した。なお、臨床試験において患者に生ワクチンを投与した経験はない。
- (13) 動物実験においてラットで催奇形性、またウサギで胚・胎児致死作用、ラットで胎児の発達への影響、出生児の生存率及び体重への影響が報告されていることから、妊娠の可能性のある女性は本剤の投与を避けるべきことから設定した。

### 3. 副作用

後期第2相試験，第3相臨床試験2試験及び継続投与試験の4試験の安全性併合解析において，本剤が投与された患者1052例中810例（77.0%）において副作用が認められた。主な副作用は，上咽頭炎296例（28.1%），帯状疱疹136例（12.9%），血中CK増加98例（9.3%）等であった。

（承認時）

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **感染症**：帯状疱疹（12.9%），肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（4.7%），敗血症（0.2%）等の重篤な感染症があらわれることがある。
- 2) **好中球減少症**（0.5%），**リンパ球減少症**（5.9%），**ヘモグロビン減少**（2.7%）：本剤投与開始前及び投与中は，定期的に血液検査を行うこと。
- 3) **消化管穿孔**（0.3%）：異常が認められた場合には投与を中止するとともに，腹部レントゲン，CT等の検査を実施するなど十分に観察し，適切な処置を行うこと。
- 4) **肝機能障害，黄疸**：AST（0.6%），ALT（0.8%）の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸（5.0%）があらわれることがある。
- 5) **間質性肺炎**（0.3%）：発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部レントゲン検査，胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（ $\beta$ -D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること。

（次頁へ続く）

3. 副作用（続き）			
(2) その他の副作用			
	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	咽頭炎，上咽頭炎，上気道感染，気管支炎，インフルエンザ，膀胱炎	扁桃炎，副鼻腔炎，胃腸炎，結膜炎，中耳炎，足部白癬，歯周炎，歯肉炎，口腔ヘルペス，単純ヘルペス，尿路感染	
神経系障害		頭痛	
血管障害		高血圧	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		上気道の炎症，咳嗽，口腔咽頭痛，喘息	
胃腸障害		悪心，嘔吐，口内炎，齧歯，下痢，便秘，胃炎，胃食道逆流性疾患，上腹部痛，腹部不快感	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹，発疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮，背部痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱，倦怠感	
臨床検査	血中 CK 増加，脂質増加	白血球数減少，肝機能検査値上昇，血中 $\beta$ -D グルカン増加，血中コレステロール増加	AST 増加，ALT 増加， $\gamma$ -GTP 増加，B 型肝炎 DNA 増加

設定根拠：

(1) 重大な副作用

本剤の臨床試験において発現が認められた副作用のうち，重要と考えられる事象について，類薬の記載も参考に記載した。なお，副作用の発現割合は，第 2/3 相試験併合で認められた副作用を基に，以下の定義を用いて算出した。

1) 感染症：

带状疱疹は，带状疱疹（PT），眼带状疱疹（PT），皮膚播種性带状疱疹（PT），神経合併症を伴う带状疱疹感染（PT），耳带状疱疹（PT），播種性带状疱疹（PT）と定義してグループ化した発現割合を記載した。肺炎は，感染症及び寄生虫症（SOC）に含まれる「肺炎」の用語を含む PT と定義してグループ化した発現割合を記載した。敗血症は「敗血症」の用語を含む PT と定義してグループ化した発現割合を記載した。

2) 好中球減少症（0.5%），リンパ球減少症（5.9%），ヘモグロビン減少（2.7%）：

それぞれ、以下のように定義してグループ化した発現割合を記載した。好中球減少症は、好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）と定義した。リンパ球減少症はリンパ球減少症（PT）及びリンパ球数減少（PT）と定義した。ヘモグロビン減少は、貧血（PT）、鉄欠乏性貧血（PT）、及びヘモグロビン減少（PT）と定義した。

3) 消化管穿孔（0.3%）：

「穿孔」の用語を含むPTと定義してグループ化した発現割合を記載した。

4) 肝機能障害、黄疸：

肝機能障害、黄疸は、肝機能異常（PT）、肝損傷（PT）、薬物性肝障害（PT）、肝障害（PT）と定義してグループ化した発現割合を記載した。AST、ALTの上昇はそれぞれアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（PT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）の発現割合を記載した。

5) 間質性肺炎（0.3%）：

間質性肺炎患（PT）の発現割合を記載した。

(2) その他の副作用

第2/3相試験併合の解析データを基に、以下の手順で検討し、該当する副作用を記載した。なお、「重大な副作用」の項ですでに記載、あるいはグループ化したPTは本項では記載しない方針とした。

- 1) 発現頻度が1%以上の副作用は、該当するものを全て抽出した。ただし、この内、関節リウマチ（PT）については、原疾患の影響が否定できないことから除外することとした。
- 2) 本剤の医薬品リスク管理計画書（案）に基づき、重要な特定されたリスク（好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、消化管穿孔、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害）に関連した、臨床検査（SOC）の副作用を抽出した。
- 3) 1)及び2)で抽出した副作用のうち、類似の副作用については、以下のとおりグループ化し、合算した発現割合として記載することとした。

- 脂質増加：

- 脂質異常症（PT）、高脂血症（PT）、高コレステロール血症（PT）

- 肝機能検査値上昇：

- 肝機能検査値上昇（PT）、肝機能検査異常（PT）、肝酵素上昇（PT）

- 胃炎：

- 胃炎（PT）、慢性胃炎（PT）

#### 4. 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ので用量に留意して、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[重篤な感染症の発現率の上昇が認められている。]

設定根拠：

臨床試験において、高齢者（65歳以上）では重篤な感染症の発現率の上昇が認められているため、副作用が認められた場合には適切な対応をとる必要があることから設定した。

#### 5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[動物実験ではラットで催奇形性，ウサギで胚・胎児致死作用が報告されており，ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき，胚・胎児発生に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ1.2倍及び0.9倍であった。また，ラットで胎児の発達への影響，出生児の生存率，体重への影響及び骨格奇形が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は3.6倍，出生前及び出生後の発生に関する安全域は0.7倍であった<sup>1)</sup>。]
- (2) **授乳婦**：本剤投与中は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行及び出生児の発育への影響が報告されている<sup>2)3)</sup>。]

設定根拠：

- (1) 動物実験においてラットで催奇形性，またウサギで胚・胎児致死作用，ラットで胎児の発達への影響，出生児の生存率及び体重への影響が報告されており，妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与を避けるべきことから設定した。
- (2) ラットで乳汁中への移行及び出生児の発育への影響が報告されており，本剤を投与中は授乳を避けさせる必要があることから設定した。

#### 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。）

設定根拠：

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対して本剤を投与した経験はないことから設定した。

**7. 過量投与**

**症状：**過量投与の場合、本剤に特異的な解毒薬はないので、患者の状態を十分に観察すること。

**処置：**副作用症状が発現した場合は適切な対症療法と支持療法を行うこと。

設定根拠：

過量投与に対する一般的な注意喚起を行うために設定した。

**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。]

設定根拠：

平成8年3月27日付日薬連発第240号に従い設定した。

**9. その他の注意**

- (1) 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（日和見感染）がみられた。また、その他に消化管への影響（びらん、潰瘍等）もみられた。
- (2) ラットのがん原性試験（24カ月間投与）において、良性胸腺腫の発生頻度の上昇が認められた<sup>4)</sup>。

設定根拠：

本剤の非臨床試験結果に基づき記載した。

#### 1.8.4 参考文献

Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-9.

日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. メディカルレビュー社. 2014.

日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン. 2017.

Tanaka Y, Atsumi T, Amano K, Harigai M, Ishii T, Kawaguchi O, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. *Mod Rheumatol*. 2017;DOI: 10.1080/14397595.2017.1392057.

Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Morales LDC, Gonzaga JR, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:652-62.

van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate: Twelve-Month Data From a Twenty-Four-Month Phase III Randomized Radiographic Study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:559-70.

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

平成 29 年 2 月 24 日付薬生薬審発 0224 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により通知された。本通知を添付する。

JAN :

(日本名) ペフィシチニブ臭化水素酸塩

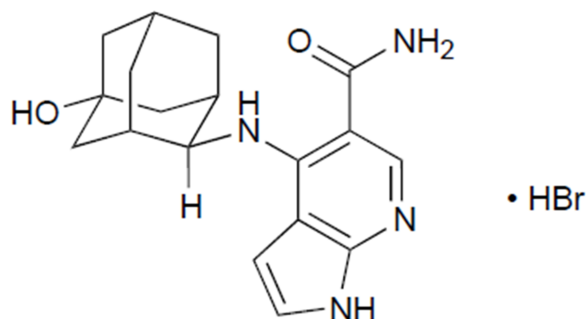
(英 名) Peficitinib Hydrobromide

化学名 :

(日本名) 4-{{[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]アミノ}-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-カルボキサミド 一臭化水素酸塩

(英 名) 4-{{[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-Hydroxyadamantan-2-yl]amino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide monohydrobromide

図 1.9- 1 構造式



### 1.9.2 INN

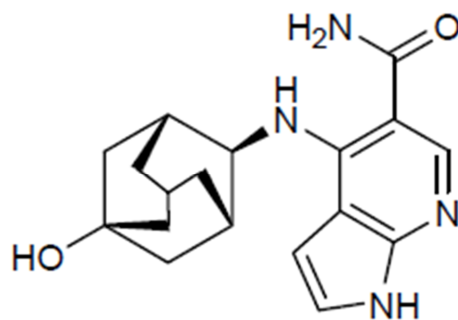
peficitinib が推奨国際一般名 (r-INN) として WHO Drug Information 誌 2015 年 29 巻 1 号, Recommended INN: List 73 により通知された。本リストを添付する。

r-INN : peficitinib

化学名 : 4-{{[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hydroxyadamantan-2-yl]amino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide



図 1.9-2 構造式



薬生薬審発0224第1号  
平成29年2月24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

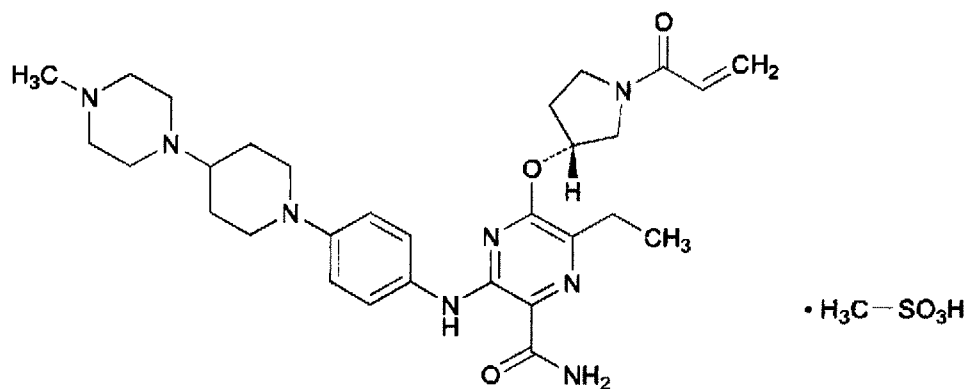
(別表1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(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1)

登録番号 28-4-A1

JAN (日本名) : ナコチニブメシル酸塩

JAN (英名) : Naquotinib Mesilate



C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> • CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

6-エチル-3-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}-5-{[(3R)-1-(プロパ-2-エノイル)ピロリジン-3-イル]オキシ}ピラジン-2-カルボキサミド 一メタンスルホン酸塩

6-Ethyl-3-{4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}-5-{[(3R)-1-(prop-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl]oxy}pyrazine-2-carboxamide monomethanesulfonate

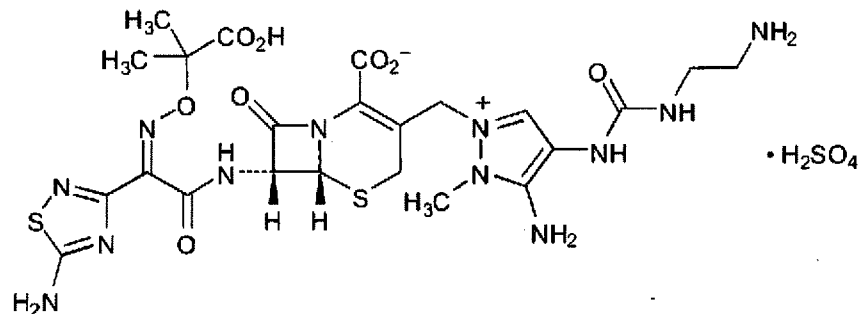
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(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 28-1-B1

JAN (日本名) : セフトロザン硫酸塩

JAN (英名) : Cefotiozane Sulfate



$C_{23}H_{30}N_{12}O_8S_2 \cdot H_2SO_4$

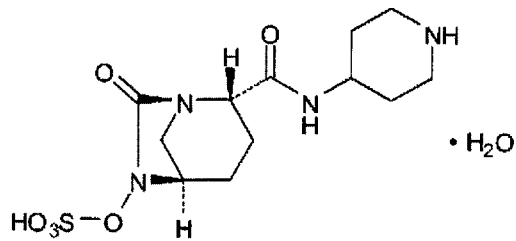
(6*R*,7*R*)-3-[(5-アミノ-4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]アミノ}-1-メチル-1*H*-ピラゾール-2-イウム-2-イル)メチル]-7-[(2*Z*)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-[(2-カルボキシプロパン-2-イル)オキシ]イミノ}アセトアミド]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸 一硫酸塩

(6*R*,7*R*)-3-[(5-Amino-4-[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino}-1-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(2-carboxypropan-2-yl)oxy]imino]acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate monosulfate

登録番号 28-1-B2

JAN (日本名) : レレバクタム水和物

JAN (英名) : Relebactam Hydrate



C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S•H<sub>2</sub>O

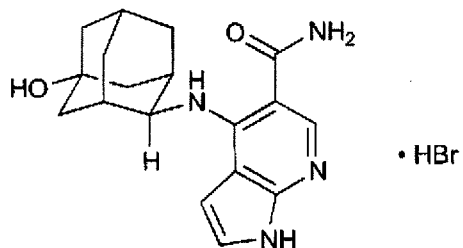
硫酸水素(1*R*,2*S*,5*R*)-7-オキソ-2-[(ピペリジン4-イル)カルバモイル]-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル 一水和物

(1*R*,2*S*,5*R*)-7-Oxo-2-[(piperidin-4-yl)carbamoyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate monohydrate

登録番号 28-1-B3

JAN (日本名) : ペフィシチニブ臭化水素酸塩

JAN (英名) : Peficitinib Hydrobromide



$C_{18}H_{22}N_4O_2 \cdot HBr$

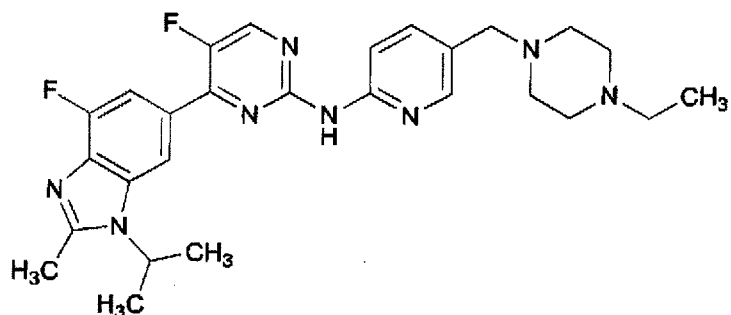
4-[[*(1R,2S,3S,5S,7S)*-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]アミノ]-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-カルボキサミド 一臭化水素酸塩

4-[[*(1R,2S,3S,5S,7S)*-5-Hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide monohydrobromide

登録番号 28-2-B4

JAN (日本名) : アベマシクリブ

JAN (英名) : Abemaciclib



$C_{27}H_{32}F_2N_8$

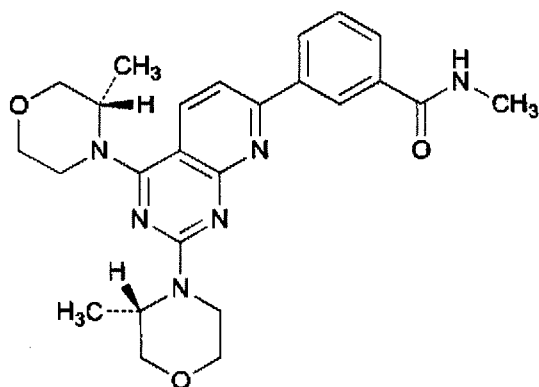
*N*-{5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}-5-フルオロ-4-[4-フルオロ-2-メチル-1-(1-メチルエチル)-1*H*-ベンズイミダゾール-6-イル]ピリミジン-2-アミン

*N*-{5-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine

登録番号 28-3-B2

JAN (日本名) : ビスツセルチブ

JAN (英名) : Vistusertib



$C_{25}H_{30}N_6O_3$

3-{2,4-ビス[(3*S*)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル}-*N*-メチルベンズアミド

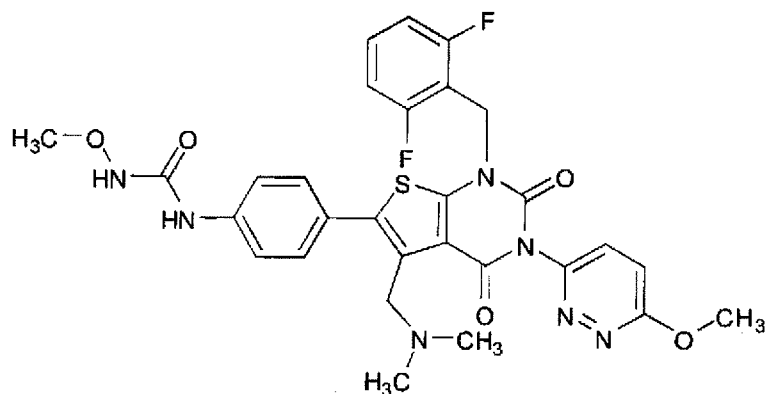
3-{2,4-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-*N*-methylbenzamide



登録番号 28-3-B5

JAN (日本名) : レルゴリクス

JAN (英名) : Relugolix



$C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$

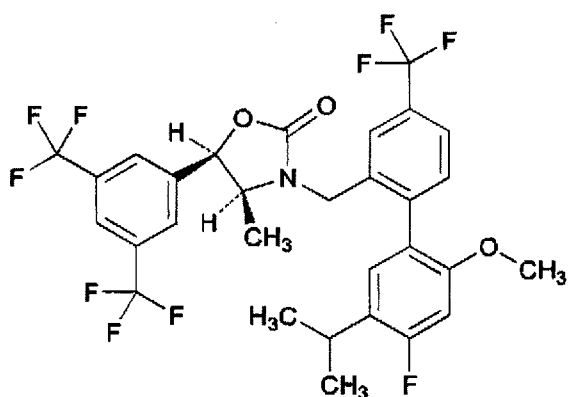
1-(4-{1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル}フェニル)-3-メトキシ尿素

1-(4-{1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl}phenyl)-3-methoxyurea

登録番号 28-4-B1

JAN (日本名) : アナセトラピブ

JAN (英名) : Anacetrapib



$C_{30}H_{25}F_{10}NO_3$

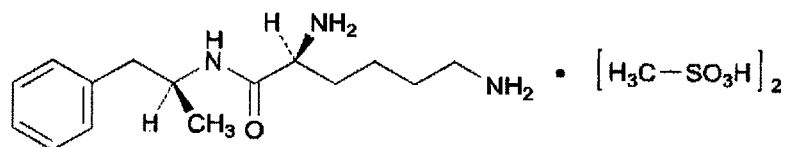
(4*S*,5*R*)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{{[4'-フルオロ-2'-メトキシ-5'-(1-メチルエチル)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(4*S*,5*R*)-5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-{{[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(1-methylethyl)-4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]methyl}-4-methyl-1,3-oxazolidin-2-one

登録番号 28-4-B2

JAN (日本名) : リスデキサンフェタミンメシル酸塩

JAN (英名) : Lisdexamfetamine Mesilate



$C_{15}H_{25}N_3O \cdot 2CH_4O_3S$

(2S)-2,6-ジアミノ-N-[(2S)-1-フェニルプロパン-2-イル]ヘキサンアミド 二メタンスルホン酸塩

(2S)-2,6-Diamino-N-[(2S)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide dimethanesulfonate

※ 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 73

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. Wild 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 (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2011* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 73

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 (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 73

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); Resolución 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 (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

---

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

---

**abrilumabum #**

abrilumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* integrin ITGA4\_ITGB7 (integrin alpha4 (CD49d)\_beta7, integrin  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule 1, LPAM-1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-444) [*Homo sapiens* VH(IGHV1-24\*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5\*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2\*01 (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12\*01 (95.80%) -IGKJ1\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimer (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfide

abrilumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* intégrine ITGA4\_ITGB7 (intégrine alpha4 (CD49d)\_bêta7, intégrine  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, récepteur d'adressage spécifique des plaques de Peyer, LPAM-1)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-444) [*Homo sapiens* (IGHV1-24\*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5\*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2\*01 (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12\*01 (95.80%) -IGKJ1\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimère(220-220":221-221":224-224":227-227")-tétrakisdisulfure

abrilumab

immunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* integrina ITGA4\_ITGB7 (integrina alfa4 (CD49d)\_beta7, integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, molécula de adhesión específica de linfocitos de las placas de Peyer, LPAM-1)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma2 (1-444) [*Homo sapiens* (IGHV1-24\*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5\*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2\*01 (CH1 (119-216), bisagra (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12\*01 (95.80%) -IGKJ1\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dímero(220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYPLS DLSIHWVRQA PKGLEWMGG 50  
 FDPDQGETIY AQRFGQGRVTM TEDTSTDTAY MELSSLKSED TAVYYCATGS 100  
 SSSWFDPWQG GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150  
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200  
 CNVDHKPSNT KVDKTVKRC CVECPCPCAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250  
 SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV 300  
 SVLTVVHQDW LNKKEYKCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGQP REPQVYTLFP 350  
 SREEMTKNQV SLTCLVKGFP PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPLMDSGDS 400  
 FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK 444

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS VSASVGDRTV ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG 50  
 ASNLESGVPS RFGSGSGSDT FTLTISLSLP EDFANYCQQ ANSFPWTFGQ 100  
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWVK 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RGEC 214

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 258-318 364-422  
 22"-96" 145"-201" 258"-318" 364"-422"  
 Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"  
 23"-88" 134"-194"

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-214" 132"-214"  
 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"

**acorafloxacinum**

acorafloxacin

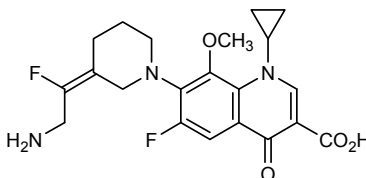
7-[(3*E*)-3-(2-amino-1-fluoroethylidene)piperidin-1-yl]-  
 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-  
 1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

acorafloxacin

acide 7-[(3*E*)-3-(2-amino-1-fluoroéthylidène)piperidin-1-yl]-  
 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-4-oxo-  
 1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

acorafloxacin

ácido 7-[(3*E*)-3-(2-amino-1-fluoroetilideno)piperidin-1-il]-  
 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-  
 3-carboxílico

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>**acumapimodum**

acumapimod

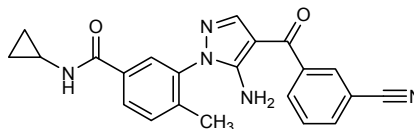
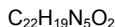
3-[5-amino-4-(3-cyanobenzoyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-  
*N*-cyclopropyl-4-methylbenzamide

acumapimod

3-[5-amino-4-(3-cyanobenzoyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-  
*N*-cyclopropyl-4-méthylbenzamide

acumapimod

3-[5-amino-4-(3-cianobenzoi)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-ciclopropil-  
 4-metilbenzamida

**albenatidum #**  
albenatide

S<sup>3,34</sup>-{1-[(23S)-23-[[exendin-4 *Heloderma suspectum* precursor-(48-86)-peptidyl (exenatidyl)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxa-4,13,18,25-tetraazapentacosyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl}human serum albumin. Peptide is synthetic, and human serum albumin is produced in *Saccharomyces cerevisiae*.

## albénatide

S<sup>3,34</sup>-{1-[(23S)-23-[[précurseur de l'exendin-4 de *Heloderma suspectum*-(48-86)-peptidyl (exénatidyl)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxa-4,13,18,25-tétraazapentacosyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl}albumine sérique humaine. Le peptide est synthétique et l'albumine sérique humaine est produite par *Saccharomyces cerevisiae*.

## albenatida

S<sup>3,34</sup>-{1-[(23S)-23-[[precursor de la exendina-4 de *Heloderma suspectum*-(48-86)-peptidil (exenatidil)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxa-4,13,18,25-tetraazapentacosil]-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

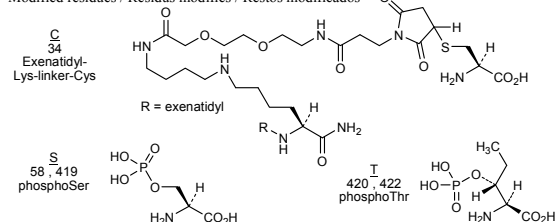
DAHKSEVAHR FKDLGEEENFK ALVLIAFAYQ LQQCFEDHV KLVNEVTEFA 50  
KTCVADESAA NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGMADG CAKQEPERNE 100  
CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKLYL EIARRHPYFY 150  
APELFFFAKR YKAAFTCECC AADKAACLLP KLDELRLDEG ASSAKQLKLC 200  
ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFKAEFAE VSKLVTDLTK VHTCCCHGDL 250  
LECADRADL AKYICENQDS ISSKLEKCE KPLLEKSHCI AEVNDEMPA 300  
DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFGLMF LYEYARRHPD YSVLLLRLLA 350  
KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLKQ NCELFEQLGE 400  
YKFNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSCKCKH PEAKRMPCAE 450  
DYLNVVNLQL CVLHEKTPVS DRVTCKCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVVK 500  
EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550  
FAAFVEKCKC ADDKETCFAE EGKRLVAASQ AALGL 585

## Exenatidyl / Exénatidyl / Exenatidil

HGEGTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNKG 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 residues / Résidus modifiés / Restos modificados



**asvasiranum**

asvasiran

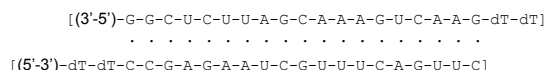
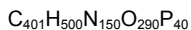
small interfering ARN (siRNA) inhibitor of human Respiratory Syncytial Virus replication;  
duplex of guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine and thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

asvasiran

petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la réplication du virus respiratoire syncytial humain;  
duplex de guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine et de thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

asvasirán

ARN pequeño de interferencia (ARNip) (siRNA) inhibidor de la replicación del virus respiratorio sincitial humano;  
duplex de guanilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidina y de timidilil-(5'→3')-timidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidina





**azeliragonum**

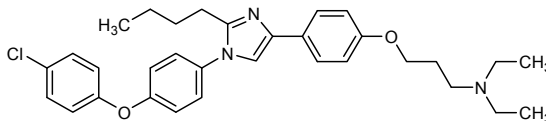
azeliragon

3-(4-{2-butyl-1-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-1*H*-imidazol-4-yl}phenoxy)-*N,N*-diethylpropan-1-amine

azéliragon

3-(4-{2-butyl-1-[4-(4-chlorophénoxy)phényl]-1*H*-imidazol-4-yl}phénoxy)-*N,N*-diéthylpropan-1-amine

azeliragón

3-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1*H*-imidazol-4-il}fenoxi)-*N,N*-dietilpropan-1-aminaC<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**basmisaniolum**

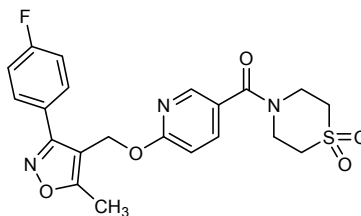
basmisaniil

(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-thiomorpholin-4-yl)(6-[[3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy]pyridin-3-yl)methanone

basmisaniil

(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-thiomorpholin-4-yl)(6-[[3-(4-fluorophényl)-5-méthyl-1,2-oxazol-4-yl]méthoxy]pyridin-3-yl)méthanone

basmisaniil

(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)(6-[[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]metoxi]piridin-3-il)metanonaC<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S**beclabuvirum**

beclabuvir

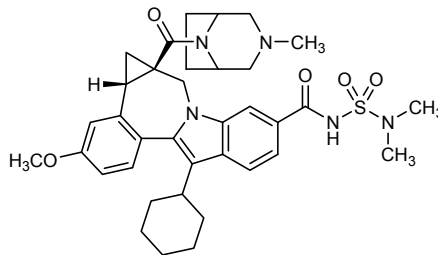
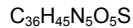
(4*bS*,5*aR*)-12-cyclohexyl-*N*-(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5a-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4*b*,5,5*a*,6-tetrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-9-carboxamide

béclabuvir

(4*bS*,5*aR*)-12-cyclohexyl-*N*-(diméthylsulfamoyl)-3-méthoxy-5a-[(3-méthyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4*b*,5,5*a*,6-tétrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazépine-9-carboxamide

beclabuvir

(4*bS*,5*aR*)-12-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoi)-3-metoxi-5a-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-4*b*,5,5*a*,6-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepina-9-carboxamida

**begelomabum #**  
begelomab

immunoglobulin G2b-kappa, anti-[*Homo sapiens* DPP4(dipeptidyl-peptidase 4, dipeptidylpeptidase IV, adenosine deaminase complexing protein 2, ADCP2, TP103, T cell activation antigen CD26, CD26)], *Mus musculus* monoclonal antibody; gamma2b heavy chain (1-456) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85\*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1\*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2B\*02 (CH1 (121-217), hinge (218-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (121-456)], (135-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57\*01 (98.90%) -IGKJ1\*01) [5.3.9] (1'-106') -IGKC\*01 (107'-213')]; dimer (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tetrakisdisulfide

## bégélomab

immunoglobuline G2b-kappa, anti-[*Homo sapiens* DPP4 (dipeptidyl-peptidase 4, dipeptidylpeptidase IV, protéine 2 complexant l'adénosine désaminase, ADCP2, TP103, antigène CD26 d'activation des cellules T, CD26)], *Mus musculus* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2b (1-456) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85\*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1\*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2B\*02 (CH1 (121-217), charnière (218-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (121-456)], (135-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57\*01 (98.90%) -IGKJ1\*01) [5.3.9] (1'-106') -IGKC\*01 (107'-213')]; dimère (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tétrakisdisulfure

## begelomab

inmunoglobulina G2b-kappa, anti-[*Homo sapiens* DPP4 (dipeptidil-peptidasa 4, dipeptidilpeptidasa IV, proteína 2 complejante de la adenosina desaminasa, ADCP2, TP103, antígeno CD26 de activación de las células T, CD26)], anticuerpo monoclonal de *Mus musculus*; cadena pesada gamma2b (1-456) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85\*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1\*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2B\*02 (CH1 (121-217), bisagra (218-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (121-456)], (135-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57\*01 (98.90%) -IGKJ1\*01) [5.3.9] (1'-106') -IGKC\*01 (107'-213')]; dímero (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tetraakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 QVQLQSGAE LVKPGASVKL SKKASGYTFR SYDINWVRQR PEQGLEWIGW 50  
 IFPGDGSSTKY NEKFKGKATL TTDKSSSTAY MQLSRLTSED SAVYFCARMT 100  
 VVGGYFDVW GAGTIVTVSS AKTTPPSVYP LAPGCGDTTG SSVTLGLVK 150  
 GYFPESVTVT WNSGSLSSSV HTFPALLQSG LYTMSSSVTV PSSTWPSQTV 200  
 TCSVAHPASS TVVDKLEPS GPISINPCP CKKCHKCPA PNLEGGPSVF 250  
 IFPPNIKDV L MISLTPKVT VVVDVSEDDP DVQISWVFN VEVHTAQTQT 300  
 HREDYNSTIR VVSTLPIQH DWMSGKEFKC KVNKDLPS IERTISKIKG 350  
 LVRAPQVYIL PPPAEQLSRK DVSLTCLVVG FNPGDISVEW TSNHGTEENY 400  
 KDTAPVLDS GSYFIYSKLN MKTSKWEKTD SFSCNVRHEG LKNYYLKKTI 450  
 SRSPGK 456

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 QIVLTQSPAI MSASPGKVT ITCSASSSV YMNWFQKPG TSPKLWIYST 50  
 SNLASGVPAR FSGSGGSTSY SLTISRMEAE DAATYQCQR SSYPNTFGGG 100  
 TKLEIKRADA APTVISFPFS SEQLTSGGAS VVCFLNFPY KDINVKWKID 150  
 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS 200  
 TSPIVKSFNR NEC 213

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

Intra-H (C23-C104) 22°-96' 147°-202' 270°-330' 376°-434'  
 Intra-L (C23-C104) 23°-87' 133°-193'

Inter-H-L (CH1 11-CL 126) 135°-213' 135°-213''  
 Inter-H-H (h 12, h 15, h 18, h 21) 229°-229'' 232°-232'' 235°-235'' 238°-238''

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

H CH2 N84.4:  
 306, 306''

**benzhydrocodonum**

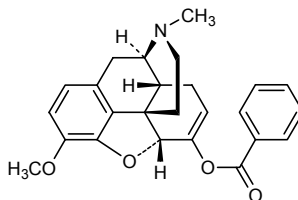
benzhydrocodone

4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6,7-didehydromorphinan-6-yl benzoate

benzhydrocodone

benzoate de 4,5 $\alpha$ -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-6,7-didéhydromorphinan-6-yle

benzhidrocodona

benzoato de 4,5 $\alpha$ -epoxi-17-metil-3-metoxi-6,7-dideshidromorfinan-6-iloC<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>**bradaniclinum**

bradanicline

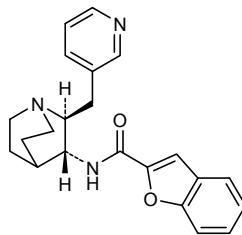
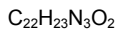
N-[(2*S*,3*R*)-2-[(pyridin-3-yl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamide

bradanicline

N-[(2*S*,3*R*)-2-(pyridin-3-ylméthyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofurane-2-carboxamide

bradaniclina

N-[(2*S*,3*R*)-2-(piridin-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida

**briciclibum**

briciclib

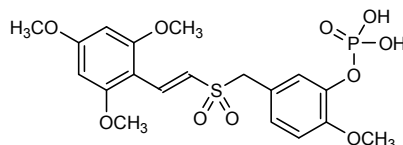
2-methoxy-5-(((*E*)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl)sulfonyl)methyl)phenyl dihydrogen phosphate

briciclib

dihydrogénophosphate de 2-méthoxy-5-([2-(2,4,6-triméthoxyphényl)éthényl]sulfonyl)méthyl)phényl

briciclib

dihidrógenofosfato de 2-metoxi-5-([2-(2,4,6-trimetoxifenil)etenil]sulfonil)metil)fenilo

**brontictuzumabum #**

brontictuzumab

immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* NOTCH1 (Notch 1, Translocation-associated notch-1, TAN-1, TAN1)], humanized monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-24\*01 (80.40%) -(IGHD)-IGHJ4\*01 L123>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2\*01 (CH1 (122-219), hinge (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (135-214')-disulfide with lambda light chain (1'-215') [humanized V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-46\*01 (83.20%) -IGLJ2\*01) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC7\*01 (110'-215')]; dimer (223-223":224-224":227-227":230-230")-tetrakisdisulfide

brontictuzumab

immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* NOTCH1 (Notch 1, notch-1 associé aux translocations, TAN-1, TAN1)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-24\*01 (80.40%) -(IGHD)-IGHJ4\*01 L123>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2\*01 (CH1 (122-219), charnière (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (135-214')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-215') [V-LAMBDA humanisé (*Homo sapiens* IGLV7-46\*01 (83.20%) -IGLJ2\*01) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC7\*01 (110'-215')]; dimère (223-223":224-224":227-227":230-230")-tétrakisdisulfure

brontictuzumab

immunoglobulina G2-lambda, anti-[NOTCH1 de *Homo sapiens* (Notch 1, notch-1 asociado a las translocaciones, TAN-1, TAN1)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-24\*01 (80.40%) -(IGHD)-IGHJ4\*01 L123>T (116))] [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2\*01 (CH1 (122-219), bisagra (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (135-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-215') [V-LAMBDA humanizada (*Homo sapiens* IGLV7-46\*01 (83.20%) -IGLJ2\*01) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC7\*01 (110'-215')]; dímero (223-223":224-224":227-227":230-230")-tetrakisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE VKKPGASVKI SKVSGYTLR GYWIWVRQA PGKGLEWIGQ 50  
 ILPGTGRNTY NEKFKGRVTM TADTSTDTAY MELSSLSRSED TAVYICARFD 100  
 GNYGYAMDY WQGGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV 150  
 KDYFPEPPTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ 200  
 TYTCNVDHKP SNTKVDKTVK RKCCVECPFC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT 250  
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQPNSTF 300  
 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTIKTK GQPREPQVYT 350  
 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS 400  
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVEFCSVMHE ALHNYHTQKS LSLSPGK 447

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

QAVVTQEPESL TVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWFQQ KPGQAPRTLI 50  
 GGTNNRAPGV PARFSGSLLG GKAALTLGSA QPEDEAEYIC ALWYSNHWVF 100  
 GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLVS DFYPGAIVTA 150  
 WKADGSPVKV GVEITKPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCRVT 200  
 EGSTVEKTV PAECS 215

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 261-321 367-425  
 22"-96" 148"-204" 261"-321" 367"-425"  
 Intra-L (C23-C104) 22"-90" 137"-196"  
 22"-90" 137"-196"

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135-214" 135"-214"  
 Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 223-223" 224-224" 227-227" 230-230"  
 Possible other H-L and H-H crosslinks  
 Inter-H-L 223-214" 223"-214"  
 Inter-H-H 135-224" 135"-224" 227-227" 230-230"  
 Possible other H-L and H-H crosslinks  
 Inter-H-L 135-214" 223"-214"  
 Inter-H-H 223-135" 224-224" 227-227" 230-230"

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

H CH2 N84.4:  
 297, 297"

butylphthalidum

butylphthalide

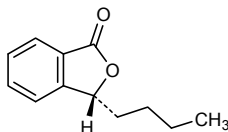
rac-3-butyl-2-benzofuran-1(3H)-one

butylphthalide

rac-3-butyl-2-benzofuran-1(3H)-one

butilftalida

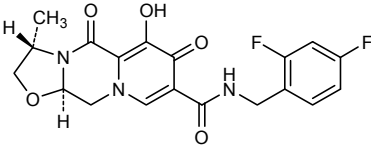
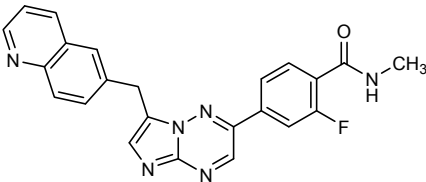
rac-3-butyl-2-benzofuran-1(3H)-ona

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>and enantiomer  
et énantiomère  
y enantiómero

cabotegravirum

cabotegravir

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

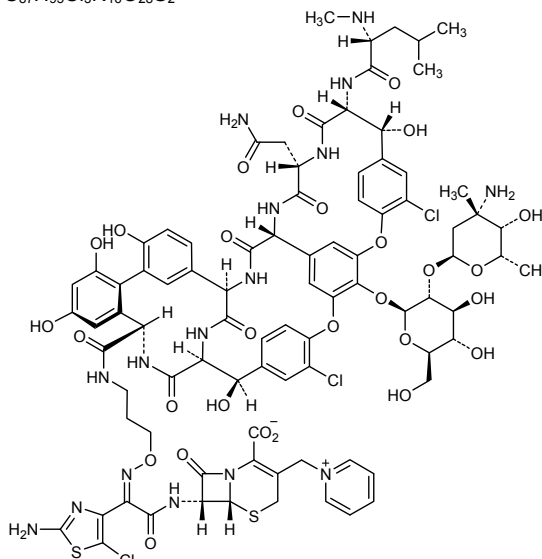
cabotégavir	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )- <i>N</i> -[(2,4-difluorophényl)méthyl]-6-hydroxy-3-méthyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11 <i>a</i> -hexahydrooxazolo[3,2- <i>a</i> ]pyrido[1,2- <i>d</i> ]pyrazine-8-carboxamide
cabotegavir	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )- <i>N</i> -[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11 <i>a</i> -hexahydrooxazolo[3,2- <i>a</i> ]pirido[1,2- <i>d</i> ]pirazina-8-carboxamida  C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 
<b>capmatinibum</b> capmatinib	2-fluoro- <i>N</i> -methyl-4-{7-[(quinolin-6-yl)méthyl]imidazo[1,2- <i>b</i> ][1,2,4]triazin-2-yl}benzamide
capmatinib	2-fluoro- <i>N</i> -méthyl-4-{7-[(quinoléin-6-yl)méthyl]imidazo[1,2- <i>b</i> ][1,2,4]triazin-2-yl}benzamide
capmatinib	2-fluoro- <i>N</i> -metil-4-{7-[(quinolein-6-il)metil]imidazo[1,2- <i>b</i> ][1,2,4]triazin-2-il}benzamida  C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>6</sub> O 
<b>cefilavancinum</b> cefilavancin	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-7-[(2 <i>Z</i> )-2-(2-amino-5-chloro-1,3-thiazol-4-yl)-2-({3-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,23 <i>S</i> ,26 <i>S</i> ,30 <i>aS</i> <sub>a</sub> ,36 <i>R</i> ,38 <i>aR</i> )-3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-4-[[2- <i>O</i> -(3-amino-2,3,6-trideoxy-3- <i>C</i> -methyl- $\alpha$ - <i>L</i> -lyxo-hexopyranosyl)- $\beta$ - <i>D</i> -glucopyranosyl]oxy]-10,19-dichloro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[( <i>N</i> -methyl- <i>D</i> -leucyl)amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38 <i>a</i> -tetradecahydro-1 <i>H</i> ,22 <i>H</i> -8,11:18,21-dietheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dimetheno[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5- <i>m</i> ][10,2,16]benzoxadiazacyclotetracosine-26-carboxamido]propoxy)imino)acetamido]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

céfilavancine

(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-amino-5-chloro-1,3-thiazol-4-yl)-2-({3-[(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,30*aS*<sub>a</sub>,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoéthyl)-44-{{[2-*O*-(3-amino-2,3,6-tridéoxy-3-*C*-méthyl- $\alpha$ -*L*-lyxo-hexopyranosyl)- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl]oxy}-10,19-dichloro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[(*N*-méthyl-*D*-leucyl)amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tétradécahydro-1*H*,22*H*-8,11:18,21-diéthéno-23,36-(iminométhano)-13,16:31,35-diméthéno[1,6,9]oxadiazacyclohexadécino [4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazacyclotétracosine-26-carboxamido]propoxy)imino)acétamido]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate

cefilavancina

(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-({3-[(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,30*aS*<sub>a</sub>,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoetil)-44-{{[2-*O*-(3-amino-2,3,6-tridesoxi-3-*C*-metil- $\alpha$ -*L*-lixo-hexopiranosil)- $\beta$ -*D*-glucopiranosil]oxi}-10,19-dicloro-7,22,28,30,32-pentahidroxi-6-[(*N*-metil-*D*-leucil)amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tetradecahidro-1*H*,22*H*-8,11:18,21-dieteno-23,36-(iminometano)-13,16:31,35-dimeteno[1,6,9]oxadiazacilohexadecino [4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazacilohexadecino-26-carboxamido]propoxi)imino)acetamido]-8-oxo-3-[(piridin-1-io-1-il)metil]-5-tia-1-azabicio[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato

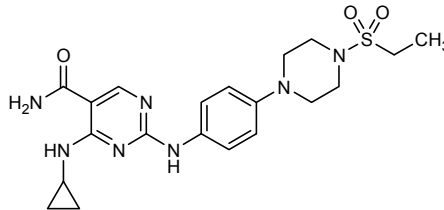
 $C_{87}H_{95}Cl_3N_{16}O_{28}S_2$ cerdulatinibum  
cerdulatinib

4-(cyclopropylamino)-2-({4-[4-(ethanesulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}amino)pyrimidine-5-carboxamide

cerdulatinib 4-(cyclopropylamino)-2-({4-[4-(éthanesulfonyl)piperazin-1-yl]phényl}amino)pyrimidine-5-carboxamide

cerdulatinib 4-(ciclopropilamino)-2-({4-[4-(etanosulfonyl)piperazin-1-il]fenil}amino)pirimidina-5-carboxamida

$C_{20}H_{27}N_7O_3S$



**cerliponasum alfa #**  
cerliponase alfa

immature human tripeptidyl-peptidase 1 (cell growth-inhibiting gene 1 protein, lysosomal pepstatin-insensitive protease, TPP-1, EC 3.4.14.9), 544 residues protein, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

cerliponase alfa

tripeptidyl-peptidase 1 humaine immature (protéine du gène 1 inhibitrice du développement cellulaire, protéase lysosomiale non-contrôlée par la pepstatine, TPP-1, EC 3.4.14.9), protéine de 544 résidus, produite par des cellules ovariennes de hamster chinois, forme glycosylée alfa

cerliponasa alfa

tripeptidil-peptidasa 1 humana inmadura (proteína del gen 1 inhibidora del desarrollo celular, proteasa lisosomial no controlada por la pepstatina, TPP-1, EC 3.4.14.9), proteína de 544 restos, producida por células ováricas de hamster chino, forma glicosilada alfa

$C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$

Sequence / Séquence / Secuencia

```

SYSPEPDQRR TLPPGWWVSLG RADPEEELS L TFALRQQNVE RLSELVQAVS 50
DFSSPQYGRY LLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF 100
LTCWLSIRQA ELLLFGAEFH HYVGGPTETH VVRSHPHYQL PQALAPHVDF 150
VGGIHRFPFT SLLRQRFEEQ VTGTVGLHLG VTPSVIRKRY NLTSQVGGSG 200
TNNNSQAACAQ FLEQYFHSD LAQFMRLLFG NFAHQASVAR VVGGQGGRA 250
GTEASLDVQY LMSAGANIST WVFSSPGRHE QPEFLQWLM LLSNESALPH 300
VHTVSYGDD E DLSAÄTIQR VNTELMKAA RGLTLLFASG DSGÄGCWSVS 350
GRHQFRPTFP ASSPYVTIVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFNSVFRP 400
SYQEEAVTKF LSSSPHLPSS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVVSNRVP 450
WVSGTSASTP VFGGILSLIN EHRILSGRPP LGFLNPRLYQ QHGAGLFDVT 500
RGCHESCLDE EVEGGQFCSG PGWDVPTGWG TPNFPALLKT LLNP 544

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
92-103 346-507 503-518

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
Asn-191 Asn-203 Asn-267 Asn-294 Asn-424

**dagrocoratum**  
dagrocorat

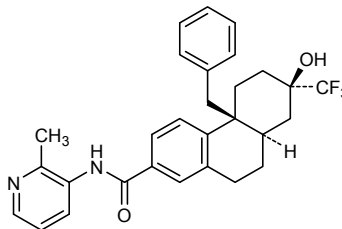
(4bS,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide

dagrocorat

(4bS,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-N-(2-méthylpyridin-3-yl)-7-(trifluorométhyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophénanthrène-2-carboxamide



dagrocorat

(4b*S*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-7-hidroxi-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida $C_{29}H_{29}F_3N_2O_2$ dalazatidum  
dalazatide

a 37-residue, synthetic peptide derivative of the *Stichodactyla* toxin:  
*O*-phosphono-L-tyrosyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl[potassium channel toxin kappa-stichotoxin-Shela *Stoichactis helianthus* (Caribbean sea anemone)] peptidamide

dalazatide

peptide synthétique de 37 acides aminés dérivé de la toxine extraite de *Stichodactyla*:  
*O*-phosphono-L-tyrosyl-2-[2-(2-aminoéthoxy)éthoxy]acétyl[toxine kappa du canal potassique-stichotoxine-Shela *Stoichactis helianthus* (anémone de mer des Antilles)] peptidamide

dalazatida

peptido sintético de 37 aminoácidos derivado de la toxina extraída de *Stichodactyla*:  
*O*-fosfono-L-tirosil-2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]acetil[toxina kappa del canal de potasio-stichotoxina-Shela *Stoichactis helianthus* (anémona del Mar de las Antillas)] peptidamida

 $C_{184}H_{296}N_{57}O_{55}PS_7$ 

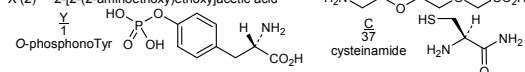
Sequence / Séquence / Secuencia

YXRSCIDTIP KSRCTAFQCK HSMKYRLSFC RKTCTGTC 37

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
5-37 14-30 19-34

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

X (2) 2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetic acid

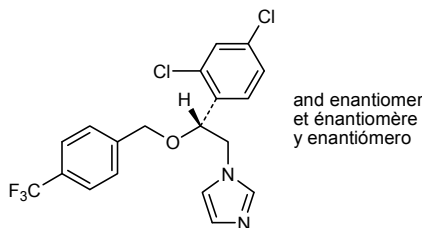
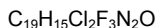
dapaconazolium  
dapaconazole1-[*rac*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]ethyl]-1*H*-imidazole

dapaconazole

1-[*rac*-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[[4-(trifluorométhyl)phényl]méthoxy]éthyl]-1*H*-imidazole

dapaconazol

1-[*rac*-2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]etil]-1*H*-imidazol

**defactinibum**

defactinib

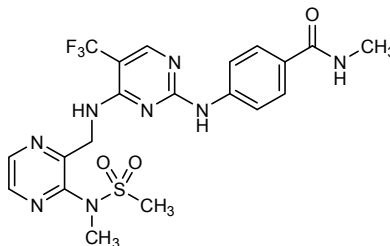
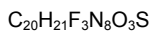
*N*-methyl-4-({4-({[3-(*N*-methylmethanesulfonamido)pyrazin-2-yl]methyl)amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl}amino)benzamide

défactinib

*N*-méthyl-4-({4-({[3-(*N*-méthylméthanesulfonamido)pyrazin-2-yl]méthyl)amino}-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl}amino)benzamide

defactinib

*N*-metil-4-({4-({[3-(*N*-metilmetanesulfonamido)pirazin-2-il]metil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)benzamida

**denintuzumabum mafodotinum #**

denintuzumab mafodotin

immunoglobulin G1-kappa auristatin F conjugate, anti- [*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV4-31\*02 (84.80%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG1\*01 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV3-11\*01 (85.30%) -IGKJ2\*02) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens*IGKC\*01 (107'-213')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 4 cysteinyl, to monomethylauristatin F (MMAF), via a noncleavable maleimidocaproyl (mc) linker

For the *mafodotin* part, please refer to the document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

dénintuzumab mafodotine

immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine F, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV4-31\*02 (84.80%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-11\*01 (85.30%) -IGKJ2\*02) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure; conjugué, sur 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine F (MMAF), via un linker maléimidocaproyl (mc) non clivable  
Pour la partie *mafodotine*, veuillez-vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

denintuzumab mafodotina

immunoglobulina G1-kappa conjugada con la auristatina F, anti-[CD19 de *Homo sapiens* (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal humanizado;  
cadena pesada gamma1 (1-450) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV4-31\*02 (84.80%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-11\*01 (85.30%) -IGKJ2\*02) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro; conjugado, en 4 restos cisteinil por término medio, con monometilauristatina F (MMAF), mediante un conector maleimidocaproyl (mc) no escindible  
La fracción *mafodotina*, pueden encontrarla en el documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQESGPG LVKPSQTLISL TCTVSGGISI TSGMGVGVIR QHPGKGLEWI 50  
GHIWDDDKR YNPALKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSVTA A DTAVVYCARM 100  
ELWYSYFDYW GQGTLVTVSS ASTKGPVVFV LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150  
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFFAVLQSS GLYSLSSVVT VFSSSLGTQT 200  
YICNVNPKFS NTKVDKVEE KSCDKTHTCP PCFAPPELLGG FSVFLFPKPE 250  
KDELMSRTE EYTCVVVDVSD HEDQEVKEWV YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300  
STYRVVSVLT VLVHQLDLNQR EYKCRVSNKA LPAPIEKTIIS KAKGQPREPQ 350  
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEVESNGQP ENNYKTPPVV 400  
LDSGDSFPLY SKLTVDKSRW QGQNVFVSCV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASASSSV YMHWYQQKPG QAPRLLIYDT 50  
SKLASGIPAR FSGSGSGTDF TLTISLLEPE DVAVYCFQG SVYPFTFGQG 100  
TKLEIKRTVA APSVFIFFPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150  
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYERKRV YACEVTHQGL 200  
SSPVTKSFNR GEC 213

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

Intra-H (C23-C104) 22-97 147-203 264-324 370-428  
22"-97" 147"-203" 264"-324" 370"-428"  
Intra-L (C23-C104) 23'-87' 133'-193'  
23"-87'" 133"-193'"  
Inter-H-L (h 5-CL 126) \* 223-213' 223"-213"  
Inter-H-H (h 11, h 14) \* 229-229" 232-232"

\*Two inter-chain disulfide bridges are not present on average, the antibody being conjugated to an average of 4 drug linkers, each bound to a cysteinyl via a thioether bond

\*Deux des ponts disulfure inter-chaînes ne sont pas présents en moyenne, l'anticorps étant conjugué à une moyenne de 4 linker-principe actif, chacun via une liaison thioéther.

\* Faltan dos puentes disulfuro intercatenarios por estar el anticuerpo conjugado, con sendos enlaces tioéter, a una media de 4 conectores de principio activo.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
H CH2 N84.4:  
300, 300"

**dianhydrogalactitol**

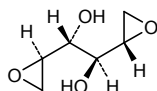
dianhydrogalactitol

*meso*-(1*R*,2*S*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-[(2*S*)-oxiran-2-yl]ethane-1,2-diol

dianhydrogalactitol

*més*o-(1*R*,2*S*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-[(2*S*)-oxiran-2-yl]éthane-1,2-diol

dianhidrogalactitol

*meso*-(1*R*,2*S*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-[(2*S*)-oxiran-2-il]etano-1,2-diolC<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>**diclofenaci etalhyaluronas**

diclofenac etalhyaluronate

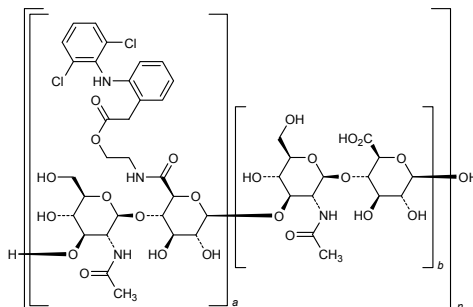
hyaluronic acid partly amidified with 2-(2-{2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl}acetyloxy)ethanamine

étalhyaluronate de diclofénac

acide hyaluronique partiellement amidifié par la 2-(2-{2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl}acétyloxy)éthanamine

etalhialuronato de diclofenaco

ácido hialurónico parcialmente amidificado por 2-(2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetiloxi)etanamina

[(C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>)<sub>a</sub>(C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>11</sub>)<sub>b</sub>]<sub>n</sub>H<sub>2</sub>O**diridavumabum #**

diridavumab

immunoglobulin G1-lambda2, anti-[influenza A virus hemagglutinin HA2 subunit (H1, H2, H5, H6, H8 and H9 subtypes)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69\*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ6\*03) [8.8.14]{(1-121) -IGHG1\*03 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS K2>del (450)(122-450))},(224-216')-disulfide with lambda2 light chain(1'-217')] [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51\*01 (92.90%) -IGLJ2\*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2\*01 (112'-217')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

diridavumab

immunoglobuline G1-lambda2, anti-[sous-unité HA2 de l'hémagglutinine du virus de la grippe A (sous-types H1, H2, H5, H6, H8 et H9)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;  
chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69\*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ6\*03) [8.8.14] (1-121) -IGHG1\*03 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS K2>del (450)(122-450)), (224-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda2 (1'-217')] [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51\*01 (92.90%) -IGLJ2\*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2\*01 (112'-217')] ; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

diridavumab

immunoglobulina G1-lambda2, anti-[subunidad HA2 de la hemaglutinina del virus de la gripe A (sub-tipos H1, H2, H5, H6, H8 y H9)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;  
cadena pesada gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69\*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ6\*03) [8.8.14] (1-121) -IGHG1\*03 (CH1 (122-219), bisagra (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS K2>del (450) (122-450)), (224-216')-disulfuro con la cadena ligera lambda2 (1'-217')] [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51\*01 (92.90%) -IGLJ2\*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2\*01 (112'-217')] ; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
EVQLVESGAE VKKFGSSVKV SCKASGGPFR SYAISWVRQA PGQGPPEWGG 50  
IIPFPGTTKY APKFQGRVTI TADDFAGTVY MELSSLRSED TAMYYCAKHM 100  
GYQVRETM DV WKGKTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150  
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPVAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200  
TYICNVNHKPK SNTKVDKRVK PKSCDKTHC FPCPAPELLG GPSVLEFPFK 250  
FKDTLMI SRT PEVTCVVDV SHEDEPKFN WVVDFEVVHN AKTKREEQK 300  
NSYTKRVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350  
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEMESNGQ PENNYKTTTP 400  
VLDSDGSEFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFNCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSNIG NDYVSWYQQL PGTAPKLLIY 50  
DNNKRFSGIP DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEANYCA TWDRRPTAYV 100  
VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPSSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAFT 150  
VAKWADSSPV KAGVETTPS KQSNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200  
THEGSTVEKT VAPTECS 217

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) 22-89" 139-198"  
22"-89" 139"-198"  
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-216" 224"-216"  
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"

Other post-translational modifications  
Autres modifications post-traductionnelles  
Otras modificaciones post-traduccionales  
Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

**eflapegastimum #**  
eflapegastim

human granulocyte colony-stimulating factor and human IgG4 Fc dimer linked together with polyethylene glycol derivative, produced in *Escherichia coli*:  
N<sup>α,1</sup>, N<sup>1.9</sup>-[ω-(oxypropane-1,3-diyl)-α-(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] des-(1-L-alanine,37-39)-[18-L-serine(C>S),69-L-serine(P>S)]human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, pluripoietin) (1-174)-peptide and des-(1-8)-human immunoglobulin G4 Fc fragment (IGHG4\*01 H-CH2-CH3) (9'-229')-peptide dimer (11'-11'')-disulfide

éflapégrastim

le facteur de stimulation de colonies de granulocytes humain et le dimère du fragment Fc de l'IgG4 humaine, produits par *Escherichia coli*, reliés par un radical substituant dérivé du polyéthylène glycol:  
 $N^{2,1}, N^{1,9}$ -[ $\omega$ -(oxypropane-1,3-diyl)- $\alpha$ -(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] dés-(1-L-alanine,37-39)-[18-L-sérine(C>S), 69-L-sérine(P>S)]facteur de stimulation de colonies de granulocytes humain (G-CSF, pluripoiétine) (1-174)-peptide et (11'-11'')-disulfure du dimère de dés-(1-8)-fragment Fc de l'immunoglobuline G4 humaine (IGHG4\*01 H-CH2-CH3) (9'-229')-peptide

eflapegrastim

producto de la unión, mediante un radical derivado del polietilenglicol, del factor estimulante de colonias de granulocitos humano y el dímero del fragmento Fc de la IgG4 humana, producidos por *Escherichia coli*.  
 $N^{2,1}, N^{1,9}$ -[ $\omega$ -(oxipropano-1,3-diil)- $\alpha$ -(propano-1,3-diil)poli(oxietileno)] des-(1-L-alanina,37-39)-[18-L-serina(C>S),69-L-serina(P>S)]factor estimulante de colonias de granulocitos humano (G-CSF, pluripoyetina) (1-174)-péptido y (11'-11'')-disulfuro del dímero de des-(1-8)-fragmento Fc de la inmunoglobulina G4 humana (IGHG4\*01 H-CH2-CH3) (9'-229')-péptido

Human G-CSF derivative sequence / Séquence dérivée du G-CSF humain / Secuencia derivada de G-CSF humano

```
TFLGPASSLP QSFLLKSLAQ VRKIQQDGA A LQEKLCATYK LCHPEELVLL 50
GHSLGIPWAP LSSCSSQALQ LAGCLSQLHS GLFLYQGLLQ ALEGISPELG 100
PTLDTLQLDV ADFATTIWQQ MEELGMAPAL OPTQGAMPAF ASAFQRRAG 150
VLVASHLQSF LEVSYRVLRH LAQP 174
```

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

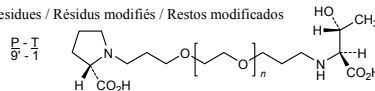
```
PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTP E VTCVVVDVDSQ 50 *
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKFREEQFNS TYRVVSVLT V LHQDWLNGKE 100 *
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150 *
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPV L DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200 *
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229 *
```

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

```
PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTP E VTCVVVDVDSQ 50 *
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKFREEQFNS TYRVVSVLT V LHQDWLNGKE 100 *
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150 *
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPV L DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200 *
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229 *
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 11'-11'' 36-42 43'-103' 43'-103'' 64-74 149'-207' 149''-207''

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



**efmorotocogum alfa #**  
efmorotocog alfa

recombinant DNA derived (1-742)-(1637-2332)-human blood coagulation factor VIII fusion protein with immunoglobulin G1 Fc domain fragment, produced in HEK293H cells, glycoform alfa:  
 des-(743-1636)-human blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor, procoagulant component) fusion protein with human immunoglobulin G1 Fc fragment (IGHG1\*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide (1444-6':1447-9')-bisdisulfide with human immunoglobulin G1 Fc fragment (IGHG1\*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide

efmoroctocog alfa

(1-742)-(1637-2332)-facteur VIII de coagulation humain protéine de fusion avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1, produite dans les cellules HEK293H à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa: dès-(743-1636)-facteur VIII de coagulation humain (facteur antihémophilique, composé procoagulant) protéine de fusion avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IGHG1\*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide (1444-6':1447-9')-bisdisulfure avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IGHG1\*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide

efmoroctocog alfa

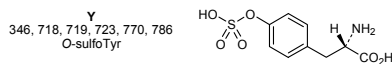
(1-742)-(1637-2332)-factor VIII de coagulación humano proteína de fusión con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1, producida en las células HEK293H a partir de ADN recombinante, forma glicosilada alfa: des-(743-1636)-factor VIII de coagulación humano (factor antihemofílico, componente procoagulante) proteína de fusión con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IGHG1\*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-péptido (1444-6':1447-9')-bisdisulfuro con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IGHG1\*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-péptido

Fusion protein / Protéine de fusion / Proteína de fusión  
 ATRRYLGVAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PFRVPSKFPF NTSVVYKRTL 50  
 FVEFTDHLFN IAKFRFPWMD LLGPTIQAEV YDVTVITLKN MASHFVSLHA 100  
 VGVSIWKASE GAEDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150  
 FLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKKKTQ TLHFKLILFR 200  
 VFEDEKSWHS ETKNSLMQDR DAAASRAAWK MHTVNGVYWR SLFPLIGCHR 250  
 KSVYWHVIGM GTTEPVHSIF LEGHTVLVRN HRQASLEISF IFFTLAQTL 300  
 MDLQQLFLFC HISSHQHDM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EAEDYDDL 350  
 TDEMDVVRV DDDNSPSFIQ IRSVAKKHK TWVHYAAEE EDWDYAPLVL 400  
 APDRSYKQO YLNNPQRIG RYKVKVRFA YDDETFKRE AIQHEGSLIG 450  
 PLLYGEVGDV LLIFKNQAS RYNYIYPHGI TDVRLPYLRR LPKGVKHLKD 500  
 FPLPGEIFK YKWTVTEVDG PTKSDPRCLT RYSSFVNME RDLASGLIGP 550  
 LLICYSKESVD QRGNQMSDK RNVLVSVFED ENRSWYLTE IQRFLNFAG 600  
 VQLEDPEFQA SNIMHSINGV VFDSLQLSVC LHEVAYWYL SIGAQTDFLS 650  
 VVFSGYTFKH KMYVEDTLTL FFFSGETVEM SMENPGLWL GCHNSDFRNR 700  
 GMTALLKVS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNPVLR 750  
 RHQREITRIT LQSDQEEIDY DDTISVEMKK EDFDIYDEDE NQSPRSFQKK 800  
 TRHYFIAAVE RLWDYGMSO PHVLRNRAQS GSVFQFKVV FQFETDGSFT 850  
 QFLYRGELNE HGLLGGYIR AEVEDNIMVT FRNQAARFYS FYSSLSISYEE 900  
 DQRQGAEPFR NFKVPEETKT YFWKQHHMA FTRDEFCKA WAYFSVDVLE 950  
 KDVHSGLLGP LLVCHENTLM FARGRQVTVQ EFALFFTIED ETKSWFFEN 1000  
 MERKCRAPCN IQMDPTFKK NYRFAINGV IMDTLGLVM AQDQIRWYL 1050  
 LSMGSENETH SHFSGHVFV VRKKEVYKMA LYNLVGVFE TVEMLSKAC 1100  
 IWRVECLIGE HLHAGMSTLF LVVSNKQCTP LGMASGHIRD FQITASGQYG 1150  
 QWAPKLARLH YSGINAWST KEFPSWIKVD LLAAPMIHGI KTQGARQKFS 1200  
 SLYISQPIIM YSLDCKWQT YRGNSTGTLM VFFGNVDSSG IKHNIENPFI 1250  
 IARYIRLHPT HYSIRSTLRN ELMGCDLNSC SMLPGMESKA ISDAQITASS 1300  
 YFTNMFATWS PSKARLHLQG RNSNWRPQVN NPKELWQVDF QRTMKVTVGT 1350  
 TQGVKSLTSS MYVKEFLISS SQDGHQWTLF FQNGKVKVQF GNQDSFTPVV 1400  
 NSLDPPLLTR YLRHFPQSWV HQIALRMEVL GCEAQDLYDK THTCPCFPAP 1450  
 ELLGGPSVFL FPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV 1500  
 EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAP 1550  
 EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE 1600  
 SNGQPENNYK TTPPVLDSG SFFLYSLKLV DKSRRWQQGNV FSCSVMHLE 1650  
 HNHYTQKSL LSPG 1664

Immunoglobulin Fc fragment / fragment Fc d'immunoglobuline / fragmento Fc de inmunoglobulina  
 DKTHICFPCE APPELLGGPSV FLPFPKFKDT LMSISRTPEVT CVVVDVSHED 50'  
 PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK 100'  
 CKVSNKALPA PIEKTIKAK GQPREPQVYT LPFSRDELTK NQVSLTCLVK 150'  
 GFYPSDIAVE WESNGQPENNYK TTPPVVLDSDG DGSFPLYSKL TVDKSRWQQG 200'  
 NVFSCSVMHE ALNHHTYQKS LLSLSPG 226'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 6-1444 9-1447 41-101' 147-205' 153-179 248-329 528-554  
 630-711 938-964 1005-1009 1127-1275 1280-1432 1479-1539 1585-1643

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
 Asn-41 Asn-77 Asn-239 Asn-916 Asn-1224 Asn-1515

**efpeglenatidum #**

efpeglenatide

exenatide derivative and human IgG4 Fc dimer linked together with polyethylene glycol derivative:  
 $N^{6,27}, N^{1,9}$ -[ $\omega$ -(oxypropane-1,3-diyl)- $\alpha$ -(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] [1-(imidazol-4-ylacetic acid)]exendin-4 *Heloderma suspectum* (Gila monster), human immunoglobulin G4 Fc fragment-(9'-229')-peptide dimer (11'-11'')-disulfide

efpèglénatide

dérivé de l'exénatide et du dimère de l'IgG4 Fc liés par un pont dérivé du polyéthylèneglycol :  
 $N^{6,27}, N^{1,9}$ -[ $\omega$ -(oxypropane-1,3-diyl)- $\alpha$ -(propane-1,3-diyl)poly(oxyéthylène)] [1-acide (imidazol-4-yl)acétique]exendine-4 *Heloderma suspectum* (monstre de Gila), fragment Fc de l'immunoglobuline G4 humaine-(9'-229')-peptide (11'-11'')-disulfure du dimère

efpeglenatida

derivado de la exenatida y del dímero de la IgG4 Fc unidos por un puente derivado del polietilenglicol :  
 $N^{6,27}, N^{1,9}$ -[ $\omega$ -(oxipropano-1,3-diil)- $\alpha$ -(propano-1,3-diil)poli(oxitileno)] [1-ácido (imidazol-4-il)acético]exendina-4 *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila), fragmento Fc de la inmunoglobulina G4 humana-(9'-229')-péptido (11'-11'')-disulfuro del dímero

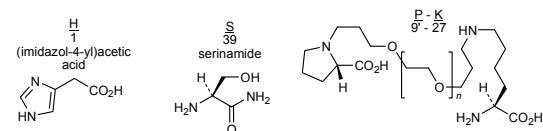
Modified exendin-4 / Exendine-4 modifiée / Exendina-4 modificada  
 HGEFTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNGG PSSGAPPPS 39

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero del Fc de hIGHG4  
 ES CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVDSQ 50'  
 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRNVSVLTV LHQDWLNGKE 100'  
 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK ARGQPREPOV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'  
 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVV DSDGSEFFLYS RLTVDKSRWQ 200'  
 EGNVFSCSVV HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229'

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero del Fc de hIGHG4  
 PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVDSQ 50''  
 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRNVSVLTV LHQDWLNGKE 100''  
 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK ARGQPREPOV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150''  
 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVV DSDGSEFFLYS RLTVDKSRWQ 200''  
 EGNVFSCSVV HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229''

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 11'-11'' 43'-103' 43''-103'' 149'-207' 149''-207''

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

**emactuzumabum #**

emactuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor, CSF-1R, CSF-1R, macrophage colony-stimulating factor 1 receptor, c-fms, FMS, CD115)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18\*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6\*01) [8.7.10] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (CH1 (117-214), hinge (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39\*01 (86.30%) -IGKJ2\*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; dimer (225-225'':228-228'')-bisdisulfide



## émactuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (récepteur du facteur 1 stimulant de colonies, CSF-1R, CSF-1-R, récepteur du facteur 1 stimulant des colonies de macrophages, c-fms, FMS, CD115)], anticorps monoclonal humanisé;  
chaîne lourde gamma1 (1-446) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-18\*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6\*01) [8.7.10] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (CH1 (117-214), charnière (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39\*01 (86.30%) -IGKJ2\*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure

## emactuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (receptor del factor 1 estimulante de colonias, CSF-1R, CSF-1-R, receptor del factor 1 estimulante de colonias de macrófagos, c-fms, FMS, CD115)], anticuerpo monoclonal humanizado;  
cadena pesada gamma1 (1-446) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18\*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6\*01) [8.7.10] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (CH1 (117-214), bisagra (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39\*01 (86.30%) -IGKJ2\*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (107'-213')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCASGYTFT SYDISVWRQA PGQGLEWMGV 50  
IWFDDGNTYA QKLQGRVMT TDTSTSTAYM ELRSLRSDDT AVYICARDQR 100  
LYFDVWGQGT TTVTSSASTK GPSVFLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150  
EPVTVSWNSG ALTSGVHFFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200  
VNHKPSNPKV DKKVEPKSCD KTHCTPPCPA PELLGGPSVF LFPKPKDTL 250  
MISRTPPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300  
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTIKAKG QPREPQVYTL 350  
PFSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQQPENNY KTTTPVLDSD 400  
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK 446

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPFS LSASVGRVIT ITCRASEDVN TYVSWYQQKPK GKAPKLLIYA 50  
ASNRYTGVPS RFGSGSGSDT FFLTISSLQP EDFATYYCQQ SFSYPTFGQQ 100  
TKLEIKRTVA APSVFIFFPS DEQLKSGTAS VVCLLNFFYP REAKVQWKVD 150  
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSLTLL SKADYERHKV YACEVTHQGL 200  
SSPVTKSFNR GEC 213

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

Intra-H (C23-C104) 22-95 143-199 260-320 366-424  
22"-95" 143"-199" 260"-320" 366"-424"

Intra-L (C23-C104) 23"-88" 133"-193"  
23"-88" 133"-193"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 219-213' 219"-213"

Inter-H-H (h 11, h 14) 225-225" 228-228"

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

H CH2 N84.4:  
296, 296"

## emibetuzumabum #

## emibetuzumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MET (met proto-oncogene, hepatocyte growth factor receptor, HGFR, scatter factor receptor, HGF/SF receptor, receptor tyrosine-protein kinase c-Met, papillary renal cell carcinoma 2, RCCP2)], humanized monoclonal antibody;  
gamma4 heavy chain (1-441) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2\*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ5\*01 L123>T (110) (1-115)), IGHG4\*01 (CH1 (116-213), hinge S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K2>del (441)) (116-441)], (129-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39\*01 (84.40%) -IGKJ4\*01) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (109'-215')]; dimer (221-221":224-224")-bisdisulfide

## émibétuzumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MET (proto-oncogène met, récepteur du facteur de croissance hépatocytaire, HGFR, récepteur du facteur de dispersion, récepteur de l'HGF/SF, récepteur protéine-tyrosine kinase c-Met, carcinome papillaire à cellules rénales 2, RCCP2)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-441) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2\*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ5\*01 L123>T (110) (1-115)), IGHG4\*01 (CH1 (116-213), charnière S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K2>del (441)) (116-441)], (129-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39\*01 (84.40%) -IGKJ4\*01 [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (109'-215'))]; dimère (221-221":224-224")-bisdisulfure

## emibetuzumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MET (proto-oncogén met, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, HGFR, receptor del factor de dispersión, receptor del HGF/SF, receptor proteína-tirosina kinasa c-Met, carcinoma papilar de células renales 2, RCCP2)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-441) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV1-2\*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ5\*01 L123>T (110) (1-115)), IGHG4\*01 (CH1 (116-213), bisagra S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K2>del (441)) (116-441)], (129-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39\*01 (84.40%) -IGKJ4\*01 [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (109'-215'))]; dímero (221-221":224-224")-bisdisulfuro

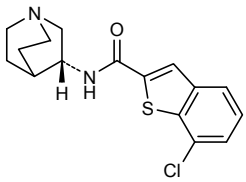
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCASGYFTF DYYMHWVRQA PGQGLEWMGR 50  
 VNPNRRTTY NQKPEGRVTM TDTSTSTAY MELRSLRSD TAVYVCARAN 100  
 WLDYWGQGT VVSSASTKG PSVFLPAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150  
 PVTVSWNSGA LTVSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTKTYTCNV 200  
 DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPEPAPAEA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250  
 TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NMYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV 300  
 LTVLHQDWLNL GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKARGQPRE PQVYTLPPSQ 350  
 EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTT PVLDSGDSFF 400  
 LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNN YTKQSLSLSL G 441

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 DIQMTQSPFS LSASVGRVT ITCSVSSSVS SIYLHWYQK PGKAPKLLIY 50  
 STSNLASGVP SRFSGSSTG DFELTISLQ PEDFATYCYQ VYSGYPLPFG 100  
 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150  
 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TSKADYEKH KVIACEVTHQ 200  
 GLSSPVTKSF NRGEC 215

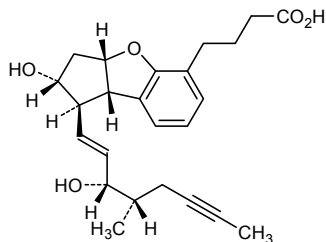
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 256-316 362-420  
 22"-96" 142"-198" 256"-316" 362"-420"  
 Intra-L (C23-C104) 23'-89' 135'-195'  
 23"'-89'" 135"'-195'"  
 Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 129-215' 129"-215"  
 Inter-H-H (h 8, h 11) 221-221" 224-224"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
 H CH2 N84.4:  
 292, 292"

Other post-translational modifications  
 Autres modifications post-traduccionnelles  
 Otras modificaciones post-traduccionales  
 Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

<b>enadenotucirevum #</b> enadenotucirev	chimeric oncolytic adenovirus Ad3/Ad11p containing two deletions in the viral genome in the E3 region (2444 bp) and in the E4 region (24 bp) and 197 non-homologous nucleotides in the E2B region
énadénotucirev	adénovirus chimérique oncolytique Ad3/Ad11p contenant deux suppressions dans le génome viral, dans la région E3 (2444 pb) et dans la région E4 (24 pb) et 197 nucléotides non-homologues dans la région E2B
enadenotucirev	adenovirus quimérico oncolítico Ad3/Ad11p que contiene dos deleciones en el genoma viral, en la región E3 (2444 pb) y en la región E4 (24 pb) y 197 nucléotidos no-homólogos en la región E2B
<b>enceniclinum</b> encenicline	<i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-7-chloro-1-benzothiophene-2-carboxamide
encénicline	<i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-7-chloro-1-benzothiophène-2-carboxamide
enceniclina	<i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-7-cloro-1-benzotiofeno-2-carboxamida  C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> OS
	
<b>esuberaprostum</b> esuberaprost	(+)-4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,8 <i>bS</i> )-2-hydroxy-1-[(1 <i>E</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-2,3,3 <i>a</i> ,8 <i>b</i> -tetrahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ][1]benzofuran-5-yl]butanoic acid
ésubéraprost	(+)-acide4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,8 <i>bS</i> )-2-hydroxy-1-[(1 <i>E</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-hydroxy-4-méthyloct-1-én-6-yn-1-yl]-2,3,3 <i>a</i> ,8 <i>b</i> -tétrahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ][1]benzofuran-5-yl]butanoïque
esuberaprost	(+)-ácido 4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,8 <i>bS</i> )-2-hidroxi-1-[(1 <i>E</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il]-2,3,3 <i>a</i> ,8 <i>b</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>b</i> ][1]benzofuran-5-il]butanoico

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>



**evofosfamidum**  
evofosfamide

(1-methyl-2-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)methyl *N,N*-bis(2-bromoethyl)phosphorodiamidate

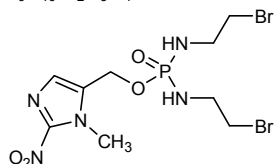
évofosfamide

*N,N*-bis(2-bromoéthyl)phosphorodiamidate de (1-méthyl-2-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)méthyle

evofosfamida

*N,N*-bis(2-bromoetil)fosforodiamidato de (1-metil-2-nitro-1*H*-imidazol-5-il)metilo

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P



**ferricum maltolum**  
ferric maltol

tris(2-methyl-4-oxo-κ*O*-4*H*-pyran-3-olato-κ*O*)iron(III)

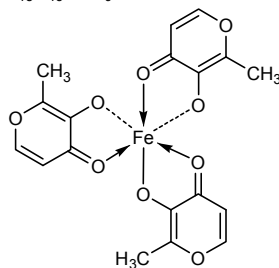
maltol ferrique

tris(2-méthyl-4-oxo-κ*O*-4*H*-pyran-3-olato-κ*O*)fer(III)

maltol férrico

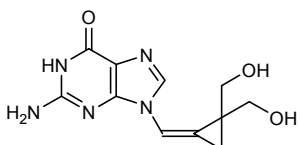
tris(2-metil-4-oxo-κ*O*-4*H*-piran-3-olato-κ*O*)hierro(III)

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FeO<sub>9</sub>



**filociclovirum**  
filociclovir

2-amino-9-((*Z*)-[2,2-bis(hydroxymethyl)cyclopropylidene]methyl)-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one

filociclovir	2-amino-9-((Z)-[2,2-bis(hydroxyméthyl)cyclopropylidène]méthyl)-1,9-dihydro-6H-purin-6-one
filociclovir	2-amino-9-((Z)-[2,2-bis(hydroximetil)ciclopropilideno]metil)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona  C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
	
<b>firivumabum #</b> firivumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[influenza A virus hemagglutinin HA], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-453) [ <i>Homo sapiens</i> VH (IGHV1-69*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03 (CH1 (124-221), hinge (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12>D (362), M14>L (364), A110>G (437) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [ <i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-15*01 (83.20%) -IGKJ3*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide
firivumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[hémagglutinine HA du virus de la grippe A], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-453) [ <i>Homo sapiens</i> VH (IGHV1-69*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03 (CH1 (124-221), charnière (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12>D (362), M14>L (364), A110>G (437) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [ <i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-15*01 (83.20%) -IGKJ3*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure
firivumab	immunoglobulina G1-kappa, anti-[hemagglutinina HA del virus de la gripe A], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ; cadena pesada gamma1 (1-453) [ <i>Homo sapiens</i> VH (IGHV1-69*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03 (CH1 (124-221), bisagra (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12>D (362), M14>L (364), A110>G (437) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [ <i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-15*01 (83.20%) -IGKJ3*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 QVQLVQSGAE VKMPGSSVKV SCKTSGVFFS SHAISWVRQA PGQGLEWMGG 50  
 ISPMFGTTHY AOKFQGRVTI TADQSTTTAY MELTSLTSED TAVYYCARDG 100  
 AGSYYPNWF DPWGQGTLLV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAAALGC 150  
 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200  
 TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPCPAPEL LGGPSVFLFP 250  
 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDEPEK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300  
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKV NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350  
 EPQVYTLPPS RDELTKNQV LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQFENNYKTT 400  
 PFLVDSDDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEGLHN HYTQKSLSL 450  
 PGK 453

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASENIW NNLAWYQQKQ GQAPRLISG 50  
 ASTGATGVPS RFRGSGSRTE FTLLTISLQS EDFAIYFCQQ YNSWPRTFGP 100  
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQMKV 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSILT LSKADYKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RGEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 Intra-H (C23-C104) 22-96 150-206 267-327 373-431  
 22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"  
 Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"  
 23"-88" 134"-194"  
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 226-214' 226"-214"  
 Inter-H-H (h 11, h 14) 232-232' 235-235"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
 H CH2 N84.4:  
 303, 303"

**fosdagrocoratum**

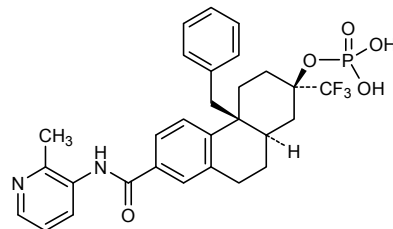
fosdagrocorat

(2*R*,4*aS*,10*aR*)-4*a*-benzyl-7-[(2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl]-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthren-2-yl dihydrogen phosphate

fosdagrocorat

dihydrogénophosphate de (2*R*,4*aS*,10*aR*)-4*a*-benzyl-7-[(2-méthylpyridin-3-yl)carbamoyl]-2-(trifluorométhyl)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophénanthrén-2-yle

fosdagrocorat

dihidrógenofosfato de (2*R*,4*aS*,10*aR*)-4*a*-benzil-7-[(2-metilpiridin-3-il)carbamoi]-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantren-2-iloC<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P**funapidum**

funapide

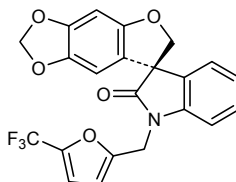
(3'*S*)-1'-[[5-(trifluoromethyl)furan-2-yl]methyl]-2*H*,6*H*-spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxole-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-one

funapide

(3'*S*)-1'-[[5-(trifluorométhyl)furan-2-yl]méthyl]-2*H*,6*H*-spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxole-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-one

funapida

(3'*S*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2*H*,6*H*-espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>

**furaprevirum**  
furaprevir

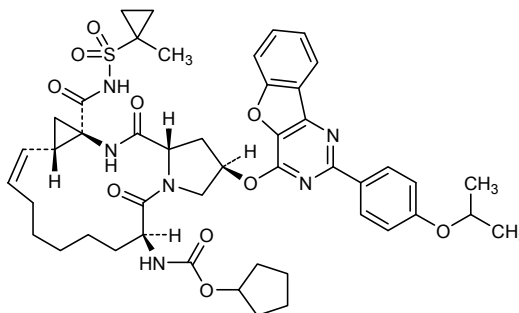
cyclopentyl {(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonamido)carbonyl]-2-[(2-{4-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl]carbamate

furaprévir

{(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-méthylcyclopropane-1-sulfonamido)carbonyl]-2-[(2-{4-[(propan-2-yl)oxy]phényl}benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadécahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadécin-6-yl]carbamate de cyclopentyle

furaprevir

{(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-metilciclopropano-1-sulfonamido)carbonyl]-2-[(2-{4-[(propan-2-il)oxi]fenil}benzofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadecahidrociclopropa[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadécin-6-il]carbamato de ciclopentilo

C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S

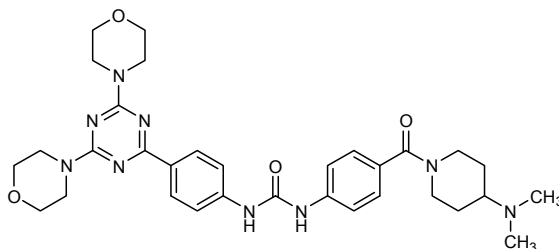
**gedatolisibum**  
gedatolisib

*N*-{4-[[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl]phenyl}-*N'*-{4-[4,6-di(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}urea

gédatolisib

*N*-{4-[[4-(diméthylamino)pipéridin-1-yl]carbonyl]phényl}-*N'*-{4-[4,6-di(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]phényl}urée

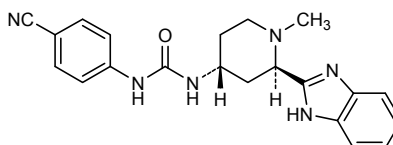
gedatolisib

*N*-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-*N'*-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}ureaC<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub>**glasdegibum**  
glasdegib*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-methylpiperidin-4-yl]-*N'*-(4-cyanophenyl)urea

glasdegib

*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-méthylpipéridin-4-yl]-*N'*-(4-cyanophényl)urée

glasdegib

*N*-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-*N'*-(4-cianofenil)ureaC<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O**idasanutlinum**  
idasanutlin4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethylpropyl)pyrrolidine-2-carboxamido]-3-methoxybenzoic acid

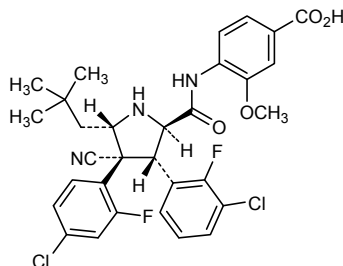
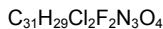
idasanutline

acide 4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-chloro-2-fluorophényl)-4-(4-chloro-2-fluorophényl)-4-cyano-5-(2,2-diméthylpropyl)pyrrolidine-2-carboxamido]-3-méthoxybenzoïque

idasanutlina

ácido 4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidina-2-carboxamido]-3-metoxibenzoico





**imalumabum #**  
imalumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MIF (macrophage migration inhibitory factor, glycosylation-inhibiting factor, GLIF, GIF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;  
gamma1 heavy chain (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23\*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ3\*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1\*03 (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 (IGKV1-39\*01 (85.30%) -IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide

imalumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MIF (facteur inhibiteur de la migration des macrophages, facteur inhibant la glycosylation, GLIF, GIF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;  
chaîne lourde gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23\*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ3\*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1\*03 (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 (IGKV1-39\*01 (85.30%) -IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

imalumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MIF (factor inhibidor de la migración de macrófagos, factor inhibidor de la glicosilación, GLIF, GIF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;  
cadena pesada gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23\*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ3\*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1\*03 (CH1 (119-216), bisagra (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39\*01 (85.30%) -IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYSMNWVRQA PGKGLEWVSS 50  
 IGSSGGTTY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAGSQ 100  
 WLYGMDVWQG GTTVTVSSAS TRGSPVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150  
 FEPVTVSWN SGALTSQVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVF SSSLGTQTYI 200  
 CNVNHKPSNT KVKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250  
 TLMISRTPEV TCVVVDVSHS DPEVKFNWYV DGEVHNAKT KPREEQYNST 300  
 YRVVSVLTVL HQDMLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350  
 TLPSPREMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQFEN NYKTPPVLD 400  
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK 448

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRSSQRIK TYLNWYQQKPK GKAPKLLIFV 50  
 AHSQSQGVPS RFRGSGSETD FLITISGLQP EDSATYYCQQ SFWTPLTFFG 100  
 GIKVETIKRIV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY PREAKVQHKV 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RGEK 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"

**indoximodum**

indoximod

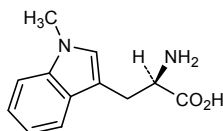
1-methyl-D-tryptophan

indoximod

1-méthyl-D-tryptophane

indoximod

1-metil-D-triptófano

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**lemborexantum**

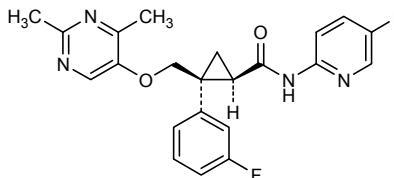
lemborexant

(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl]-2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

lemborexant

(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-diméthylpyrimidin-5-yl)oxy]méthyl]-2-(3-fluorophényl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

lemborexant

(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamidaC<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

lenzilumab #  
lenzilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage), granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3\*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1\*03 (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') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20\*01 (85.40%) -IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimer (228-228":231-231")-bisdisulfide

## lenzilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (facteur 2 stimulant de colonies (granulocyte-macrophage), facteur stimulant des colonies de granulocytes et macrophages, GM-CSF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3\*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1\*03 (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') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20\*01 (85.40%) -IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

## lenzilumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (factor 2 estimulante de colonias (granulocitos-macrófagos), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, GM-CSF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3\*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1\*03 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfuro con la ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20\*01 (85.40%) -IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 QVQLVQSGAE VKKFGASVKV SCKASGYSTF NYYIHWVRQA PGQRLEWMGW 50  
 INAGNGNTKY SQKFQGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCVRRQ 100  
 RFPYYFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPEL AFSKSTSGG TAALGCLVKD 150  
 YFPEFVTVSW NSGALLSIVH TTPAVLQSSG LLSLSVTVV FSSSLGTQTY 200  
 ICMVNHKFSN TRDKKRVFPK SCDKTHCP GPAPELLGG SVFLPFRK 250  
 DTLMISRTEE VTCVVDVDSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300  
 TYRIVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTIISK AKGQPREPQV 350  
 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGIFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTFPVL 400  
 DSDGGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 EIVLTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVG TNVAWYQQKQ GPAPRVLIIYS 50  
 TSSRATGITD RFGSGSGSDT FTLTISRLEP EDFAVIYCCQ FNKSPILTFGG 100  
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYERKH VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RGEK 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"

**lonoctocogum alfa #**

lonoctocog alfa

recombinant DNA derived B domain deleted single-chain human blood coagulation factor VIII, produced in Chinese hamster ovary (CHO) D944 cells, glycoform alfa: des-(765-1652)-human blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor, procoagulant component)

lonoctocog alfa

facteur VIII de coagulation humain dont le domaine B a été supprimé, chaîne unique, produit par les cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) D944 à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa; dès-(765-1652)-facteur VIII de coagulation humain (facteur antihémophilique, composé procoagulant)

lonoctocog alfa

factor VIII de coagulación humano al que se ha suprimido el dominio B, monocatenario, producido por células ováricas de hamster chino (CHO) D944 a partir de ADN recombinante, forma glicosilada alfa; des-(765-1652)-factor VIII de coagulación humano (factor antihemofílico, componente procoagulante)

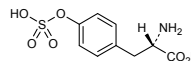
Sequence / Séquence / Secuencia

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVYVKKTL 50  
 FVEFTDHLFN IAKFRPPWVG LLGFTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA 100  
 VGVSYWKASE GAEDDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150  
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTO TLHKFILLFA 200  
 VEDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPLIGCHR 250  
 KSVYVHVGIM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISF ITFLTAQTLL 300  
 MDLGGFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEYDDDL 350  
 TDEMDVVRP DDDNSPFSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAE EDWDYAPLVL 400  
 APDDRYSKSO YLNNGQRIQ RKYKVRVEMA YTDFTFKTR AIQHESGILG 450  
 PLLYGEVGDY LLIIIFKQAS RPYNIYPGII TDVRFPLYSR LKGVKHLKD 500  
 FPIIPGEIHK YKWTVVVEDG PTKSDRCLIT RYVSSFNME RDLASGLIG 550  
 LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLNPAG 600  
 VQLEDPEFQA SNIMHSINGV VEDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQDFLS 650  
 VFFSGYTPKH KMVVEDITL PFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700  
 GMTALLKVS CDKNTGDYFE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFGNSRHP 750  
 TRQKQFNATT IPENTTLQSD QEBIDYDDTI SVMKKEDFD IYDEENQSP 800  
 RSFQKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKVVFQEF 850  
 TDGSAFTQPLY RGELEHHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRQ ASRPVSFYSS 900  
 LISYEDDQRO GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMPTKD EFDCWAYF 950  
 SDVDLEKDVH SGLIGPLLC HTNTLNPAG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS 1000  
 WYFTENMERN CRAPCNQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPLGVMAQDQ 1050  
 RIRWYLLSMG SNEIHSIHF SGHVFTVRKK EYKMALYNL YPGVFETVEM 1100  
 LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTFLVYS NKCQTPFGMA SGHIRDFQIT 1150  
 ASGQYQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIHGIKTCQ 1200  
 ARQKFSLLYI SQFLIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSGKIKHN 1250  
 IFNPFIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMSKRAISDA 1300  
 QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRQVNNFKE WLQVDFQKTM 1350  
 KVTGVTTQGV KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD 1400  
 SFTFVNSLD FPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY 1444

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 153-179 248-329 528-554 630-711 944-970 1011-1015 1133-1281 1286-1438

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

Y  
 346-718-719-723-776-792  
 O-sulfoTyr



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
 Asn-41 Asn-239 Asn-757 Asn-764 Asn-922 Asn-1230  
 Glycosylation site (Q) / Site de glycosylation (Q) / Posición de glicosilación (Q)  
 Ser-743

**lulizumabum pegolum #**

lulizumab pegol

immunoglobulin V-kappa pegylated, anti-[*Homo sapiens* CD28 (TP44, T cell specific surface glycoprotein CD28)], humanized monoclonal antibody; V-kappa domain (1-107) [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1D-13\*01 (84.30%) D86>C (70) -IGKJ1\*01 G119>S (99)) [6.3.9] (1-107)] -arginyl (108); conjugated via a linker of the maleimide group (thioether bond with cysteinyl 86 (70)) to two linear chains of methoxy polyethylene glycol 20 (mPEG20)

lulizumab pégol	immunoglobuline V-kappa pégylé, anti-[ <i>Homo sapiens</i> CD28 (TP44, glycoprotéine de surface CD28 spécifique des cellules T)], anticorps monoclonal humanisé; domaine V-kappa (1-107) [V-KAPPA humanisé ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1D-13*01 (84.30%) D86>C (70) -IGKJ1*01 G119>S (99)) [6.3.9] (1-107)] -arginyl (108); conjugué via un linker du groupe maléimide (liaison thioéther avec cystéinyl 86 (70)) à deux chaînes linéaires de méthoxy polyéthylène glycol 20 (mPEG20)
lulizumab pegol	immunoglobulina V-kappa pegilada, anti-[ <i>Homo sapiens</i> CD28 (TP44, glicoproteína de superficie CD28 específico de células T)], anticuerpo monoclonal humanizado; dominio V-kappa (1-107) [V-KAPPA humanizado ( <i>Homo sapiens</i> IGKV1D-13*01 (84.30%) D86>C (70) -IGKJ1*01 G119>S (99)) [6.3.9] (1-107)] -arginil (108); conjugado mediante conector del grupo maleimida (unión tioéter con cisteinil 86 (70)) con dos cadenas lineales de metoxi polietilen glicol 20 (mPEG20)
	<pre> DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRASRPW PFLWYQQKPK GKAPKLLIYF 50 TSRLRHGVPS RFGSGSGTFC FTLTISSLQF EDFATYYCLQ NVANPATFSQ 100 GTVKVEIKR  108 </pre>
	Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-L (C23-C104) 23-88
	Pegylation site / Site de pegylation / Posición de pegilación D86>C: 70
<b>lumretuzumabum #</b> lumretuzumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH ( <i>Homo sapiens</i> IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01(CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)],(223-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [humanized V-KAPPA ( <i>Homo sapiens</i> IGKV4-1*01 (93.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (114'-220')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide
lumrétuzumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[ <i>Homo sapiens</i> ERBB3 (récepteur tyrosine-protéine kinase erbB3, HER3)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé ( <i>Homo sapiens</i> IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01(CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)],(223-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [V-KAPPA humanisé ( <i>Homo sapiens</i> IGKV4-1*01 (93.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (114'-220')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

## lumretuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tirosina-proteína kinasa erbB3, HER3)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV1-18\*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4\*01 [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV4-1\*01 (93.10%) -IGKJ2\*01 [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (114'-220')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

## Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFR SSIYSWVRQA PGQGLEWMGW 50  
IYAGTGPSY NQKLGQVMT TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCARHR 100  
DYYSNLTYS GQGLTIVTSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG G'AAALGCLVK 150  
DYFPEPVTYS WNSGALTSVG HTFPAVLQSS GLYSLSVVT VPSSSLGTQT 200  
YICNVNKKPS NTKVDKKEP KSCDKHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKP 250  
KDTLMSRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300  
STYRVSVLT VLNQDNLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTI S KAKGQPREPQ 350  
VYTLPPSRDE LTKNQVSLT LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPEV 400  
LDSDSGFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNYHT QKSLSLSPG 449

## Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL NSGNQKNYLT WYQQKPGQP 50  
KLLIYWASTR ESGVDFRFSG SSGSDTFTLT ISSLQAEDVA VYQCSDYSY 100  
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNFPYPREA 150  
KVQWQVDNAL QSGNSQESV EQDSKDSSTYS LSSSLTLSKA DYERHKVYAC 200  
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220

## 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) 23-94" 140"-200"  
23"-94" 140"-200"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-220" 223"-220"

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"

Enriched in bisected non-fucosylated oligosaccharides

Enrichi en oligosaccharides non-fucosylés bisectés

Enriquecido con oligosacáridos bisecados no fucosilados

## Other post-translational modifications

Autres modifications post-traduccionnelles

Otras modificaciones post-traduccionales

Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

## merotocinum

merotocin

*N*-(4-sulfanylbutanoyl)-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyll-L-asparaginyll-L-cysteinyl-*N*-[(4-fluorophenyl)methyl]glycyl-L-leucylglycinamide cyclic (1-5)-thioether

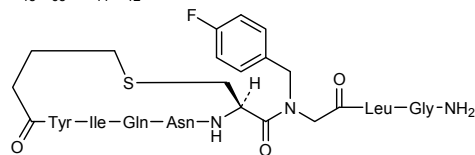
mérotocine

(1-5)-thioéthercyclique du *N*-(4-sulfanylbutanoyl)-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyll-L-asparaginyll-L-cystéinyl-*N*-[(4-fluorophényl)méthyl]glycyl-L-leucylglycinamide

merotocina

(1-5)-tioetercíclico del *N*-(4-sulfanilbutanoil)-L-tirosil-L-isoleucil-L-glutaminil-L-asparaginil-L-cisteinil-*N*-[(4-fluorofenil)metil]glicil-L-leucilglicinamida

C<sub>48</sub>H<sub>68</sub>FN<sub>11</sub>O<sub>12</sub>S



**mibenratidum**  
mibenratide

an 18 amino acid cyclic peptide largely homologous to amino acids 202-220 of the  $\beta_1$ -adrenergic receptor second extracellular loop (AR-ECII) that binds to anti- $\beta_1$ -AR pathological autoantibodies:

cyclo(L-alanyl-L-arginyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-asparaginyl-L- $\alpha$ -aspartyl-L-prolyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-seryl-L- $\alpha$ -aspartyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-glutamyl-L-alanyl-L- $\alpha$ -aspartyl-L- $\alpha$ -glutamyl), cyclic (4-10)-disulfide

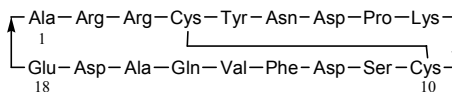
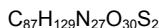
## mibenratide

peptide cyclique de 18 acides aminés largement homologue aux acides aminés 202-220 de la seconde boucle extracellulaire de l'adrénorécepteur  $\beta_1$  (AR-ECII) qui se lie aux autoanticorps anti- $\beta_1$ -AR pathologiques: (4-10)-disulfure cyclique du cyclo(L-alanyl-L-arginyl-L-arginyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-asparaginyl-L- $\alpha$ -aspartyl-L-prolyl-L-lysyl-L-cystéinyl-L-séryl-L- $\alpha$ -aspartyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-glutamyl-L-alanyl-L- $\alpha$ -aspartyl-L- $\alpha$ -glutamyl)

## mibenratida

péptido cíclico de 18 aminoácidos altamente homólogo a los aminoácidos 202-220 del segundo bucle extracelular del adrenoreceptor  $\beta_1$  (AR-ECII) que se une a los autoanticuerpos anti- $\beta_1$ -AR patológicos:

(4-10)-disulfuro cíclico del ciclo (L-alanil-L-arginil-L-arginil-L-cisteinil-L-tirosil-L-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-prolil-L-lisil-L-cisteinil-L-seril-L- $\alpha$ -aspartil-L-fenilalanil-L-valil-L-glutaminil-L-alanil-L- $\alpha$ -aspartil-L- $\alpha$ -glutamil)

**modimelanotidum**  
modimelanotide

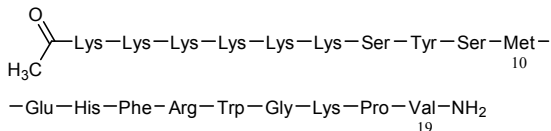
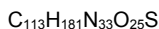
acetylhexa-L-lysyl[human melanotropin alpha (alpha-MSH)]

## modimélanotide

acétylhexa-L-lysyl[mélanotropine alpha humaine (alpha-MSH)]

## modimelanotida

acetilhexa-L-lisil[melanotropina alfa humana (alfa-MSH)]



**mongersenum**

mongersen

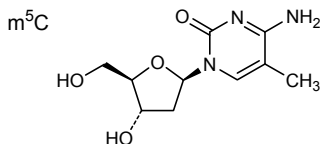
*all-P-ambo-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiothymidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioadenilyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxycytidine*

mongersen

*tout-P-ambo-2'-déoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiothymidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioadényl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-déoxycytidine*

mongersén

*todo-P-ambo-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxicitidina*

C<sub>200</sub>H<sub>261</sub>N<sub>69</sub>O<sub>107</sub>P<sub>20</sub>S<sub>20</sub>(3'→5')d(P-thio)(G-T-m<sup>5</sup>C-G-C-C-C-T-T-C-T-C-C-m<sup>5</sup>C-G-C-A-G-C)**napabucasinum**

napabucasin

2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

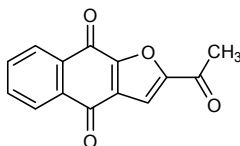
napabucasine

2-acétylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

napabucasina

2-acetilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona

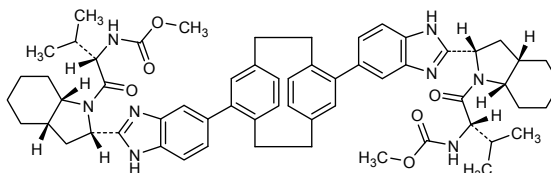


C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>**odasvirum**  
odasvirdimethyl *N,N'*-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-1<sup>2</sup>,4<sup>2</sup>-diylbis{1*H*-benzimidazole-5,2-diyl}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahydro-1*H*-indole-2,1-diyl}][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutan-1,2-diyl])biscarbamate

odasvir

*N,N'*-(1,4(1,4)-dibenzénacyclohexaphane-1<sup>2</sup>,4<sup>2</sup>-diylbis{1*H*-benzimidazole-5,2-diyl}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahydro-1*H*-indole-2,1-diyl])[(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutan-1,2-diyl])biscarbamate de diméthyle

odasvir

*N,N'*-(1,4(1,4)-dibencenacyclohexafano-1<sup>2</sup>,4<sup>2</sup>-diilbis{1*H*-benzimidazol-5,2-diil}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahidro-1*H*-indol-2,1-diil])[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil])biscarbamato de dimetiloC<sub>60</sub> H<sub>72</sub> N<sub>8</sub> O<sub>6</sub>**olipudasum alfa #**  
olipudase alfa

recombinant DNA derived des-(1-13)-human sphingomyelin phosphodiesterase (acid sphingomyelinase, EC-3.1.4.12), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

olipudase alfa

dès-(1-13)-sphingomyéline phosphodiesterase humaine (sphingomyélinase acide, EC-3.1.4.12), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa

olipudasa alfa

des-(1-13)-esfingomielina fosfodiesterasa humana (esfingomielinasa ácida, EC-3.1.4.12), producida en células ováricas de hamster chino a partir de ADN recombinante, forma glicosilada alfa

## Sequence / Séquence / Secuencia

HPLSPQG HPARLHRIVP RLRDVFQWGN LTCPICKGLF 50  
 TAINLGLKKE PNVARVGSVA IKLCNLLKIA PPAVCQSIVH LFEDDMVEVM 100  
 RRSVLPSEEA CGLLLGSTCG HWDIFSSWNI SLPTVPKPPP KPSPPPAPGA 150  
 PVSRIFLFLTD LHWHDYLEG TDPDCADFLC CRRGSLPPA SRPGAGYWGE 200  
 YSKCDLFLRT LESLLSGLGP AGPFDVYVWT GDIPAHDVWH QTRQDQLRAL 250  
 TTVTALVRKF LGPVFVYPAV GNHSTPVNS FPPPFIEGNH SSRWLYEAMA 300  
 KAWEPWLPAE ALRTLRYGGF YALSPYPGLR LISLNMNFC S RENFWLLINS 350  
 TDPAGLQWL VGELQAAEDR GDKVHIIGHI PPGHCLKSWS WNYRIVARY 400  
 ENTLAAQFFG HTHVDFEVF YDEETLSRPL AVAFLAPSAT TYIGLNPGYR 450  
 VYQIDGNYSG SSHVLDHET YILNLTQANI PGAIPHQQL YRARETYGLP 500  
 NTLPTAHHNL VYMRGDMQL FQTFWFLYKH GHPPSEPCGT PCRLATLCAQ 550  
 LSARADSPAL CRHLMPDGSL PEAQSLWFRP LFC 583

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 43-119 46-111 74-85 175-180 181-204 339-385 538-542 548-561

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
 Asn-40 Asn-129 Asn-289 Asn-349 Asn-457 Asn-474

**omipalisibum**  
 omipalisib

2,4-difluoro-*N*-{2-methoxy-5-[4-(pyridazin-4-yl)quinolin-6-yl]pyridin-3-yl}benzenesulfonamide

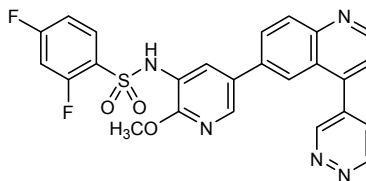
omipalisib

2,4-difluoro-*N*-{2-méthoxy-5-[4-(pyridazin-4-yl)quinoléin-6-yl]pyridin-3-yl}benzènesulfonamide

omipalisib

2,4-difluoro-*N*-{2-metoxi-5-[4-(piridazin-4-il)quinolein-6-il]piridin-3-il}benzenosulfonamida

C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S



**orilotimodum**  
 orilotimod

D-γ-glutamyl-D-tryptophan

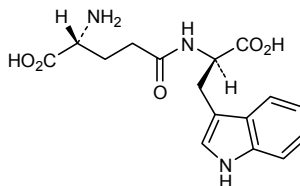
orilotimod

D-γ-glutamyl-D-tryptophane

orilotimod

D-γ-glutamyl-D-triptófano

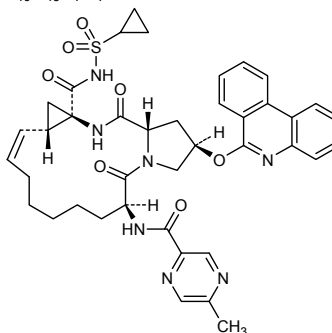
C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>



**paritaprevirum**  
 paritaprevir

(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxamide

paritaprévir	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i> )- <i>N</i> -(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-méthylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phénanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -tétradécahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadécine-14 <i>a</i> (5 <i>H</i> )-carboxamide
paritaprevir	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>Z</i> ,13 <i>aS</i> ,14 <i>aR</i> ,16 <i>aS</i> )- <i>N</i> -(ciclopropilsulfonyl)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13 <i>a</i> ,14,15,16,16 <i>a</i> -tetradecahidrocioprope[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14 <i>a</i> (5 <i>H</i> )-carboxamida

C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S

pasotuxizumabum #  
pasotuxizumab

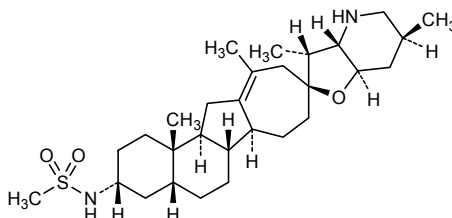
immunoglobulin scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folate hydrolase, prostate specific membrane antigen, PSMA)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], humanized and chimeric monoclonal antibody bispecific single chain;  
scFv anti-FOLH1 (1-243) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-11\*01 (85.70%)-(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.14](1-121)-15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (122-136) -humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16\*01 (81.10%)-IGKJ2\*01Q120>G (236)) [6.3.9](137-243)] -6-mer seryl-tetraglycyl-seryl linker (244-249) -scFv anti-CD3E (250-498) [*Mus musculus* VH (*Mus musculus* IGHV10-1\*02 (91.90%)-(IGHD)-IGHJ3\*01) [8.10.16] (250-374) -15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (375-389) -humanized V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-43\*01(85.10%)-IGLJ3\*02 [9.3.9] (390-498)] -hexahistidine (499-504)

pasotuxizumab

immunoglobuline scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folate hydrolase, antigène membranaire spécifique de la prostate, PSMA)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], anticorps monoclonal humanisé et chimérique bispécifique à chaîne unique;  
scFv anti-FOLH1(1-243) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-11\*01 (85.70%)-(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.14](1-121)-15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (122-136) - V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16\*01 (81.10%)-IGKJ2\*01Q120>G (236)) [6.3.9](137-243)] -6-mer séryl-tétraglycyl-séryl linker (244-249) -scFv anti-CD3E (250-498) [*Mus musculus* VH (*Mus musculus* IGHV10-1\*02 (91.90%)-(IGHD)-IGHJ3\*01) [8.10.16] (250-374) -15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (375-389) - V-LAMBDA humanisé (*Homo sapiens* IGLV7-43\*01(85.00%)-IGLJ3\*02 [9.3.9] (390-498)] -hexahistidine (499-504)

pasotuxizumab	<p>inmunoglobulina scFv-scFv, anti-[<i>Homo sapiens</i> FOLH1 (folato hidrolasa, antígeno de membrana específico de la próstata, PSMA)]/anti-[<i>Homo sapiens</i> CD3E (CD3 épsilon)], anticuerpo monoclonal humanizado y quimérico biespecífico monocatenario;</p> <p>IGHV3-11*01 (85.70%)-(IGHD)-IGHJ4*01 [8.8.14] (1-121) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector (122-136) - V-KAPPA humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-16*01 (81.10%)-IGKJ2*01Q120&gt;G (236)) [6.3.9] (137-243)] -6-mer seril-tetraglicil-seril conector (244-249) -scFv anti-CD3E (250-498) [<i>Mus musculus</i> VH (<i>Mus musculus</i> IGHV10-1*02 (91.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01) [8.10.16] (250-374) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector 375-389) -V-LAMBDA humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGLV7-43*01(85.00%)-IGLJ3*02 [9.3.9] (390-498)] -hexahistidina (499-504)</p>
	<pre> QVQLVESGGG LVKPGESLRL SCAASGFTFS DYYMYWRQA PGKGLEWVAI 50 ISDGGYYTYY SDIKGRFTI SRDPAKNSLY LQMNSLKAED TAVYYCARGF 100 PLLRHGAMDY WGGGTLVTVS SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSSLAS 150 VGDRTVITCK ASQNVDTNVA WYQKPGQAP KSLIYSASYR YSDVPSRFSG 200 SASGTDFTLT ISSVQSEDFI TYTCQQYDSY PYTFGGGTKL EIKSGGGGSE 250 VQLVESGGGL VQPGGSLKLS CAASGFTFNK YAMNWRQAP GKGLEWVARI 300 RSKYNNYATY YADSVKDRFT ISRDDSKNTA YLQMNLRKTE DTAVYYCVRH 350 GNFNGYISY WAYWQGQTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG TVVYQEPSTL 400 VSPGGTTLT CGSSTGAVTS GNYPNWVQQR PGQAPRGLIG GTKFLAPGTP 450 ARFSGSLGG KAALTLGVQ FEDEAEYVCV LWYSNRWVFG GGTKLTVLHH 500 HHHH                     </pre>
	<p>Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-chain C23 C104 22-96 159-224 271-347 411-479</p>
patidegibum patidegib	<p><i>N</i>-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>,3'<i>R</i>,3<i>aS</i>,4'<i>aR</i>,6<i>S</i>,6'<i>aR</i>,6'<i>bS</i>,7<i>aR</i>,12'<i>aS</i>,12'<i>bS</i>)-3,6,11',12'<i>b</i>-tetramethyl-2',3',3<i>a</i>,4,4',4'<i>a</i>,5,5',6,6',6'<i>a</i>,6'<i>b</i>,7,7',7<i>a</i>,8',10',12',12'<i>a</i>,12'<i>b</i>-icosahydro-1'<i>H</i>,3<i>H</i>-spiro[furo[3,2-<i>b</i>]pyridine-2,9'-naphtho[2,1-<i>a</i>]azulen]-3'-yl]methanesulfonamide</p>
patidégib	<p><i>N</i>-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>,3'<i>R</i>,3<i>aS</i>,4'<i>aR</i>,6<i>S</i>,6'<i>aR</i>,6'<i>bS</i>,7<i>aR</i>,12'<i>aS</i>,12'<i>bS</i>)-3,6,11',12'<i>b</i>-tétraméthyl-2',3',3<i>a</i>,4,4',4'<i>a</i>,5,5',6,6',6'<i>a</i>,6'<i>b</i>,7,7',7<i>a</i>,8',10',12',12'<i>a</i>,12'<i>b</i>-icosahydro-1'<i>H</i>,3<i>H</i>-spiro[furo[3,2-<i>b</i>]pyridine-2,9'-naphtho[2,1-<i>a</i>]azulen]-3'-yl]méthanesulfonamide</p>
patidegib	<p><i>N</i>-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>,3'<i>R</i>,3<i>aS</i>,4'<i>aR</i>,6<i>S</i>,6'<i>aR</i>,6'<i>bS</i>,7<i>aR</i>,12'<i>aS</i>,12'<i>bS</i>)-3,6,11',12'<i>b</i>-tetrametil-2',3',3<i>a</i>,4,4',4'<i>a</i>,5,5',6,6',6'<i>a</i>,6'<i>b</i>,7,7',7<i>a</i>,8',10',12',12'<i>a</i>,12'<i>b</i>-icosahidro-1'<i>H</i>,3<i>H</i>-espiro[furo[3,2-<i>b</i>]piridina-2,9'-nafto[2,1-<i>a</i>]azulen]-3'-il]metanosulfonamida</p>

C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S



**peficitinibum**

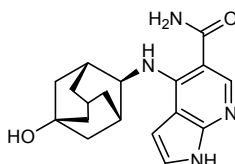
peficitinib

4-[[[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

péficitinib

4-[[[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

peficitinib

4-[[[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il]amino]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carboxamidaC<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>**pegargiminasum #**

pegargiminase

[111-glutamic acid,209-serine]arginine deiminase (ADI, arginine dihydrolase, AD) from *Mycoplasma hominis*, an average of five amino groups are amidified with 4-[ω-methoxypoly(oxyethylene)]-4-oxobutanoyl, produced in *Escherichia coli*

pégargiminase

[111-acide glutamique,209-sérine]arginine désiminase (ADI, arginine dihydrolase, AD) de *Mycoplasma hominis*, produite par *Escherichia coli*, et dont cinq groupes amino, en moyenne, sont amidifiés par le 4-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]-4-oxobutanoyle

pegargiminasa

[111-ácido glutámico,209-seria]arginina desiminasa (ADI, arginina dihidrolasa, AD) de *Mycoplasma hominis*, producida en *Escherichia coli*, en la cual 5 grupos amino por término medio, están amidificado por 4-[ω-metoxipoli(oxietileno)]-4-oxobutanoiloC<sub>2091</sub>H<sub>3276</sub>N<sub>540</sub>O<sub>607</sub>S<sub>15</sub> ((C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>n</sub>)<sub>a</sub>)

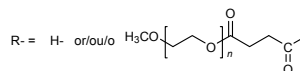
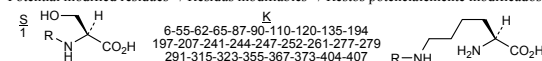
Sequence / Séquence / Secuencia

```

SVFDSKFNIGI HVVSEIGELE TVLVHEPGRE IDYITPARLD ELLFSAILES 50
HDARKEHQSP VKIMKDRGIN VVELTDLVAE TYDLASKAAK EEFLETFLLE 100
TVPVLTEANK EAVRAFLLSK PTHEMVEFMM SGITKYELGV ESENELLVDP 150
MPNLYTRDPF FASVNGNVTI HEMRYIVRRR ETLFARFVER NHPKLVKTPW 200
YYDPAMKMSI EGGDVFIYNN ETLVVGVSER TOLDTITLLA KNIKANKEVE 250
FKRIVAINVP KWTNLMHLDT WLTMLDKNKF LYSPIANDVF KFWDYDLVNG 300
GAEPQPQLNG LPDLKLLASI INKEPVLIFI GGAGATEMEI ARETNFDGTN 350
YLAIKPGLVI GYDRNEKTNA ALKAAGITVL PFHGNQLSLG MGNARCMSP 400
LSRKDVKKW 408

```

Potential modified residues\* / Résidus modifiables\* / Restos potencialmente modificados\*



\* an average of 5 (a) out of 28 are pegylated / 5 (a) sur les 28 sont en moyenne pégylés / 5 (a) cada 28 por término medio están pegilados

**pegcrisantaspasum #**

pegcrisantaspase

recombinant L-asparaginase derived from *Erwinia chrysanthemi* pegylated with 5 kDa methoxy polyethylene glycol (m-PEG-NHS), produced in *Escherichia coli*: L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi* tetramer  $\alpha_4$ , an average of 10 (a) out of 18 amino groups of each monomer are amidified with 5-[[ $\alpha$ -methylpoly(oxyethylene)]amino]-5-oxopentanoyl

pegcrisantaspase

L-asparaginase recombinante dérivée d'*Erwinia chrysanthemi* pégylée par du méthoxy polyéthylène glycol (m-PEG-NHS) de 5kDa, produite par *Escherichia coli*: tétramère  $\alpha_4$  de la L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) d'*Erwinia chrysanthemi* dont 10 (a) groupes amino, en moyenne, sur les 18 de chaque monomère sont amidifiés par le radical substituant 5-[[ $\alpha$ -méthylpoly(oxyéthylène)]amino]-5-oxopentanoyle

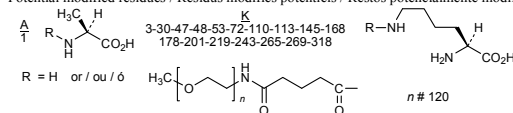
pegcrisantaspasa

L-asparaginasa recombinante derivada de *Erwinia chrysanthemi* pegilada por metoxi polietilenglicol (m-PEG-NHS) de 5kDa, producida en *Escherichia coli*: tetrámero  $\alpha_4$  de la L-asparaginasa (EC 3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa) d'*Erwinia chrysanthemi* de la cual 10 (a) grupos amino, por término medio, de los 18 de cada monómero están amidificados por 5-[[ $\alpha$ -metilpoli(oxietileno)]amino]-5-oxopentanoilo

$$C_{1546}H_{2510}N_{432}O_{476}S_9(C_6H_9NO_2[C_2H_4O]_n)_a \text{ (monomer)}$$

Monomer sequence / Séquence du monomère/ Secuencia del monómero  
 ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA 50  
 NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEI LARDVDGVV ITHGDTVEE 100  
 SAYFLHLTVK SDKPVVVFVA MRPATAISAD GPMNLEAVR VAGKQSRGR 150  
 GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFFKAN EEGYLGVIIG NRIYQNRID 200  
 KLHTRSVDV VRGLTSLPKV DILYGYDDP EYLYDAIQH GVKGIVVAGM 250  
 GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVIVRSTRTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP 300  
 AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY 327

Potential modified residues / Résidus modifiés potentiels / Restos potencialmente modificados

**pegvaliasum #**

pegvaliase

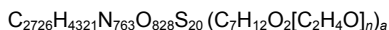
pegylated, recombinant DNA derived *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase mutein (S 503, S 565), produced in *Escherichia coli*: [503,565-diserine (C>S)]phenylalanine ammonia-lyase (EC 4.3.1.24) *Anabaena variabilis* in which an average of 5 lysyl residues are  $N^{\epsilon}$ -{6-[ $\omega$ -methoxypoly(oxyethylene)]hexanoyl} substituted

pegvaliase

mutéine (S 503, S 565) de phénylalanine ammoniac-lyase de *Anabaena variabilis*, pégylée, produite par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant: [503,565-disérine (C>S)]phénylalanine ammoniac-lyase (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* dont une moyenne de 5 résidus lysyl sont  $N^{\epsilon}$ -{6-[ $\omega$ -méthoxypoly(oxyéthylène)]hexanoyl} substitués

pegvaliasa

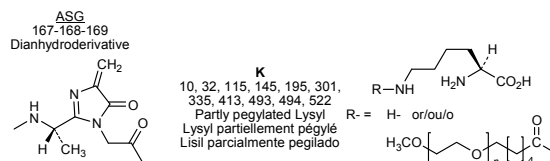
muteína (S 503, S 565) de la fenilalanina amoniaco-liasa de *Anabaena variabilis*, pegilada, producida en *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante: [503,565-diserine (C>S)]fenilalanina amoniaco-liase (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* de cuyos restos lisil 5, por término medio, están  $N^6$ -{ $\omega$ -metoxipoli(oxi-etileno)} substituidos



Sequence / Séquence / Secuencia

MKTL**SQAQSK** TSSQQFSFTG NSSANVIIGN **QK**LTI**NDVAR** VARNGLTVLSL 50  
 TNNTDILQGI QASCDYINNA VESGEPIYGV TSGF**GGMANV** AISRE**QASEL** 100  
 QTNLVWF**LKT** GAGN**KLPLAD** VRAAMLLRAN SHMRGASGIR LELI**KRMEIF** 150  
 L**NAGV**TPYVY EFGS**IGASGD** LVPLSYITGS LIGL**DP**SPFKV DF**NGKEMDAP** 200  
 TALRQ**L**NLSP LTL**LPKEGLA** MNGT**SV**MTG IAANCVYDTQ ILT**AIAMGVH** 250  
 ALDIQALNGT NQSF**PF**IHN SKPHPGQLWA ADQMISLLAN S**QLVR**DEL**DG** 300  
**KH**DRD**HELI** QDRYSLRCLP QYLGPIVDGI SQI**A**KQIEIE INSVTD**NPLI** 350  
 DV**DNQAS**YHG G**NFLGQ**YVGM GMDHLRY**YIG** L**LAKH**LDVQI ALLAS**PEFSN** 400  
 GL**PPS**LLGNR ER**KV**NMG**LKG** LQICGNSIMP LLT**FY**GN**STIA** DR**FPT**HA**EQF** 450  
 NQNINSQGYT SATLARRSVD IFQNYVAIAL M**F**GQAVD**LR** T**YK**K**TGH**YDA 500  
 RASLS**FATER** LYS**AVR**RVV**GG** **QK**PTSD**RPYI** WNDNEQGLDE HIARISADIA 550  
 AGGVIVQAVQ DILPSLH 567

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



polmacoxibum

polmacoxib

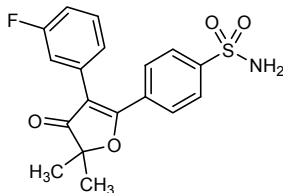
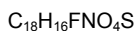
4-[3-(3-fluorophenyl)-5,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl]-benzenesulfonamide

polmacoxib

4-[3-(3-fluorophényl)-5,5-diméthyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl]-benzènesulfonamide

polmacoxib

4-[3-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il]-bencenosulfonamida



presatovirum

presatovir

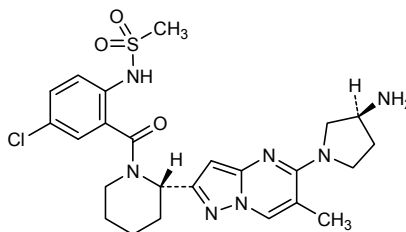
*N*-(2-[[*(2S)*]-2-{5-[[*(3S)*]-3-aminopyrrolidin-1-yl]-6-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl]piperidin-1-yl]carbonyl)-4-chlorophenyl)methanesulfonamide

présatovir

*N*-(2-[[*(2S)*]-2-{5-[[*(3S)*]-3-aminopyrrolidin-1-yl]-6-méthylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl]pipéridin-1-yl]carbonyl)-4-chlorophényl)méthanesulfonamide

presatovir

*N*-(2-[[[(2*S*)-2-{5-[(3*S*)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]piperidin-1-il]carbonil]-4-clorofenil)metanosulfonamida

 $C_{24}H_{30}ClN_7O_3S$ **rabacfosadinum**

rabacfosadine

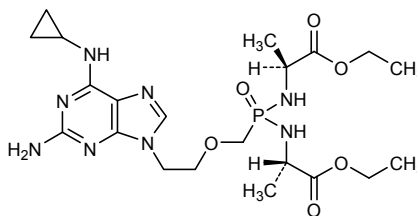
diethyl *N,N'*-[({2-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]ethoxy)methyl}phosphinylidene)bis-*L*-alaninate

rabacfosadine

*N,N'*-[({2-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]éthoxy)méthyl}phosphinylidène)bis-*L*-alaninate de diéthyle

rabacfosadina

*N,N'*-[({2-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9*H*-purin-9-il]etoxi)metil}fosfinilideno)bis-*L*-alaninato de dietilo

 $C_{21}H_{35}N_8O_6P$ **rapastinelum**

rapastinel

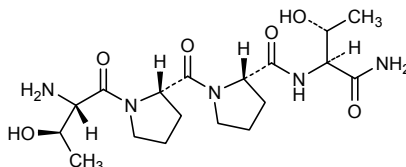
L-threonyl-L-prolyl-L-prolyl-L-threoninamide

rapastinel

L-thréonyl-L-prolyl-L-prolyl-L-thréoninamide

rapastinel

L-treonil-L-proliil-L-proliil-L-treoninamida

 $C_{18}H_{31}N_5O_6$ 



**relenopridum**  
relenopride

4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoyloxy)-3-(4-fluorophenyl)propyl]piperidin-4-yl)methyl]-5-chloro-2-methoxybenzamide

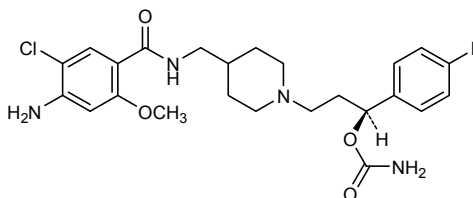
rélénopride

4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoyloxy)-3-(4-fluorophényl)propyl]-pipéridin-4-yl)méthyl]-5-chloro-2-méthoxybenzamide

relenoprida

4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoi)oxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-piperidin-4-il)metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>



**reveglucosidasum alfa #**  
reveglucosidase alfa

des-(2-7)-human insulin-like growth factor II fusion protein with glycyl-L-alanyl-L-prolyl-human lysosomal alpha-glucosidase (acid maltase, aglucosidase alfa) produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

révégucosidase alfa

dès-(2-7)-facteur II de croissance humain semblable à l'insuline, protéine de fusion avec la glycyl-L-alanyl-L-prolyl-alpha-glucosidase lysosomiale humaine (maltase acide, aglucosidase alfa), forme glycosylée alfa produite par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)

reveglucosidasa alfa

des-(2-7)-factor II de crecimiento humano semejante a la insulina, proteina de fusión con la glicil-L-alanil-L-proilil-alfa-glucosidasa lisosómica humana (maltasa ácida, aglucosidasa alfa), forma glicosilada alfa, producida por células ováricas de hamster chino (CHO)

C<sub>4735</sub>H<sub>7189</sub>N<sub>1261</sub>O<sub>1371</sub>S<sub>38</sub>

Sequence / Séquence / Secuencia

```
ALGGELVDT LQFVGGDRGF YFSRPARSVS RRSRGIVEEC CFRSCDLALL 50
PTYCNPFAKS SGFAHFGRF RAVFTQCDVP PNRFPDCAPD KAITQEQCEA 100
RGCCYIPAKQ GLGQAQMGQP WCFPPPSYFS YKLENLSSE MGYSATLIRT 150
TPTFFPKDIL TLRLDVMMET ENRLHFTIKD PANRREYVPL ETPHVHRRAP 200
SPLYSVEFSE EPPGVIVHRQ LDGRVLLNTT VAPLFFADQF LQLSTLPSQ 250
YITGLAEHLG FIMLSTSWTR ITLWNRDLAP TPGANLYGSH FFILALDEGG 300
SARGVPLNLS NAMDVVLQPS PALSWRSTGG ILDVYIFLQF EPKSVYQQYL 350
DVVGYPFMPP YWLGDFHLCR WGYSSAITR QVVENTRAH FFLDVQWDL 400
DYMDSRRDFT FNKDGFRDFP AMVQELHQQG RRYMIVDPA ISSSGFAGSY 450
RFDYDEGLRRG VFITNETGQP LIGKVWFGST AFPDFTNPTA LAWWEDMVAE 500
FHDQVFFDGM WIDMNEFSNF IRGSEDCFN NELENFPYVF GVVGGLQAA 550
TICRASHQFL STYVLRHNY GLTEAIRSHR ALVKARTRFP FVISRTEFG 600
HGRYAGHWG DVNWSWEQLA SSVPEILQFN LLGVPLVGAD VCGFLNTSE 650
ELCVRWTLQG AFYFPMRNNH SLLSLPQEPY SFSEPAQQAM RKALTRYAL 700
LPHLYTLFHQ AHVAGETVAR PLFLEFPKDS STWTVDHQLL WGEALLITPV 750
LQAGKAERTG YFPLGTWYDL QTVPEALGS LFPFAPRPE PAHSEGGWV 800
TLFAPLDLIN VHRKGYTIP LQGPLTTE SRQQPMLAV ALTHGGERG 850
ELFWDGDSL EVLERGAYTQ VIFLARNTI VNELVRVTS E GAGLQKQVT 900
VLGVATAPOQ VLSNGVFSN FTYSPDKVL DICVSLLMGE QFLVSWC 947
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
3-41 15-54 40-45 77-103 87-104 98-122 528-553 642-653 933-947

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
Asn-135 Asn-228 Asn-465 Asn-487 Asn-647 Asn-877 Asn-920

revusiranum  
revusiran

[(2S,4R)-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-dioxo-6,10-diazahexadecyl]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxo-13,20,24-triazatriacantanoyl]-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]methyl hydrogen 2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanlylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(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'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylate duplex with 2'-O-methyl-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methylcytidylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-O-methylguanylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-methylguanylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridine

## révusiran

duplex de l'hydrogène-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroguanlylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylate de [(2S,4R)-1-{30-(2-acétamido-2-déoxy-β-D-galactopyranosyl)-14,14-bis[16-(2-acétamido-2-déoxy-β-D-galactopyranosyl)-5,11-dioxo-2,16-dioxo-6,10-diazahexadécyl]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxo-13,20,24-triazatriacantanoyl]-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]méthyle, avec le 2'-O-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthylcytidylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-O-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridine

revusirán

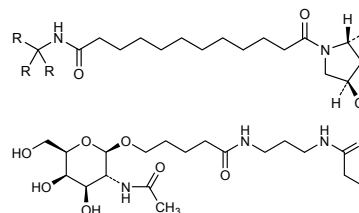
dúplex del hidrógeno-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(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-metiladenilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilato de [(2S,4R)-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-hidroxi-piperidin-2-il]metilo, con el 2'-O-metil-*P*-tiocitidilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metilcitidilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(5'→3')-2'-O-metilguanilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(5'→3')-2'-O-metilguanilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metiluridina

C<sub>517</sub>H<sub>676</sub>F<sub>22</sub>N<sub>171</sub>O<sub>314</sub>P<sub>43</sub>S<sub>2</sub>[(3'→5') U-G-G-G-A-U-U-U-C-A-U-G-U-A-A-C-C-A-A-G-A-R][(5'→3') C-s-U-s-A-C-C-C-U-A-A-A-G-U-A-C-A-U-U-G-G-U-U-C-U]

## Legend

X = 2'-deoxy-2'-fluoroX = 2'-O-methyl- = -PO<sub>2</sub>H-

s- = -POSH-



ribociclibum

ribociclib

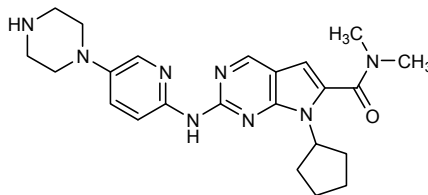
7-cyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide

ribociclib

7-cyclopentyl-*N,N*-diméthyl-2-[[5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide

ribociclib

7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-[[5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O**rimiducidum**

rimiducid

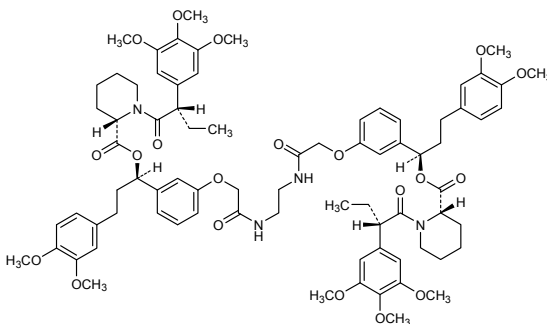
1,1'-{ethane-1,2-diylbis[azanediy(2-oxoethan-2,1-diyl)oxy-3,1-phenylene]bis[(1*R*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl] bis{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)butanoyl]-piperidine-2-carboxylate}

rimiducid

bis{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)butanoïl]pipéridine-2-carboxylate} de 1,1'-{éthane-1,2-diylbis[azanediy(2-oxoéthan-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylène]bis[(1*R*)-3-(3,4-diméthoxyphényl)propyl]}

rimiducid

bis{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-trimetroxifenil)butanoil]piperidina-2-carboxilato} de 1,1'-{etano-1,2-diilbis[azanodii(2-oxoetan-2,1-diil)oxi-3,1-fenileno]bis[(1*R*)-3-(3,4-dimetoxifenil)propil]}

C<sub>78</sub>H<sub>98</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>**rociletinibum**

rociletinib

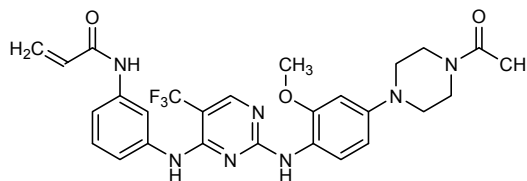
*N*-[3-({2-[4-(4-acetyl)piperazin-1-yl]-2-methoxyanilino]-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl}amino)phényl]prop-2-enamide

rocilétinib

*N*-[3-({2-[4-(4-acétylpipérazin-1-yl)-2-méthoxyanilino]-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-yl}amino)phényl]prop-2-énamide

rociletinib

N-[3-({2-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxianilino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino)fenil]prop-2-enamida

 $C_{27}H_{28}F_3N_7O_3$ rurioctocogum alfa pegolum #  
rurioctocog alfa pegol

pegylated recombinant DNA derived human blood coagulation factor VIII, produced in Chinese hamster ovary (CHO cells), glycoform alfa:  
human blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor, procoagulant component)-(1-1648)-peptide associated to (1649-2332)-peptide, glycoform alfa produced in CHO cells, some of its lysine residues are  $N^{\epsilon}$  substituted with 4-[1,3-bis({[ $\alpha$ -methylpoly(oxyethylene)]carbamoyl}oxy)propan-2-yloxy]butanoyl radicals

rurioctocog alfa pégol

facteur VIII de coagulation humaine, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois à partir d'ADN recombinant, péglylé, forme glycosylée alfa;  
association des peptides (1-1648)- et (1649-2332)- du facteur VIII de coagulation humaine (facteur antihémophilique, composé procoagulant) produite par des cellules ovariennes de hamster chinois sous forme glycosylée alfa dont quelques résidus lysine sont  $N^{\epsilon}$  substitués par le radical 4-[1,3-bis({[ $\alpha$ -méthylpoly(oxyéthylène)]carbamoyl}oxy)propan-2-yloxy]butanoyle

rurioctocog alfa pegol

factor VIII de coagulación humano, producido por células ováricas de hamster chino a partir de ADN recombinante, pegilado, forma glicosilada alfa;  
asociación de péptidos (1-1648)- y (1649-2332)- del factor VIII de coagulación humano (factor antihémofílico, componente procoagulante) producido por células ováricas de hamster chino en forma glicosilada alfa algunos de cuyos restos lisina están  $N^{\epsilon}$  substituidos por radicales 4-[1,3-bis({[ $\alpha$ -metilpoli(oxiétileno)]carbamoi}oxi)propan-2-iloxi]butanoilo

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

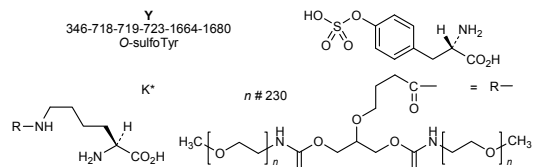
ATRRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELPVDARF	PPRVKSPFFP	NTSVVYKKTLL	50
VFETHDLFN	IAKPRPFWMG	LLGPTIQAEV	YDTVVIATLKN	MASHFVSLHA	100
VGVSYWKASE	GAEYDDQTSQ	REKEDDKVFP	GGSHYTVVWQV	LKENGPMASD	150
PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	EGSLAKEKTQ	TLHKFILLFA	200
VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR	SLPGLIGCHR	250
KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISF	ITFLTAQTLL	300
MDLQQLLFC	HISSHQHDMG	EAYVKVDSQP	EEPQLRMKN	EAEADYDDDL	350
TDSEMDVVR	DDNSPSFIQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAEE	EDWDYAPLVL	400
APDDRSYKQ	YLNNQPQRIG	RKYKVRVRFMA	YDTEFTKTR	AIQHESSGILG	450
PLLYGEVGD	LLIFKNQAS	RPYNIYPHGI	TDVRLYSRR	LPKGVKHLKD	500
FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYSSVFVME	RDLASGLIGP	550
LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTEN	IQRFLPNPAG	600
VQLEDEPFQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	650
VFFSGYTFKH	KMVYEDTLTL	FFPSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	700
GMTALLKVSS	CDKNTGDYXE	DSYEDISAYL	LSKNNAIERP	SFSQNSRHP	750
TRQKQFNATT	IPENDIEKTD	PWFARHTPMP	KIQNVSSSDL	LMLLRQSPTE	800
HGLSLDLQE	AKYETFSDDP	SPGAIDSNNS	LSEMTFRPQ	LHSSGDMVFT	850
PESGLQLRLN	EKLGTTAATE	LKLLDFKVS	TSNNLISTIP	SDNLAAGTDN	900
TSSLGPPSMP	VHYDSQLDIT	LFGKSSSPLT	ESGGPLSLE	ENNSDKLLES	950
GLMNSQESSW	GKNVSTESG	RLFKGKRAHG	PALLTKDNAL	FKVSISSLKT	1000
NKTSNNSATN	RKTHIDGPSL	LIENSPPSVWQ	NILESDETEK	KVTPLIHDRM	1050
LMDKNATALR	LNHMSNKTT	SKNMEMVQKQ	KEGPIPPDAQ	NPDMSEFFKML	1100
FLPESARIWQ	RTHGKNSLNS	GGQSPSPKQLV	SLGPEKSVEG	QNFLEKNNK	1150
VVGGEFTKD	VGLKEMVFFS	SRNLFNLTD	NLHENNTHQ	EKKIQEIEK	1200
KETLIQENVV	LQIHTVTGT	KNFMKNLFL	STRQNVESGY	DGAYAPVLQD	1250
FRSLNDSTNR	TKKHTAHFSK	KGEEENLEGL	GNQTKQVEK	YACTRISPN	1300
TSQQNFVTQR	SKRALQFRL	PLEETELEKR	IYVDDTSTQW	SKNMKHLTFS	1350
TLTIQIDYNEK	EKGAITQSP	SDCLTRSHSI	PQANRSLPI	AKVSSFFSIR	1400
EMTGDQREVG	SLGTSATNSV	TYKVENTVL	PKPDLPTSG	KVELLPKVTI	1500
YQKDLFPET	SNGSPGHLDL	VEGSLQGT	GAIKWNEANR	PGKVPFLRVA	1550
TESSAKTPSK	LLDPLAWDNH	YGTQIPKEW	KSQEKSPERT	AFKKKDTILS	1600
LNACESNHAI	AAINEGQNKP	EIEVTWAKQG	RTERLCSQNP	PVLKRHRQR	1648

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

TRTTLQSDQE	EIDYDDTISV	EMKKEDFDIY	DEDENQSPRS	FQKKTRHYFT	1700
AAVERLWDYG	MSSSPHVLRN	RAQSGSPVQF	KRVVFQEFFD	GSFTQPLYRG	1750
ELNEHLWDYG	PYIRAEVEDN	IMVTFRRQAS	RYSPYSLLI	SYEEDQYQGA	1800
EPRNKVQPN	EKKTYFWKVQ	HMAFTPKDEF	DKAWAYFSD	VDEEDVHSC	1850
LIGPLLVCHT	NILNPAHGRQ	VVYQEFALF	TIFDETKSMY	FTENMERNCR	1900
APFCNIQMEDP	TFKENYRFAH	INGYIMDTLP	GLVMAQDQR	RWYLLSMGNS	1950
ENIHSIHFGC	HVFTVRKKEE	YKMLYLNLYP	GVFEFVEMLP	SKACIWRVEC	2000
LICEHLHAGM	STLFLVYSNK	CQTPLMGASG	HIRDFOITAS	GOYQWAPKL	2050
ARLHYSGSIN	ANSTKEFFSW	IKVDLLAPMI	IHGIKTQGAR	QKFSLSLYSQ	2100
FIMYSLDGG	KWQTYRGNST	GTLMVFFGNV	DSSGKHNHIF	NPPIIARYIR	2150
LHPHYSIRRS	TLRMELMGCD	LNSCSMPLGM	ESKAISDAQI	TASSVFTNMF	2200
ATWSPSKARL	HLQGRSNAMR	PQVNNPKEWL	QVDFQKTMKV	TGVTYQGVKS	2250
LITSMYVKEF	LISSSQDGHQ	WTLFFQNGKV	KVFQNGQDSF	TPVNVSLDPP	2300
LLTRYLRIRHP	QSWVHQIALR	MEVLGCEAQD	LY		2332

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
Asn-41 Asn-239 Asn-582 Asn-757 Asn-784 Asn-828 Asn-900 Asn-943  
Asn-963 Asn-1001 Asn-1005 Asn-1055 Asn-1066 Asn-1185 Asn-1255  
Asn-1259 Asn-1282 Asn-1300 Asn-1412 Asn-1442 Asn-1810 Asn-2118

**sarolanerum**  
sarolaner

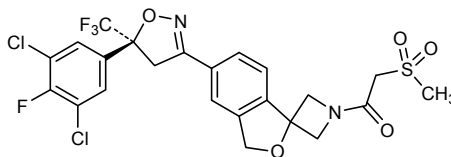
1-[5'-(5S)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-  
5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-  
3'-H-spiro[azetidine-3,1'-[2]benzofuran]-1-yl]-  
2-(methanesulfonyl)ethanone

sarolaner

1-[5'-(5S)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophényl)-  
5-(trifluorométhyli)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-  
3'-H-spiro[azétidine-3,1'-[2]benzofuran]-1-yl]-  
2-(méthanesulfonyl)éthanone

sarolaner

1-{5'-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-3'-H-espiro[azetidina-3,1'-[2]benzofuran]-1-il]-2-(metilsulfonyl)etanona

 $C_{23}H_{18}Cl_2F_4N_2O_5S$ **savolitinibum**

savolitinib

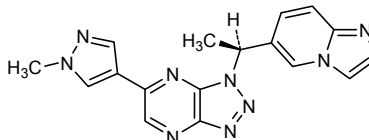
1-[(1S)-1-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)ethyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyrazine

savolitinib

1-[(1S)-1-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)éthyl]-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyrazine

savolitinib

1-[(1S)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pirazina

 $C_{17}H_{15}N_9$ **sembragilinum**

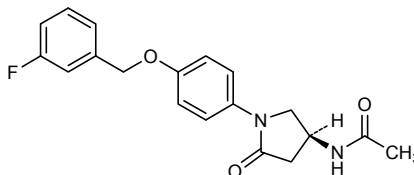
sembragiline

*N*-[(3S)-1-{4-[(3-fluorophenyl)methoxy]phenyl}-5-oxopyrrolidin-3-yl]acetamide

sembragiline

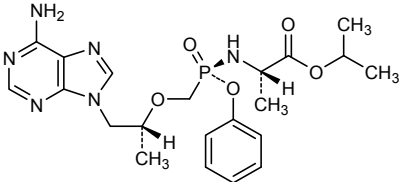
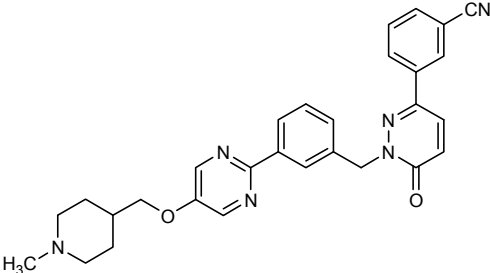
*N*-[(3S)-1-{4-[(3-fluorophényl)méthoxy]phényl}-5-oxopyrrolidin-3-yl]acétamide

sembragilina

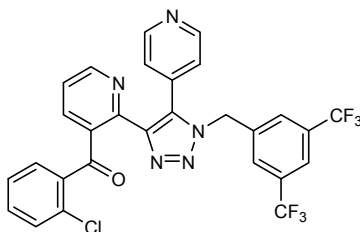
*N*-[(3S)-1-{4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil}-5-oxopirrolidin-3-il]acetamida $C_{19}H_{19}FN_2O_3$ **tenofovirum alafenamidum**

tenofovir alafenamide

propan-2-yl *N*-[(S)-{[(2R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl]oxy}methyl]phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate

ténofovir alafénamide	<i>N</i> -[ <i>(S)</i> -({[( <i>2R</i> )-1-(6-amino-9 <i>H</i> -purin-9-yl)propan-2-yl]oxy)méthyl]phénoxyphosphinoyl]- <i>L</i> -alaninate de propan-2-yle
tenofovir alafenamida	<i>N</i> -[ <i>(S)</i> -({[( <i>2R</i> )-1-(6-amino-9 <i>H</i> -purin-9-il)propan-2-il]oxi)metil]fenoxifosinoil]- <i>L</i> -alaninato de propan-2-ilo
	$C_{21}H_{29}N_6O_5P$
	
<b>tepotinibum</b>	
tepotinib	3-[1-[(3-{5-[(1-méthylpipéridin-4-yl)méthoxy]pyrimidin-2-yl}phényl)méthyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile
tépotinib	3-[1-[(3-{5-[(1-méthylpipéridin-4-yl)méthoxy]pyrimidin-2-yl}phényl)méthyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzonitrile
tepotinib	3-[1-[(3-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]pirimidin-2-il}fenil)metil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzonitrilo
	$C_{29}H_{28}N_6O_2$
	
<b>tradipitantum</b>	
tradipitant	{2-[1-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-5-(pyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-3-yl}(2-chlorophényl)méthanone
tradipitant	{2-[1-[[3,5-bis(trifluorométyl)phényl]méthyl]-5-(pyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-3-yl}(2-chlorophényl)méthanone
tradipitant	{2-[1-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-5-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il}(2-clorofenil)metanona



C<sub>28</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O**transcrocetinum**

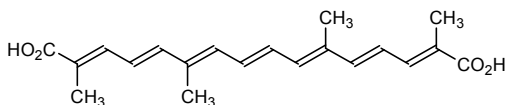
transcrocetin

*all-trans*-8,8'-diapocartene-8,8'-dioic acid

transcrocétine

acide *tout-trans*-8,8'-diapocartène-8,8'-dioïque

transcrocetina

ácido *todo-trans*-8,8'-diapocarteno-8,8'-dioicoC<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>**ulixertinibum**

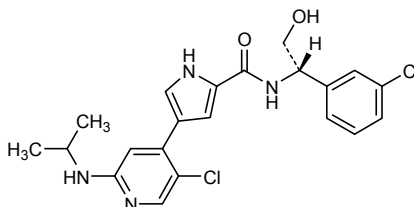
ulixertinib

4-{5-chloro-2-[(propan-2-yl)amino]pyridin-4-yl}-*N*-[(1*S*)-1-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]-1*H*-pyrrole-2-carboxamide

ulixertinib

4-{5-chloro-2-[(propan-2-yl)amino]pyridin-4-yl}-*N*-[(1*S*)-1-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-1*H*-pyrrole-2-carboxamide

ulixertinib

4-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]piridin-4-il}-*N*-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]-1*H*-pirrol-2-carboxamidaC<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**uprosertibum**  
uprosertib

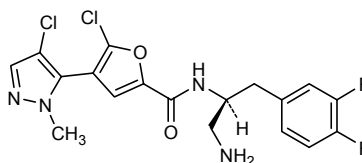
*N*-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorophenyl)propan-2-yl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)furan-2-carboxamide

## uprosertib

*N*-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorophényl)propan-2-yl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)furan-2-carboxamide

## uprosertib

*N*-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorofenil)propan-2-il]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)furan-2-carboxamida

$$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$$
**vanucizumabum #**  
vanucizumab

immunoglobulin recombined G1-kappa/lambda, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiotensin II type 2 receptor agonist 2, Ang2)]/anti-*Homo sapiens* VEGFA (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A, VEGF), humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain anti-ANGPT2 (1-463) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV1-2\*02 (100.00%) -(IGHD)-IGHJ3\*02) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGKC\*01 R1.4>A (130), T1.3>S (131) (130-236) -IGHG1\*01 hinge-CH2-CH3-CHS (hinge 6-15 (237-246), CH2 (247-356), CH3 Y5>C (365), T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423) (357-461), CHS (462-463)) (237-463)], (236-213')-disulfide with light chain anti-ANGPT2 (1'-213') [glutaminy-prolyl-glycyl (1'-3') -*Homo sapiens* V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21\*02 (100.00%) -IGLJ1\*01) [6.3.11] (4'-108') -linker seryl-seryl (109'-110') -*Homo sapiens* IGHG1\*01 CH1-hinge (CH1 (111'-208') -hinge (1-5) (209'-213'))]; gamma1 heavy chain anti-VEGFA (1-453) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23\*03 (76.80%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1\*01 (CH1 (124-221), hinge (222-236), CH2 (237-346), CH3 S10>C (360), T22>W (372) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)],(226-214')-disulfide with kappa light chain anti-VEGFA (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16\*01 (88.40%) -IGKJ1\*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC\*01 (108'-214')]; dimer (242-232":245-235":365-360")-trisulfide

vanucizumab	<p>immunoglobuline recombinée G1-kappa/lambda, anti-[<i>Homo sapiens</i> ANGPT2 (angiopoietine 2, Ang2)]/anti-<i>Homo sapiens</i> VEGFA (facteur de croissance A de l'endothélium vasculaire, VEGF-A, VEGF)], anticorps monoclonal humanisé;</p> <p>chaîne lourde gamma1 anti-ANGPT2 (1-463) [<i>Homo sapiens</i> VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-2*02 (100.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.22] (1-129) -<i>Homo sapiens</i> IGKC*01 R1.4&gt;A (130), T1.3&gt;S (131) (130-236) - IGHG1*01 charnière-CH2-CH3-CHS (charnière 6-15 (237-246), CH2 (247-356), CH3 Y5&gt;C (365), T22&gt;S (382), L24&gt;A (384), Y86&gt;V (423) (357-461), CHS (462-463)) (237-463)], (236-213')-disulfure avec la chaîne légère anti-ANGPT2 (1'-213') [glutaminyl-prolyl-glycyl (1'-3') -<i>Homo sapiens</i> V-LAMBDA (<i>Homo sapiens</i> IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ1*01) [6.3.11] (4'-108')-linker séryl-séryl (109'-110') -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 CH1-charnière (CH1 (111'-208') -charnière (1-5) (209'-213'))];</p> <p>chaîne lourde gamma1 anti-VEGFA (1-453) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*03 (76.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 (124-221), charnière (222-236), CH2 (237-346), CH3 S10&gt;C (360) T22&gt;W (372) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa anti-VEGFA (1'-214') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-16*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -<i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dimère (242-232":245-235":365-360")-trisdifulfure</p>
vanucizumab	<p>immunoglobulina recombinada G1-kappa/lambda, anti-[<i>Homo sapiens</i> ANGPT2 (angiopoyetina 2, Ang2)]/anti-<i>Homo sapiens</i> VEGFA (factor de crecimiento A del endotelio vascular, VEGF-A, VEGF)], anticuerpo monoclonal humanizado;</p> <p>cadena pesada gamma1 anti-ANGPT2 (1-463) [<i>Homo sapiens</i> VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-2*02 (100.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.22] (1-129) -<i>Homo sapiens</i> IGKC*01 R1.4&gt;A (130), T1.3&gt;S (131) (130-236) - IGHG1*01 bisagra-CH2-CH3-CHS (bisagra 6-15 (237-246), CH2 (247-356), CH3 Y5&gt;C (365), T22&gt;S (382), L24&gt;A (384), Y86&gt;V (423) (357-461), CHS (462-463)) (237-463)], (236-213')-disulfuro con la cadena ligera anti-ANGPT2 (1'-213') [glutaminyl-prolyl-glycyl (1'-3') -<i>Homo sapiens</i> V-LAMBDA (<i>Homo sapiens</i> IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ1*01) [6.3.11] (4'-108') -conector seril-seril (109'-110') -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 CH1-bisagra (CH1 (111'-208') -bisagra (1-5) (209'-213'))];</p> <p>cadena pesada gamma1 anti-VEGFA (1-453) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*03 (76.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 (124-221), bisagra (222-236), CH2 (237-346), CH3 S10&gt;C (360) T22&gt;W (372) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa anti-VEGFA (1'-214') [V-KAPPA humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-16*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -<i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dímero (242-232":245-235":365-360")-trisdifulfuro</p>

anti- ANGPT2 Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCASGYTFT GYMHVWRQA PGQGLEWMGW 50  
 INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSLRLSDD TAVYYCARSP 100  
 NPYYYDSSGY YYPGAFDIWG QGTMVTVSSA SVAAPSVFIF PPSDEQLKSG 150  
 TASVYVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN QSESVTEQDS KDSTYLSLST 200  
 LTLKADYK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGECDKTH TCPPCPAPEL 250  
 LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVIV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV 300  
 HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK 350  
 TISKAKGQPR EPQVCTLPSS RDELTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN 400  
 GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSMHEALHN 450  
 HYTQKLSLSL PGK 463

anti- ANGPT2 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 QPGLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVYVDD 50  
 SDRPSGIPER FSGNSNGNTA TLTISRVEAG DEADYQCQVW DSSSDHYVFG 100  
 TGTKVTVLSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS 150  
 WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNKKPS 200  
 NTKVDKKEVP KSC 213

anti-VEGFA Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWRQA PGKGLEWVGW 50  
 INTYGEPTY AAEFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNNLRAED TAVYYCAKYP 100  
 HYYGSSHWTF DVWQQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGTAAALGC 150  
 LVKDYFPEPV TVSNMNSGALT SGVHFFPAVL QSSGLYSLSS VVTVFPSSSLG 200  
 TGYIICNVNH KPSNTKYDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP 250  
 FKPKDTLMIS RTPEVTCVIV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300  
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350  
 EPQVYTLPPC RDELTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400  
 PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSMHEALHN HYTQKLSLSL 450  
 PGK 463

anti-VEGFA Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 DIQMTQSPSS LSAASVGRDVT ITCASQDIS NYLNIWYQQKP GKAPKVLIIYF 50  
 TSSLHSGVPS RFGSGSGGTD FTLTISLQEP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ 100  
 GTKVEIKRVT AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSLTL LSKADYKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 Intra-H (C23-C104) 22-96 156-216 277-337 383-441  
 22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"

Intra-L (C23-C104) 22'-87' 137'-193'  
 23"-88" 134"-194"

Inter-H-L 236-213' 226"-214"  
 Inter-H-H 242-232" 245-235" 365-360"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación  
 H CH2 N84.4:  
 313, 303"

**varlilumabum #**  
 varlilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* anti-CD27 (TNFRSF7, tumor necrosis factor receptor superfamily member 7)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-452)[*Homo sapiens* VH (IGHV3-33\*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1\*01 (CH1 (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (120-449) -glycyl-seryl-seryl (450-452)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16\*01 (97.90%) -IGKJ1\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimer (228-228":231-231")-bisdisulfide

varlilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* anti-CD27 (TNFRSF7, membre 7 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-452)[*Homo sapiens* VH (IGHV3-33\*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1\*01 (CH1 (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (120-449) -glycyl-séryl-séryl (450-452)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16\*01 (97.90%) -IGKJ1\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

varililumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* anti-CD27 (TNFRSF7, miembro 7 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral)] anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;

cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33\*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4\*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1\*01 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (120-449) -glicil-seril-seril (450-452)], (222-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16\*01 (97.90%) -IGKJ1\*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC\*01 (108'-214')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYDMHWVRQA PGKGLEWVAV 50  
 IWYDGSNKY ADSVKGRTI SRDMSKNTLY LQMNLSRAED TAVYYCARGS 100  
 GNWGFDDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSKSTSGG TAALGCLVKD 150  
 YFPEPVTVSW NSGALTSVGH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200  
 ICNVNPKPSN TKVDKKEPK SCDKHTTCCP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250  
 DTLMSRITPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREQYNS 300  
 TYRIVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350  
 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFPYSRIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400  
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSQSVH HEALHNHYTQ KSLSLSPGKG 450  
 S S 452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASQGIS RFLAWYQQKPK EKAPKSLIYA 50  
 ASSLQSGVPS RFGSGSGTD FTLTISLQF EDFATYYCQQ YNTYFRIFGQ 100  
 GTKVEIKRTV AAPSVEIAPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFEY PRAKVCQWKV 150  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYISLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200  
 LSSPVTKSFN RGEK 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"

velpatasvirum

velpatasvir

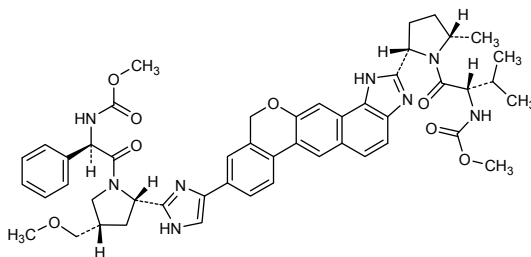
methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl)-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

velpatasvir

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-2-phénylacétyl)-4-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl)-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate de méthyle

velpatasvir

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il)-1,11-dihidro[2]benzopirano[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

C<sub>49</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>**venetoclaxum**

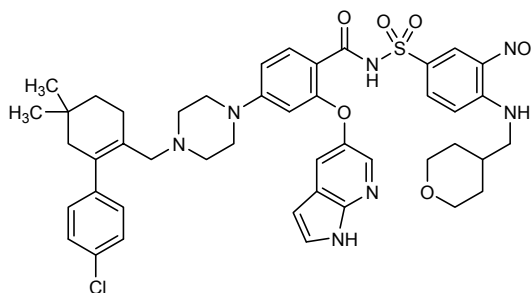
venetoclax

4-(4-{{[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-N-[[3-nitro-4-{{(oxan-4-yl)methyl}amino}phenyl)sulfonyl]-2-{{(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy}benzamide

vénétoclax

4-(4-{{[2-(4-chlorophényl)-4,4-diméthylcyclohex-1-én-1-yl]méthyl}pipérazin-1-yl)-*N*-[[3-nitro-4-{{(oxan-4-yl)méthyl}amino}phényl)sulfonyl]-2-{{(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy}benzamide

venetoclax

4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-{{(oxan-4-il)metil}amino}fenil)sulfonyl]-2-{{(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxil}benzamidaC<sub>45</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S**verinuradum**

verinurad

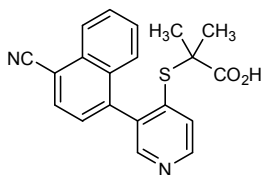
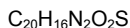
2-[[3-(4-cyanonaphthalen-1-yl)pyridin-4-yl]sulfonyl]-2-methylpropanoic acid

vérinurad

acide 2-[[3-(4-cyanonaphtalén-1-yl)pyridin-4-yl]sulfonyl]-2-méthylpropanoïque

verinurad

ácido 2-[[3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il]sulfanil]-2-metilpropanoico



**vonapanitasum**  
vonapanitase

recombinant DNA derived type I pancreatic elastase, produced in *Pichia pastoris*: [26-tryptophan(Arg>Trp),202-leucine(Val>Leu),225-arginine(Gln>Arg)]mature human CELA1 (chymotrypsin-like elastase family member 1, pancreatic elastase 1, elastase 1, EC 3.4.21.36) non-glycosylated

vonapanitase

élastase pancréatique de type I, produite à partir d'ADN recombinant, produite par *Pichia pastoris*: [26-tryptophane(Arg>Trp),202-leucine(Val>Leu),225-arginine(Gln>Arg)]CELA1 humaine à maturité (membre 1 de la famille des élastases analogues de la chymotrypsine, élastase 1 pancréatique, élastase 1, EC 3.4.21.36) non-glycosylée

vonapanitasa

elastasa pancreática de tipo I, producida a partir de ADN recombinante, producida por *Pichia pastoris*: [26-triptófano(Arg>Trp),202-leucina(Val>Leu),225-arginina(Gln>Arg)]CELA1 humana madura (miembro 1 de la familia de elastasas análogas a la quimotripsina, elastasa 1 pancreática, elastasa 1, EC 3.4.21.36) no glicosilada

Sequence / Séquence / Secuencia  
VVGTEAGRN SWPSQISLQY RGGGSWYHTC GGTLRQNWV MTAACHVDYQ 50  
KTFRVVAGDH NLSQNDGTEQ YVSVQKIVVH PYWNSDNVAA GYDIALRLA 100  
QSVTLNSYVQ LGVLPQEGAI LANNSPCYIT GWGKTKTNGQ LAQTLQAYL 150  
PSVDYAIASS SSYWGSTVKN TMVCAGGDGV RSGCQGDGG PLHCLVNGKY 200  
SLHGVTSEFS SRGCNVSRRP TVFTRVSAYI SWINNVIASN 240

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
30-46 127-194 158-174 184-214

**vorhyaluronidasum alfa #**  
vorhyaluronidase alfa

human hyaluronidase PH-20 (hyaluronoglucosaminidase PH-20, sperm adhesion molecule 1, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-peptide (mature-(1-447)-peptide), produced in Chinese hamster ovary (CHO) DG44dhfr-cells, glycoform alfa

vorhyaluronidase alfa

hyaluronidase PH-20 humaine (hyaluronoglucosaminidase PH-20, molécule adhésive 1 du sperme, EC 3.2.1.35) précurseur-(36-482)-peptide (à maturité-(1-447)-peptide), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois DG44dhfr-, forme glycosylée alfa

vorhialuronidasa alfa

hialuronidasa PH-20 humana (hialuronoglucosaminidasa PH-20, molécula de adhesión 1 de esperma, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-péptido (maduro-(1-447)-péptido), producida por células ováricas de hamster chino DG44dhfr-, forma glicosilada alfa

C<sub>2327</sub>H<sub>3553</sub>N<sub>589</sub>O<sub>667</sub>S<sub>20</sub> (protein)

Sequence / Séquence / Secuencia

```
LNFRAPPVIV NVPFLAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG 50
QGVTFYVDR LGYYPYIDSI TGVTVNGGIP QKISLQDHL D KAKKDIITFYM 100
PVDNLGMAVI DWEWRPTWA RNWPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT 150
EKAKQEFKA GKDFLVETIK LGKLLRPNHL WGYLFPDCY NHHYKFGYN 200
GSCFNVEIKR NDDLSWLWNE STALYPSIYL NTQQSPVAAT LYVRNRVREA 250
IRVSKIPIPAK SPLPVFAYTR IVFTDQVLKF LSQDELVYTF GETVALGASG 300
IVIWGTLTIM RSMKSCLLLD NYMETILNPY IINVTLAAKM CSQVLCQEQG 350
VCIRKNWNSS DYHLNPNDF AIQLEKGGKF TVRGKPTLED LEQFSEKFC 400
SCYSTLSCKE KADVKTDAV DVCIADGVC I DAFKPPMET EEPQIFY 447
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
25-316 189-203 341-352 346-400 402-408 423-429

Glycosylation sites (N, T) / Sites de glycosylation (N, T) / Posiciones de glicosilación (N, T)  
Asn-47 Asn-131 Asn-200 Asn-219 Asn-333 Asn-358 Thr-440

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS  
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES  
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

**Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 57**  
**Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 57**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 57**  
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 1, 2007)

p. 60 **beroctocogum alfa #**

beroctocog alfa *replace the description by the following one*  
béroctocog alfa *remplacer la description par la suivante*  
beroctocog alfa *sustitúyase la descripción por la siguiente*

human blood-coagulation factor VIII-(1-741)-peptide complex with human blood-coagulation factor VIII-(1649-2332)-peptide

combinaison du facteur VIII de coagulation humain-(1-741)-peptide avec le facteur VIII de coagulation humain-(1649-2332)-peptide

combinación del factor VIII de coagulación humano-(1-741)-péptido con el factor VIII de coagulación humano-(1649-2332)-péptido



**Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 59**  
**Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 59**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 59**  
*(WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008)*

p. 74 & **beroctocogum alfa #**  
 75 beroctocog alfa *replace the structure by the following one*  
 béroctocog alfa *remplacer la structure par la suivante*  
 beroctocog alfa *sustitúyase la estructura por la siguiente*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

ATRRYYLGA	ELSWDYMQSD	LGELFVDARF	PPRVKSPFP	NTSVVYKTL	50
VEFTDHLFN	IAKPRPFWMS	LLGPTIAQEV	YDVTVITLKN	MASHPVSLHA	100
VGVSYWKASE	GAEYDDQTSQ	REKEDDKVFP	GGSHTYVWQV	LKENGPMASD	150
PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	EGSLAKEKTO	TLHKFILLFA	200
VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARANPK	MHTVNGYVNR	SLPGLIGCHR	250
KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEHGTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLT	300
MDLGGQLLFC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCP	EEPQLRMKNN	EAEADYDDDL	350
TDSEMDVVR	DDDNPSFSIQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLV	400
APDRSJKSQ	YLNNGPQRIG	RKYKVRVFRM	YTDFTFKTRE	AIQHESGLIG	450
PLLYGEVGD	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	TDVRLPYSRR	LPKGVKHLKD	500
FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYSSSFVNME	RDLASGLIGP	550
LLICYKESVD	QRGNQIMSDE	RNVILFVDFD	ENRSWYLTEN	IQRFLPNPAG	600
VQLEDPEFQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	650
VFFSGYTFKH	KMVEDTTLT	FFPSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	700
GMTALLKVSS	CDKNTGDY <del>YE</del>	DSY <del>ED</del> ISAYL	LSKNNAI <del>EPR</del>	S	741

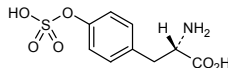
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

TRTTLQSDQE	EIDYDDTISV	EMKKEDFDIY	DEDENQSPRS	FQKKTRHYFI	1700
AAVERLWDYG	MSSSPHVLRN	RAQSGSVQPF	KKVVFQFTD	GSFTQPLYRG	1750
ELNEHLGLLG	PYIRAEVEDN	IMVTFRNQAS	RPYSFYSSLI	SYEEDQRQGA	1800
EPRKNFVKPN	ETKYFVKVQ	HMMAPTDFE	CKAWAYFSD	VDLEKDVHSG	1850
LIGPLLVCHT	NLTNPAHGRQ	VTVQEFALFF	TIFDET <del>KS</del> WY	FTENMERNCR	1900
APCNIQMEDP	TFKNYRFHA	INGYIMDTLP	GLVMAQDQRI	RWYLLSMGSN	1950
ENIHSIHFSG	HVFTVRKKEE	YKMALYNLYP	GVFETVEMLP	SKAGIWRVCE	2000
LIGELHLAGM	STFLVLVSNK	CQTPFGMASG	HIRDFQITAS	GQYQWAPKLP	2050
ARLHYSGSIN	AWSTKEPFSW	IKVDLLAPMI	IHGKKTQGAR	QKFSSLYISQ	2100
FILMYSLDGK	KWQTYRGNST	GTLMVFFGNV	DSSGIKHNI	NPIIARYIR	2150
LHPHYSIRS	TLRMLMGCD	LNSCSMPLGM	ESKAISDAQI	TASSYFTNMF	2200
ATWSPSKARL	HLQGRSNAWR	PQVNNFKEWL	QVDFQKTMKV	TGVTTQGVKS	2250
LLTSMYVKEF	LISSSQDGHQ	WTLFFQNGKV	KVFQGNQDSF	TFVNVSLDPP	2300
LLTRYLRIHP	QSVWHQIALR	MEVLGCEAQQ	LY		2332

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

Y  
 346-718-719-723-1664-1680  
 O-sulfoTyr



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)  
 Asn-41 Asn-239 Asn-1810 Asn-2118

*delete/supprimer/suprimase*

C3821H5813N1003O1138S35 + C3547H5400N956O1033S35

**Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 71**  
**Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 71**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 71**  
*(WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014)*

p. 96 **ombitasvirum**  
 ombitasvir *replace the chemical name by the following one*  
 ombitasvir *remplacer le nom chimique par le suivant*  
 ombitasvir *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

dimethyl *N,N'*-(((2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylphenyl)pyrrolidine-2,5-diy))bis{4,1-phenyleneazanediy carbonyl}((2*S*)-pyrrolidine-2,1-diy))((2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diy))biscarbamate

*N,N'*-((2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylphényl)pyrrolidine-2,5-diyl)bis{4,1-phénylèneazanediylicarbonyl[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}biscarbamate de diméthyle

*N,N'*-((2*S*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis{4,1-fenilenoazanodiilcarbonil[(2*S*)-pirrolidina-2,1-diil][(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo

p. 98 & 99 **paclitaxelum trevatidum**  
paclitaxel trevatide  
paclitaxel trévatide  
paclitaxel trevatida

replace the chemical name by the following one  
remplacer le nom chimique par le suivant  
sustitúyase el nombre químico por el siguiente

short modified fragment of human amyloid beta A4 protein covalently linked to three molecules of paclitaxel through succinyl linkers:

*N*<sup>2.1</sup>,*N*<sup>6.10</sup>,*N*<sup>6.15</sup>-tris(4-[[[(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-[[4,10β-bis(acetyloxy)-2α-(benzoyloxy)-5β,20-epoxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13α-yl]oxy]-3-oxo-1-phenylpropan-2-yl]oxy]-4-oxobutanoyl] ([318-L-threonine(P>T1),324-L-serine(C>S7),325-L-arginine(G>R8),327-L-lysine(N>K10),332-L-lysine(D>K15)]) human amyloid beta A4 protein precursor-(318-336)-peptide)

fragment court et modifié de la protéine bêta A4 amyloïde humaine lié de façon covalente à trois molécules de paclitaxel par autant de succinyles :

*N*<sup>2.1</sup>,*N*<sup>6.10</sup>,*N*<sup>6.15</sup>-tris(4-[[[(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-[[4,10β-bis(acétyloxy)-2α-(benzoyloxy)-5β,20-époxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13α-yl]oxy]-3-oxo-1-phénylpropan-2-yl]oxy]-4-oxobutanoyl] ([318-L-thréonine(P>T1),324-L-sérine(C>S7),325-L-arginine(G>R8),327-L-lysine(N>K10),332-L-lysine(D>K15)]) précurseur de la protéine amyloïde bêta A4 humaine-(318-336)-peptide)

fragmento corto y modificado de la proteína beta A4 amiloide humana unido covalentemente a tres moléculas de paclitaxel mediante succinilos :

*N*<sup>2.1</sup>,*N*<sup>6.10</sup>,*N*<sup>6.15</sup>-tris(4-[[[(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-[[4,10β-bis(acetiloxi)-2α-(benzoiloxi)-5β,20-epoxi-1,7β-dihidroxi-9-oxotax-11-en-13α-il]oxi]-3-oxo-1-fenilpropan-2-il]oxi]-4-oxobutanoyl] ([318-L-treonina(P>T1),324-L-serina(C>S7),325-L-arginina(G>R8),327-L-lisina(N>K10),332-L-lisina(D>K15)]) precursor de la proteína amiloide beta A4 humana-(318-336)-péptido

p. 115 **vedroprevirum**  
vedroprevir  
védroprévir  
vedroprevir

replace the chemical name by the following one  
remplacer le nom chimique par le suivant  
sustitúyase el nombre químico por el siguiente

(1*R*,2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy]carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]-2-[2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl]quinolin-4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamido)-2-ethylcyclopropane-1-carboxylic acid

acide (1*R*,2*R*)-1-((2*S*,4*R*)-1-((2*S*)-2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)oxy)carbonyl)amino)-3,3-diméthylbutanoyl)-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]-2-[2-(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl]quinoléin-4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamido)-2-éthylcyclopropane-1-carboxylique

ácido (1*R*,2*R*)-1-((2*S*,4*R*)-1-((2*S*)-2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-[(8-cloro-7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-[2-(propan-2-il)amino]-1,3-tiazol-4-il]quinolin-4-il)oxi]pirrolidina-2-carboxamido)-2-etilciclopropano-1-carboxílico

# 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/entity/medicines/services/inn/Radical\\_Book\\_2012.pdf](http://www.who.int/entity/medicines/services/inn/Radical_Book_2012.pdf)

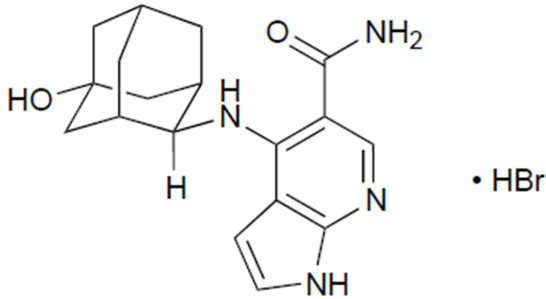
#### **Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales**

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

化学名・別名	4-{{(1 <i>R</i> ,2 <i>s</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>s</i> ,7 <i>s</i> )-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル}アミノ}-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド (別名：ペフィシチニブ)、その塩類及びそれらの製剤
構造式	
効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
用法・用量	通常，成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお，患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ペフィシチニブ臭化水素酸塩 製剤：スマイラフ錠 50 mg（1 錠中ペフィシチニブとして 50 mg 含有） スマイラフ錠 100 mg（1 錠中ペフィシチニブとして 100 mg 含有）

毒性	単回投与毒性					
	動物種	性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	
	ラット	雄	経口	500, 1000, 2000	>2000	
		雌			>2000	
	カニクイザル	雄	経口	500, 2000	>2000	
		雌			>2000	
	反復投与毒性 (その1)					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	4週	経口	3, 10, 30, 100	10	<p>≥30 mg/kg/日：白血球数及びリンパ球数の減少, 胸腺と脾臓の重量減少, 胸腺及び腸間膜リンパ節の萎縮, 脾臓の髓外造血頻度の低下, 胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少, 腺胃のびらん及び粘膜表層上皮細胞の巣状性好塩基性化</p> <p>100 mg/kg/日：下顎リンパ節の萎縮, 脾臓のリンパ濾胞萎縮</p>
	ラット	13週	経口	1, 3, 10, 100	3 (雄) 10 (雌)	<p>≥10 mg/kg/日：パイエル板及び腸間膜リンパ節の萎縮, 盲腸の粘膜上皮の単細胞壊死</p> <p>100 mg/kg/日：白血球数及びリンパ球数の減少, 胸腺と脾臓の重量減少, 胸腺及び下顎リンパ節の萎縮, 脾臓の白脾髄の萎縮, うっ血, 髓外造血頻度の低下及びヘモジデリン沈着の増加, 直腸の粘膜上皮の単細胞壊死及び巣状性の再生, 細菌感染</p>
ラット	26週	経口	1, 3, 10, 100	3 (雄) 10 (雌)	<p>≥3 mg/kg/日：脾臓の白脾髄の萎縮</p> <p>≥10 mg/kg/日：腸間膜リンパ節の萎縮, 脾臓のうっ血</p> <p>100 mg/kg/日：白血球数及びリンパ球数の減少, 脾臓の重量減少, 胸腺及び下顎リンパ節の萎縮, 脾臓のヘモジデリン沈着の増加, 胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少, 細菌感染</p>	

反復投与毒性 (その2)					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
カニクイザル	4 週	経口	8, 15, 30, 60	15 (雄) 30 (雌)	≥30 mg/kg/日 : 軟便, 下痢, 胸腺の萎縮, 胸骨髄の顆粒球の増加 60 mg/kg/日 : 嘔吐, 赤血球数, ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少, 好中球数, 白血球数, LDH 及び CPK の増加
カニクイザル	13 週	経口	4, 8, 15, 60/30†	8 (雄) 4 (雌)	≥8 mg/kg/日 : 盲腸, 結腸及び直腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤 ≥15 mg/kg/日 : 好中球数の増加, ヘマトクリット値及び網状赤血球比率の減少 ≥60/30 mg/kg/日 : 瀕死屠殺 (雄 1/6 例, 雌 3/6 例, 摂餌量の減少と消化管障害による衰弱と脱水), 嘔吐, 軟便, 下痢, リンパ球数, 赤血球数, ヘモグロビン濃度の減少, 単球数, 血小板数, LDH 及び CPK の増加, 胸腺の萎縮, 脾臓及び下顎リンパ節の濾胞萎縮, 胃, 十二指腸, 回腸, 盲腸, 結腸及び直腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤, びらん, 粘膜出血及び/又は上皮の再生
カニクイザル	52 週	経口	2, 4, 8, 15	8 (雄) 2 (雌)	≥2 mg/kg/日 : 脾臓の胚中心の萎縮 ≥4 mg/kg/日 : 好中球数の増加, 日和見感染 (4 mg/kg/日のみ) 15 mg/kg/日 : 軟便, 下痢, 結腸炎, 盲腸及び直腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤及び/又は上皮の萎縮
† : 60 mg/kg/日の投与で雄 1 例と雌 2 例を瀕死屠殺したことから, 雄では投与 32 日, 雌では投与 29 日から投与量を 30 mg/kg/日に減量した。					
副作用	<p>第 2/3 相試験併合副作用発現割合 810 例/1,052 例 (77.0%)</p> <p>自他覚症状の副作用* 発現例数 (発現割合)</p> <p>上咽頭炎 296 例 (28.1%)</p> <p>帯状疱疹 134 例 (12.7%)</p> <p>上気道感染 72 例 (6.8%)</p> <p>気管支炎 70 例 (6.7%)</p> <p>咽頭炎 59 例 (5.6%) 等</p> <p>* : MedDRA 基本語を用いて抽出した</p> <p>臨床検査値異常の副作用* 発現例数 (発現割合)</p> <p>血中クレアチンホスホキナーゼ増加 98 例 (9.3%)</p> <p>リンパ球数減少 44 例 (4.2%)</p> <p>血中 β-D-グルカン増加 17 例 (1.6%)</p> <p>白血球数減少 16 例 (1.5%)</p> <p>肝機能検査値上昇 15 例 (1.4%) 等</p> <p>* : MedDRA 基本語を用いて抽出した</p>				

会社	アステラス製薬株式会社 製剤：製造販売
----	---------------------

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.S.1.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 一般情報 名称	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.1.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 一般情報 構造	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.1.3	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 一般情報 一般特性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.2.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 製造 製造業者	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.2.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 製造 製造方法及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研究所 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.2.3	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 製造 原材料の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研究所 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.2.4	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研究所 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.2.5	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 製造 プロセス・バリデーション/プロセス評価	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研究所	■■■年■月	該当試験なし	-	-	-
3.2.S.2.6	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 製造 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.3.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 特性 構造その他の特性の解明	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス分析科学研究所株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.3.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 特性 不純物	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.4.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 原薬の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.4.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 原薬の管理 試験方法(分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.4.3	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 原薬の管理 試験方法(分析方法)のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス分析科学研究所株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.4.4	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 原薬の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス分析科学研究所株式会社 アステラスファーマテック株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.4.5	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 原薬の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.5	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.6	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料



3.2.S.7.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.7.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.7.3-1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 安定性 安定性データ（長期保存試験及び加速試験）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス分析科学研究所株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.7.3-2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 安定性 安定性データ（苛酷試験）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス分析科学研究所株式会社	国内	-	評価資料
3.2.S.7.3-3	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩原薬 安定性 安定性データ（強制分解）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料

3.2.P 製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.P.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.2.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤開発の経緯 製剤成分	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.2.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤開発の経緯 製剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.2.3	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤開発の経緯 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.2.4	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤開発の経緯 容器及び栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.2.5	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.2.6	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤開発の経緯 溶解液や使用時の容器/用具との適合性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.3.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.3.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.3.3	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製造 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料

3.2.P.3.4	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.3.5	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製造 プロセス・バリデーション/プロセス評価	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.4.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.4.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 添加剤の管理 試験方法 (分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.4.3	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 添加剤の管理 試験方法 (分析方法) のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.4.4	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.4.5	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.4.6	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.5.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.5.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤の管理 試験方法 (分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.5.3	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤の管理 試験方法 (分析方法) のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.5.4	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.5.5	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.5.6	-	ペフィシチニブ錠 50 mg ペフィシチニブ錠 100 mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.6	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.7	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料

3.2.P.8.1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■	■■■■年 月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.8.2	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■	■■■■年 月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.8.3-1	-	ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 50 mg ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠 100 mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■	■■■■年 月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
3.2.P.8.3-2-1	ARA180495	ASP015K錠 50 mgの申請用安定性試験（長期保存試験）24箇月	■■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■■	国内	-	評価資料
3.2.P.8.3-2-2	ARA180496	ASP015K錠 100 mgの申請用安定性試験（長期保存試験）24箇月	■■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■■	国内	-	評価資料
3.2.P.8.3-2-1	ARA180173	ASP015K錠 50 mgの申請用安定性試験（長期保存試験）	■■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■■	国内	-	評価資料
3.2.P.8.3-2-2	ARA180174	ASP015K錠 100 mgの申請用安定性試験（長期保存試験）	■■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■■	国内	-	評価資料
3.2.P.8.3-3-1	ARA170218	ASP015K錠 50 mgの申請用安定性試験（加速試験）	■■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■■	国内	-	評価資料
3.2.P.8.3-3-2	ARA170219	ASP015K錠 100 mgの申請用安定性試験（加速試験）	■■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■■	国内	-	評価資料
3.2.P.8.3-4-1	ARA170203	ASP015K錠 50 mgの申請用安定性試験（苛酷試験）	■■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■■	国内	-	評価資料
3.2.P.8.3-4-2	ARA170204	ASP015K錠 100 mgの申請用安定性試験（苛酷試験）	■■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■■	国内	-	評価資料

第4部 非臨床試験報告書

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.1-1	015K-PH-0001	Inhibitory Effect of ASP015K on Human Janus Kinase (JAK) 1, 2, and 3	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	J Pharmacol Sci. 2017;133:25-33	評価資料
4.2.1.1-2	015K-PH-0022	Inhibitory Effect of ASP015K Metabolite H2 (AS2628528-NA) on Janus Kinase 1, Janus Kinase 2, Janus Kinase 3, and Tyrosine Kinase 2	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.1.1-3	015K-PH-0023	Inhibitory Effects of ASP015K Metabolites H1 (AS2645866-00) and H4 (AS2604202-00) on Human Janus Kinases 1, 2, and 3 and Tyrosine Kinase 2	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.1.1-4	015K-PH-0006	Effect of ASP015K on the Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) 5 Phosphorylation in Human Whole Blood Stimulated with Interleukin (IL)-2	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	J Pharmacol Sci. 2017;133:25-33	評価資料
4.2.1.1-5	015K-PH-0002	Effect of ASP015K on the Interleukin-2-induced Proliferation of Human T cells	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.1.1-6	015K-PH-0024	Inhibitory Effect of ASP015K Metabolite H2 (AS2628528-NA) on IL-2-induced Proliferation of Human T Cells	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.1.1-7	015K-PH-0025	Inhibitory Effects of ASP015K Metabolites H1 (AS2645866-00) and H4 (AS2604202-00) on IL-2-induced Proliferation of Human T Cells	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.1.1-8	015K-PH-0004	Effect of ASP015K on the Interleukin-2-induced Proliferation of Rat T cells	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	J Pharmacol Sci. 2017;133:25-33	評価資料
4.2.1.1-9	015K-PH-0003	Effect of ASP015K on the Interleukin-2-induced Proliferation of Monkey T cells	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.1.1-10	015K-PH-0027	Effect of ASP015K on IL-2-stimulated Cytokine Production in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.1.1-11	015K-PH-0028	Effect of ASP015K on Anti-CD3/Anti-CD28 Antibody-Stimulated Cytokine Production in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.1.1-12	015K-PH-1001	Prophylactic Effect of ASP015K on Paw Swelling and Bone Destruction in Rat Adjuvant-induced Arthritis	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	J Pharmacol Sci. 2017;133:25-33	評価資料
4.2.1.1-13	015K-PH-1002	Effect of a Therapeutic Dosing Regimen with ASP015K on Paw Swelling and Bone Destruction in Rat Adjuvant-induced Arthritis	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	J Pharmacol Sci. 2017;133:25-33	評価資料
4.2.1.1-14	015K-PH-0026	Effect of ASP015K on Cytokine Stimulated STATs Phosphorylation in Human CD4 <sup>+</sup> T Cells, CD8 <sup>+</sup> T Cells and CD14 <sup>+</sup> Monocytes	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月		国内	-	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.2-1	015K-PH-0005	Effect of ASP015K on the Erythropoietin-Induced Proliferation of Human Erythroleukemia Cell Line TF-1	Astellas Pharma Inc.	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.1.2-2	015K-PH-0007	Effect of ASP015K on other protein kinases (I)		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.1.2-3	015K-PH-0017	Effect of ASP015K on other protein kinases (II)		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.1.2-4	015K-PH-1026	Affinity of ASP015K hydrobromide to Various Receptors, Ion Channels, Transporters and Effect of ASP015K hydrobromide on Enzyme Reactions		年月～ 年月		国内	-	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.3-1	015K-PT-0003	Safety Pharmacology Study of ASP015K Hydrobromide on the Central Nervous System in Rats		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.1.3-2	015K-PT-0001	Effects of ASP015K Hydrobromide on the hERG Current in HEK293 Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.1.3-3	015K-PT-0002	Effects of ASP015K Hydrobromide on Action Potentials in Isolated Guinea-Pig Papillary Muscles		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.1.3-4	015K-PT-0004	Safety Pharmacology Study of ASP015K Hydrobromide on the Central Nervous, Cardiovascular, and Respiratory Systems in Monkeys		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.1.3-5	015K-PT-0005	Effect of ASP015K Hydrobromide on Four Cloned Ion Channels Expressed in Mammalian Cells		年月～ 年月		海外	-	評価資料
4.2.1.3-6	015K-PT-0006	Effects of AS2645866-00, AS2628528-NA, and AS2604202-00 on Five Cloned Ion Channel Currents Expressed in Mammalian Cells		年月～ 年月		海外	-	参考資料
4.2.1.3-7	015K-PT-0007	Effects of ASP015K Hydrobromide and its Metabolites on Cloned hKir6.2/SUR2A and hKir2.1 Ion Channel Currents Expressed in Mammalian Cells		年月～ 年月		海外	-	参考資料
4.2.1.3-8	015K-PT-0008	FLIPR Assay: Effects of ASP015K Hydrobromide and its Metabolites on Cloned Human NCX1 Ion Channel Expressed in Mammalian Cells		年月～ 年月		海外	-	参考資料

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.1-1	015K-ME-5004	Partial Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Mouse Plasma for Toxicokinetic Studies by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-2	015K-ME-5008	Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Mouse Plasma for Toxicokinetic Studies by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry — Long-Term Stability Study for 3 Months		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-3	015K-ME-5024	Partial Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Mouse (B6C3F1) Plasma		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-4	015K-ME-5001	Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Rat Plasma for Toxicokinetic Studies by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-5	015K-ME-5005	Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Rat Plasma for Toxicokinetic Studies by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry — Long-Term Stability Study for 6 Months		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-6	015K-ME-5009	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP015K in Rat Plasma Using HPLC with MS/MS Detection		年月～ 年月		海外	-	評価資料
4.2.2.1-7	015K-ME-5023	Partial Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Rat (RccHan:WIST) Plasma		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-8	015K-ME-5002	Partial Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Monkey Plasma for Toxicokinetic Studies by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-9	015K-ME-5006	Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Monkey Plasma for Toxicokinetic Studies by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry — Long-Term Stability Study for 6 Months		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-10	015K-ME-5003	Partial Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Rabbit Plasma for Toxicokinetic Studies by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-11	015K-ME-5007	Bioanalytical Method Validation for the Determination of ASP015K in Rabbit Plasma for Toxicokinetic Studies by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry — Long-Term Stability Study for 3 Months		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-12	015K-ME-5028	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP015K and AS2628528 in Mouse Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-13	015K-ME-5029	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP015K and AS2628528 in Mouse Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-14	015K-ME-5011	Validation of the Method for the Determination of ASP015K and AS2628528 in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-15	015K-ME-5012	Validation of the Method for the Determination of ASP015K and AS2628528 in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability		年月～ 年月		国内	-	評価資料

4.2.2.1-16	015K-ME-5025	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP015K and AS2628528 in Wistar Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-17	015K-ME-5015	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP015K and AS2628528 in Monkey Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-18	015K-ME-5016	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP015K and AS2628528 in Monkey Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-19	015K-ME-5030	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2604202 in Mouse Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-20	015K-ME-5031	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2604202 in Mouse Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-21	015K-ME-5013	Validation of the Method for the Determination of AS2604202 in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-22	015K-ME-5014	Validation of the Method for the Determination of AS2604202 in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-23	015K-ME-5026	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2604202 in Wistar Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-24	015K-ME-5017	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2604202 in Monkey Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-25	015K-ME-5018	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2604202 in Monkey Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-26	015K-ME-5032	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2645866 in Mouse Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-27	015K-ME-5033	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2645866 in Mouse Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-28	015K-ME-5019	Validation of the Method for the Determination of AS2645866 in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-29	015K-ME-5020	Validation of the Method for the Determination of AS2645866 in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-30	015K-ME-5027	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2645866 in Wistar Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-31	015K-ME-5021	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2645866 in Monkey Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-32	015K-ME-5022	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2645866 in Monkey Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Long-Term Stability		年月～ 年月		国内	-	評価資料

4.2.2.2 吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.2-1	015K-ME-0003	Plasma Concentrations of the Unchanged Drug after Single Intravenous and Oral Administration of ASP015K Hydrobromide to Rats		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.2-2	015K-ME-0004	Plasma Concentrations of the Unchanged Drug after Single Intravenous and Oral Administration of ASP015K Hydrobromide to Cynomolgus Monkeys		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.2-3	015K-ME-0062	Blood and Plasma Concentrations and Excretion of Radioactivity after a Single Oral Administration of <sup>14</sup> C]ASP015K Hydrobromide to Monkeys		年月～ 年月		国内	-	評価資料

4.2.2.3 分布

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.3-1	015K-ME-0005	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion in Rats after a Single Oral Administration of <sup>14</sup> C-ASP015K Hydrobromide	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	年月～ 年月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	-	評価資料
4.2.2.3-2	015K-ME-0012	Tissue Distribution of Radioactivity in Pigmented Rats after Single Oral Administration of <sup>14</sup> C-ASP015K Hydrobromide		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.3-3	015K-ME-0064	Tissue Distribution of Radioactivity in Rats after Repeated Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ASP015K Hydrobromide		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.3-4	015K-ME-0063	Transfer of Radioactivity into Fetuses and Breast Milk in Rats after a Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ASP015K Hydrobromide		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.3-5	015K-ME-0007	In Vitro Plasma Protein Binding of ASP015K in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys, and Humans	アステラス製薬株式会社	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.2.3-6	015K-ME-0066	In Vitro Plasma Protein Binding of [ <sup>14</sup> C]ASP015K and [ <sup>14</sup> C]AS2628528 (H2) in B6C3F1 Mice and Wistar Rats		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.3-7	015K-ME-0038	In Vitro Plasma Protein Binding of AS2628528 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys and Humans		年月～ 年月		国内	-	評価資料

アステラスリサーチサービス株式会社はアステラスリサーチテクノロジー株式会社の旧社名であり、本資料中では全てアステラスリサーチテクノロジー株式会社と記載した。

4.2.2.4 代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.4-1	015K-ME-0006	In vitro Metabolic Fingerprinting of ASP015K	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	年月～ 年月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	-	評価資料
4.2.2.4-2	015K-ME-0011	In Vivo Metabolic Profiling of ASP015K in Rats	アステラス製薬株式会社	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.2.4-3	015K-ME-0065	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma, Urine, and Bile after a Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ASP015K Hydrobromide to Monkeys		年月～ 年月		国内	-	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.1-1	015K-TX-0009	ASP015K臭化水素酸塩のラット単回経口投与毒性試験	アステラス製薬株式会社	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.3.1-2	015K-TX-0010	ASP015K臭化水素酸塩のサル単回経口投与毒性試験	アステラス製薬株式会社	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.2-1	015K-TX-0018	FR619121 (YM-9619121) のラットでの2週間反復経口投与毒性試験 (その他の試験)	アステラス製薬株式会社	年月月 年月月	アステラス製薬株式会社	国内	-	参考資料
4.2.3.2-2	015K-TX-0011	ASP015K臭化水素酸塩のラット4週間経口投与毒性試験及び4週間休薬試験	アステラス製薬株式会社	年月月 年月月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.3.2-3	015K-TX-0024	Thirteen-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Rats Followed by a 4-week Recovery Period	Astellas Pharma Inc.	年月月 年月月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.3.2-4	015K-TX-0030	Twenty-six-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Rats	Astellas Pharma Inc.	年月月 年月月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.3.2-5	015K-TX-0019	FR619121 (JKT-201) のサル4週間経口投与毒性試験 (その他の試験)	アステラス製薬株式会社	年月月 年月月	アステラス製薬株式会社	国内	-	参考資料
4.2.3.2-6	015K-TX-0012	A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period		年月月 年月月		国内	-	評価資料
4.2.3.2-7	015K-TX-0023	A 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period		年月月 年月月		国内	-	評価資料
4.2.3.2-8	015K-TX-0029	A 52-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Cynomolgus Monkeys		年月月 年月月		国内	-	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.3.1-1	015K-TX-0006	A Bacterial Reverse Mutation Test of ASP015K Hydrobromide		年月月 年月月		国内	-	評価資料
4.2.3.3.1-2	015K-TX-0007	A Chromosomal Aberration Test of ASP015K Hydrobromide in Cultured Mammalian Cells		年月月 年月月		国内	-	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.3.2-1	015K-TX-0008	In vivo/in vitro Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test of ASP015K Hydrobromide using Rat Livers		年月月 年月月		国内	-	評価資料
4.2.3.3.2-2	015K-TX-0020	Toxicokinetic analysis of ASP015K hydrobromide in plasma under the conditions (single oral dose) of unscheduled DNA synthesis (UDS) test in rat livers		年月月 年月月		国内	-	評価資料
4.2.3.3.2-3	015K-TX-0003	Micronucleus Test of ASP015K Hydrobromide in Mice	Astellas Pharma Inc.	年月月 年月月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料



4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.4.1-1	015K-TX-0035	PRELIMINARY 2-WEEK REPEATED DOSE ORAL TOXICITY STUDY OF ASP015K HYDROBROMIDE IN MICE		年 月～ 年 月		国内	-	参考資料
4.2.3.4.1-2	015K-TX-0037	A 13-Week Oral Gavage Preliminary Carcinogenicity Study of ASP015K Hydrobromide in Mice		年 月～ 年 月		国内	-	評価資料
4.2.3.4.1-3	015K-TX-0039	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of ASP015K hydrobromide in mice		年 月～ 年 月		国内	-	評価資料
4.2.3.4.1-4	015K-TX-0034	PRELIMINARY 2-WEEK REPEATED DOSE ORAL TOXICITY STUDY OF ASP015K HYDROBROMIDE IN RATS		年 月～ 年 月		国内	-	参考資料
4.2.3.4.1-5	015K-TX-0036	A 13-Week Oral Gavage Preliminary Carcinogenicity Study of ASP015K Hydrobromide in Rats		年 月～ 年 月		国内	-	評価資料
4.2.3.4.1-6	015K-TX-0038	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of ASP015K hydrobromide in rats		年 月～ 年 月		国内	-	評価資料

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.1-1	015K-TX-0026	STUDY OF FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION IN RATS TREATED ORALLY WITH ASP015K HYDROBROMIDE		年 月～ 年 月		国内	-	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.2-1	015K-TX-0001	Dose Range Finding Study for Effects of the Oral Administration of ASP015K Hydrobromide on Embryo-fetal Development in Rats	Astellas Pharma Inc.	年 月～ 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	-	参考資料
4.2.3.5.2-2	015K-TX-0002	Study for Effects of the Oral Administration of ASP015K Hydrobromide on Embryo-fetal Development in Rats	Astellas Pharma Inc.	年 月～ 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.3.5.2-3	015K-TX-0025	Study for Effects of the Oral Administration of ASP015K Hydrobromide on Embryo-fetal Development in Rats (Additional Low Dose Study)	Astellas Pharma Inc.	年 月～ 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料
4.2.3.5.2-4	015K-TX-0004	Dose-Range Finding Study for the Effects of ASP015K hydrobromide on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rabbits		年 月～ 年 月		国内	-	参考資料
4.2.3.5.2-5	015K-TX-0005	Study for the Effects of ASP015K hydrobromide on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rabbits		年 月～ 年 月		国内	-	評価資料

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.3-1	015K-TX-0042	Study for the effects of ASP015K hydrobromide on pre- and post-natal development by oral administration in rats		年 月～ 年 月		国内	-	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.7.5-1	015K-TX-0048	Determination of Plasma Concentration of ASP015K and its Metabolites by 4-Week Oral Administration of ASP015K Hydrobromide to B6C3F1 Mice		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.3.7.5-2	015K-TX-0040	Toxicokinetics Study of ASP015K Hydrobromide in Rats -Metabolites of ASP015K-		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.3.7.5-3	015K-TX-0047	Determination of Plasma Concentration of ASP015K and its Metabolites by 4-Week Oral Administration of ASP015K Hydrobromide to Wistar Rats		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.3.7.5-4	015K-TX-0041	Toxicokinetics Study of ASP015K Hydrobromide in Monkeys -Metabolites of ASP015K-		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.3.7.5-5	015K-TX-0044	A 1-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of H4 (ASP015K Metabolite) in Rats		年月～ 年月		国内	-	参考資料
4.2.3.7.5-6	015K-TX-0045	A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of H4 (ASP015K Metabolite) in Rats Followed by a 4-Week Reversibility Study		年月～ 年月		国内	-	評価資料

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.7.7-1	015K-TX-0013	An Immunophenotyping Analysis Study of ASP015K Hydrobromide in Cynomolgus Monkeys		年月～ 年月		国内	-	参考資料
4.2.3.7.7-2	015K-TX-0022	A 4-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Tacrolimus Solid Dispersion in Rats		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.3.7.7-3	015K-TX-0028	A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Tacrolimus Solid Dispersion in Rats		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.3.7.7-4	015K-TX-0021	4-Week Repeated Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Mycophenolate Mofetil in Rats		年月～ 年月		海外	-	評価資料
4.2.3.7.7-5	015K-TX-0027	A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Mycophenolate Mofetil in Rats		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.3.7.7-6	015K-TX-0031	A 4-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Methotrexate Hydrate in Rats		年月～ 年月		国内	-	参考資料
4.2.3.7.7-7	015K-TX-0032	A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Methotrexate Hydrate in Rats		年月～ 年月		国内	-	参考資料
4.2.3.7.7-8	015K-TX-0033	A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Methotrexate Hydrate (0.1 mg/kg/day) in Rats		年月～ 年月		国内	-	評価資料
4.2.3.7.7-9	015K-TX-0043	A Phototoxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Balb/c 3T3 Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料

### 4.3 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁
Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. <i>Science</i> . 2002;296:1653-5.
Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. <i>Drugs</i> . 2017;77:521-46.
Bottini N, Firestein GS. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2013;9:24-33.
Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. <i>Annu Rev Immunol</i> . 2004;22:625-55.
Bugelski PJ, Volk A, Walker MR, Krayner JH, Martin P, Descotes J. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. <i>Int J Toxicol</i> . 2010;29:435-66.
Carlus M, Elies L, Frouque MC, Maliver P, Schorsch F. Historical control data of neoplastic lesions in the Wistar Hannover Rat among eight 2-year carcinogenicity studies. <i>Exp Toxicol Pathol</i> . 2013;65:243-53.
Castaneda-Delgado JE, Bastian-Hernandez Y, Macias-Segura N, Santiago-Algarra D, Castillo-Ortiz JD, Aleman-Navarro AL, et al. Type I interferon gene response is increased in early and established rheumatoid arthritis and correlates with autoantibody production. <i>Front Immunol</i> . 2017;8:285.
Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? <i>Semin Immunopathol</i> . 2017;39:487-500.
Ghaffari S, Kitidis C, Fleming MD, Neubauer H, Pfeffer K, Lodish HF. Erythropoiesis in the absence of janus-kinase 2: BCR-ABL induces red cell formation in JAK2 <sup>-/-</sup> hematopoietic progenitors. <i>Blood</i> . 2001;98:2948-57.
Grossman WJ, Verbsky JW, Yang L, Berg LJ, Fields LE, Chaplin DD, Ratner L. Dysregulated myelopoiesis in mice lacking Jak3. <i>Blood</i> . 1999;94:932-9.
Haustein SV, Kolterman AJ, Sundblad JJ, Fechner JH, Knechtle SJ. Nonhuman primate infections after organ transplantation. <i>ILAR J</i> . 2008;49:209-19.
Ings RMJ. The melanin binding of drugs and its implications. <i>Drug Metab Rev</i> 1984;15:1183-212.
Isomaki P, Junttila I, Vidqvist KL, Korpela M, Silvennoinen O. The activity of JAK-STAT pathways in rheumatoid arthritis: constitutive activation of STAT3 correlates with interleukin 6 levels. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2015;54:1103-13.
Ito M, Yamazaki S, Yamagami K, Kuno M, Morita Y, Okuma K, et al. A novel JAK inhibitor, peficitinib, demonstrates potent efficacy in a rat adjuvant-induced arthritis model. <i>J Pharmacol Sci</i> . 2017;133:25-33.
Kasperkovitz PV, Verbeet NL, Smeets TJ, van Rietschoten JG, Kraan MC, van der Pouw Kraan TC, et al. Activation of the STAT1 pathway in rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2004;63:233-9.
Kim HR, Kim KW, Kim BM, Jung HG, Cho ML, Lee SH. Reciprocal activation of CD4+ T cells and synovial fibroblasts by stromal cell-derived factor 1 promotes RANKL expression and osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2014;66:538-48.
Lombardero M, Kovacs K, Scheithauer BW. Erythropoietin: a hormone with multiple functions. <i>Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology</i> . 2011;78(1):41-53.
Matsuoka T, Mizoguchi Y, Serizawa K, Ishikura T, Mizoguchi H, Asano Y. Effects of stage and degree of restricted feeding on pregnancy outcome in rabbits. <i>J Toxicol Sci</i> . 2006;31:169-175.
Nanki T, Lipsky PE. Cytokine, activation marker, and chemokine receptor expression by individual CD4(+) memory T cells in rheumatoid arthritis synovium. <i>Arthritis Res</i> . 2000;2:415-23.
Response to Carcinogenicity Protocol Assessment Request - Final CAC Report - IND 107,353. September 18, 2013.
Steiner G, Tohidast-Akrad M, Witzmann G, Vesely M, Studnicka-Benke A, Gal A, Kunaver M, et al. Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 1999;38:202-13.
Taniguchi T, Minami Y. The IL-2/IL-2 receptor system: a current overview. <i>Cell</i> . 1993;73:5-8.
Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. <i>Toxicology</i> . 2003;185:229-40.
Weber K. Differences in Types and Incidence of Neoplasms in Wistar Han and Sprague-Dawley Rats. <i>Toxicol Pathol</i> . 2017;45:64-75.
Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. <i>Pharmacol Ther</i> . 2014;141:125-39.
トファシチニブ申請資料 2.6.6毒性試験の概要文, 2.6.7毒性試験概要表: Available from: <a href="http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300041/index.html">http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300041/index.html</a>
バリシチニブ申請資料 2.6.6毒性試験の概要文, 2.6.7毒性試験概要表: Available from: <a href="http://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170724002/index.html">http://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170724002/index.html</a>
ビメクロリムス申請資料: Available from: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-302_ELIDEL_pharmr_P1.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-302_ELIDEL_pharmr_P1.pdf</a>

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	評価資料	-

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.1.1-1	015K-CL- PK12	ASP015K Pharmacokinetic Study: Evaluation of Food Effect on Pharmacokinetics of ASP015K	アステラス製薬株式会社	2015年11月～2 016年2月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 の有無
5.3.1.2-1	015K-CL- PK27	ASP015K Pharmacokinetic Study: Bioequivalence Evaluation of a [redacted] and Current Tablet of ASP015K	アステラス製薬株式会社	2015年6月～20 15年7月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	有
5.3.1.2-2	015K-CL- PK18	A Phase 1, Single-Dose, Open-Label, 3-Period, Randomized Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability Across Three Strengths of a New ASP015K Tablet Formulation in Healthy Volunteers	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2011年9月～20 11年10月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.1.2-3	015K-CL- PK19	A Phase 1, Single-Dose, Open-Label, Three-Period, Randomized Crossover Study to Compare the Relative Bioavailability Between Two Tablet Formulations of ASP015K and to Assess the Food Effect on a New Formulation in Healthy Volunteers	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2011年9月～20 11年10月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.1.2-4	015K-CL- PK09	A Phase 1, Single-dose, Open-label, 3-period, Randomized Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability between Two ASP015K Tablet Formulations and the Food Effect on a New Tablet Formulation in Healthy Adult Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2013年5月～20 13年8月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	参考資料	無
5.3.1.2-5	54781532AR A1001	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Two JNJ-54781532 Tablet Formulations Under Fed Conditions in Healthy Adult Subjects	Janssen Research & Development, LLC	2014年4月～20 14年6月	Janssen Research & Development, LLC	海外	-	参考資料	無

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.1.4-1	015K-ME-0020	Validation of a Method for the Determination of ASP015K in Human Plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	-	評価資料	無
5.3.1.4-2	015K-ME-0021	Validation of a Method for the Determination of ASP015K in Human Urine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	-	評価資料	無
5.3.1.4-3	015K-ME-0009	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP015K in Human Plasma Using LC-MS/MS	Astellas Pharma Global Development, Inc.	[redacted]	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.1.4-4	015K-ME-0010	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP015K in Human Urine Using LC-MS/MS	Astellas Pharma Global Development, Inc.	[redacted]	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.1.4-5	015K-ME-0017	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP015K in Human Plasma Dialysate Using LC-MS/MS	Astellas Pharma Global Development, Inc.	[redacted]	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.1.4-6	015K-ME-0074	Determination of ASP015K in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	-	参考資料	無
5.3.1.4-7	015K-ME-0044	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP015K and AS2628528 in Human Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	-	評価資料	無
5.3.1.4-8	015K-ME-0073	Partial Validation of the Method for the Determination of ASP015K and Its Metabolite AS2628528 (H2) in Human Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	-	評価資料	無

5.3.1.4-9	015K-ME-0046	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2645866 in Human Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.1.4-10	015K-ME-0045	Partial Validation of the Method for the Determination of AS2604202 in Human Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.1.4-11	015K-ME-0034	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP015K and Its Metabolite H4 in Human Plasma Using LC-MS/MS	Astellas Pharma Global Development, Inc.	年月～ 年月		海外	-	評価資料	無
5.3.1.4-12	015K-ME-0049	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP015K and H4 Metabolite of ASP015K in Human Plasma Using LC-MS/MS		年月～ 年月		海外	-	評価資料	無
5.3.1.4-13	015K-ME-0035	Validation of an Analytical Method for the Determination of H1 and H2 Metabolites of ASP015K in Human Plasma Using LC-MS/MS	Astellas Pharma Global Development, Inc.	年月～ 年月		海外	-	評価資料	無
5.3.1.4-14	015K-ME-0050	Validation of an Analytical Method for the Determination of H1 and H2 Metabolites of ASP015K in Human Plasma Using LC-MS/MS		年月～ 年月		海外	-	評価資料	無

Astellas Pharma US, Inc.はAstellas Pharma Global Development, Inc.の旧社名であり、本資料中では全てAstellas Pharma Global Development, Inc.と記載した。

### 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

#### 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.2.2-1	015K-ME-0047	Identification of Sulfotransferase Isoforms Responsible for AS2628528 Formation from ASP015K Using Recombinant Human Sulfotransferases		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.2-2	015K-ME-0055	Kinetic Analysis of AS2628528 (H2) Formation from ASP015K and AS2645866 (H1) Formation from AS2604202 (H4) Using Human Liver Cytosols and Recombinant Human Sulfotransferases		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.2-3	015K-ME-0056	Kinetic Analysis of AS2604202 (H4) Formation from ASP015K and AS2645866 (H1) Formation from AS2628528 (H2) Using Human Liver Cytosols		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.2-4	015K-ME-0057	Identification of N-Methyltransferase Isoforms Responsible for AS2604202 (H4) Formation from ASP015K and AS2645866 (H1) Formation from AS2628528 (H2) Using Recombinant N-Methyltransferase Isoforms		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.2-5	015K-ME-0008	Evaluation of the Inhibitory Potency of ASP015K Hydrobromide on Metabolism of the Prototypical Substrates Mediated by Major Human CYP Isozymes Using Human Liver Microsomes		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.2-6	015K-ME-0030	Evaluation of the Inhibitory Potency of AS2628528 on Metabolism of the Prototypical Substrates Mediated by Major Human CYP Isozymes Using Human Liver Microsomes		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.2-7	015K-ME-0040	Inhibitory Effect of ASP015K on the Activity of Human CYP2B6, CYP2C8 and CYP2E1, and That of AS2628528 on the Activity of Human CYP2B6 and CYP2E1		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.2-8	015K-ME-0068	Time-dependent Inhibitory Effects of ASP015K on the Activity of Human CYP2C8		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.2-9	015K-ME-0026	Effect of ASP015K on the Metabolism of FK506, Testosterone and Midazolam Using Human Liver Microsomes		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.2-10	015K-ME-0031	In Vitro Evaluation of ASP015K as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes		年月～ 年月		海外	-	評価資料	無
5.3.2.2-11	015K-ME-0069	Induction of CYP1A2 in Cryopreserved Human Hepatocytes Following Incubation with JNJ-54781532		年月～ 年月		海外	-	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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.2.3-1	015K-ME-0013	In Vitro Transcellular Transport Study of ASP015K Using MDCKII-MDR1 and MDCKII Wild Type Cells	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	年月～ 年月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-2	015K-ME-0036	Inhibitory Effect of AS2628528 on MDR1-mediated Transport, and Transcellular Transport of AS2628528 in Human MDR1 Expressing Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-3	015K-ME-0014	In Vitro Assay for Evaluating the Inhibitory Effect of ASP015K on P-glycoprotein-mediated Transport Using MDCKII-MDR1 Cells	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	年月～ 年月	アステラスリサーチテクノロジー株式会社	国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-4	015K-ME-0024	Inhibitory Effect of ASP015K on the MDR1-mediated Transport of FK506		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-5	015K-ME-0041	Transport of ASP015K and AS2628528 into Human Multidrug Resistance-associated Protein 2 (hMRP2)-, MRP4-, and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-expressing Membrane Vesicles		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-6	015K-ME-0018	The Inhibitory Effect of ASP015K Hydrobromide on Human Multidrug Resistance-associated Protein 2 (MRP2)-, MRP4-, and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-mediated Transport Using Vesicular Transport Assay	アステラス製薬株式会社	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-7	015K-ME-0039	The Inhibitory Effect of AS2628528 on Human Multidrug Resistance-associated Protein (hMRP)2-, hMRP4-, and Human Breast Cancer Resistance Protein (hBCRP)-mediated Transport Using Vesicular Transport Assay		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-8	015K-ME-0075	Transport of ASP015K into hMRP4-expressing Vesicles, and hOATP1B1-, hOAT1-, hOCT1-, hOCT2-, hMATE1- and hMATE2-K-mediated Uptake of AS2628528 (H2) Using Transporter Expressing Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-9	015K-ME-0059	In Vitro hMATE1- and hMATE2-K-mediated Uptake of ASP015K and AS2628528 (H2) Using hMATE1- and hMATE2-K-expressing Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-10	015K-ME-0058	In Vitro Inhibitory Effect of ASP015K and AS2628528 (H2) on hMATE1- and hMATE2-K-mediated Uptake Using hMATE1- and hMATE2-K-expressing Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-11	015K-ME-0042	In Vitro hOATP1B1- and hOATP1B3-mediated Uptake of ASP015K and AS2628528 Using hOATP1B1- and hOATP1B3-HEK293 Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-12	015K-ME-0032	In Vitro Inhibitory Effect of ASP015K and AS2628528 on hOATP1B1- and hOATP1B3-mediated Uptake Using hOATP1B1- and hOATP1B3-HEK293 Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-13	015K-ME-0043	In Vitro hOAT1-, hOAT3-, and hOCT2-mediated Uptake of ASP015K and AS2628528 Using hOAT1- and hOAT3-S <sub>2</sub> Cells, and hOCT2-expressing HEK293 Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-14	015K-ME-0033	In Vitro Inhibitory Effect of ASP015K and AS2628528 on hOAT1-, hOAT3- and hOCT2-mediated Uptake Using hOAT1- and hOAT3-S <sub>2</sub> Cells, and hOCT2-expressing HEK293 Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-15	015K-ME-0061	In Vitro hOCT1-mediated Uptake of ASP015K and AS2628528 (H2) Using hOCT1-expressing Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-16	015K-ME-0060	In Vitro Inhibitory Effect of ASP015K and AS2628528 (H2) on hOCT1-mediated Uptake Using hOCT1-expressing Cells		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-17	015K-ME-0025	Profiling and Quantitative Analysis of Metabolites in Plasma, Urine, and Feces Following Oral Dose of [ <sup>14</sup> C]ASP015K Hydrobromide in Humans		年月～ 年月		国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-18	015K-ME-0019	In Vivo Metabolic Profiling of ASP015K in Humans	アステラス製薬株式会社	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-19	015K-ME-0037	In Vivo Metabolic Profiling of ASP015K after Repeated Oral Administration to Humans	アステラス製薬株式会社	年月～ 年月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	無
5.3.2.3-20	015K-ME-0071	Study on Transepithelial Transport of [ <sup>14</sup> C]-JNJ-54781532 across Caco-2 Monolayers and the Role of P-gp in this Transport		年月～ 年月		海外	-	参考資料	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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.1-1	015K-CL- HV01	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ASP015K Following Single Oral Doses to Healthy Volunteers	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2008年7月～20 08年11月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.3.1-2	015K-CL- HV02	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Group, Multiple-Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ASP015K in Healthy, Non-Elderly Male and Female Adult Volunteers	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2009年1月～20 09年5月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.3.1-3	015K-CL- HV03	Phase I Study of ASP015K: Single-Dose and Multiple-Dose Oral Administration in Healthy Nonelderly Men	アステラス製薬株式会社	2009年11月～2 010年3月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	無
5.3.3.1-4	015K-CL- HV07	A Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ASP015K Following Single Doses Healthy Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2014年3月～20 14年4月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.3.1-5	015K-CL- PK03	A Phase I Open-Label Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ASP015K After a Single Oral Dose of <sup>14</sup> C Labeled ASP015K in Healthy Male Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2009年12月～2 010年1月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.3-1	015K-CL- PK11	Pharmacokinetic (PK) Study of ASP015K: Evaluation of Pharmacokinetics in Patients With Impaired Renal Function and Subjects With Normal Renal Function	アステラス製薬株式会社	2015年11月～2 016年12月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	無
5.3.3.3-2	015K-CL- PK10	Pharmacokinetic Study of ASP015K: Evaluation of Pharmacokinetics in Patients With Impaired Hepatic Function and Subjects With Normal Hepatic Function	アステラス製薬株式会社	2015年12月～2 016年9月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	無

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.4-1	015K-CL- PK04	A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Crossover Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Verapamil on the Pharmacokinetics of ASP015K in Healthy Adult Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2013年10月～2 013年11月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.3.4-2	015K-CL- PK05	A Phase 1, Open-Label, Crossover, Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of ASP015K and Midazolam After Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2010年6月～ 2010年7月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.3.4-3	015K-CL- PK26	A Phase 1, Open Label, Single-Sequence Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Multiple Dose ASP015K on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Adult Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2013年5月～20 13年7月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.3.4-4	015K-CL- PK20	ASP015K Pharmacokinetic Study: Evaluation of Drug-drug Interaction Between ASP015K and Metformin	アステラス製薬株式会社	2016年5月～20 16年6月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	無
5.3.3.4-5	015K-CL- PK13	A Phase 1b, Open-Label, Single Sequence, Drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ASP015K and Methotrexate in Subjects with Rheumatoid Arthritis	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2010年1月～20 10年3月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	無
5.3.3.4-6	015K-CL- PK01	A Phase 1, Open-Label, Single Sequence, Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of ASP015K and Mycophenolate Mofetil (MMF) after Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Volunteers	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2009年5月～ 2009年6月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	参考資料	無
5.3.3.4-7	015K-CL- PK02	A Phase 1, Open Label, Single Sequence, Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of ASP015K and Tacrolimus after Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Volunteers	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2009年6月～20 09年6月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	参考資料	無
5.3.3.4-8	015K-CL- PK16	A Phase 1, Open-Label Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of ASP015K and Tacrolimus After Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2010年7月～20 10年9月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	参考資料	無

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.5-1	015K-PK-0001	A Physiologically-based Pharmacokinetic Analysis Prediction of the Inhibitory Effect of ASP015K on CYP2C8 and CYP3A4 in Japanese	アステラス製薬株式会社	-	-	国内	-	評価資料	有
5.3.3.5-2	015K-PK-0002	Population Pharmacokinetic Analysis of ASP015K in Rheumatoid Arthritis Patients	アステラス製薬株式会社	-	-	国内	-	評価資料	有

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.4.1-1	015K-CL-QT01	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of Single-dose of ASP015K on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2014年6月～2014年9月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	評価資料	有

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.1-1	015K-CL-RAJ1	Phase 2b Study of ASP015K: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Patients	アステラス製薬株式会社	2012年3月～2013年7月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	有
5.3.5.1-2	015K-CL-RAJ3	Phase 3 Study of ASP015K: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Confirmatory Study of the Safety and Efficacy of ASP015K in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Had an Inadequate Response to DMARDs	アステラス製薬株式会社	2014年8月～2017年11月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	有
5.3.5.1-3	015K-CL-RAJ4	Phase 3 Study of ASP015K: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Confirmatory Study of the Efficacy and Safety of ASP015K in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Had an Inadequate Response to MTX	アステラス製薬株式会社	2014年7月～2017年11月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	有
5.3.5.1-4	015K-CL-RA21	A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Dose-finding, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ASP015K in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in Patients who have had an Inadequate Response to Methotrexate	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2012年7月～2014年2月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	参考資料	無
5.3.5.1-5	015K-CL-RA22	A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Dose-finding, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ASP015K in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Patients	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2012年6月～2013年12月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	参考資料	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.2-1	015K-CL-RAJ2	Extension Study of ASP015K: Open-label Extension Study in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Completed Phase 2b Study or Phase 3 Study of ASP015K	アステラス製薬株式会社	2012年6月～継続中 <sup>a</sup>	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	有
5.3.5.2-1.1	015K-CL-RAJ2	Extension Study of ASP015K: Open-label Extension Study in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Completed Phase 2b Study or Phase 3 Study of ASP015K	アステラス製薬株式会社	2012年6月～継続中 <sup>b</sup>	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	有
5.3.5.2-2	015K-CL-RA25	A Phase 2 Open-label, Noncomparative, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of ASP015K in Subjects Previously Enrolled in a Phase 2 ASP015K Rheumatoid Arthritis Study	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2012年9月～2016年3月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	参考資料	無

a : 2017年6月カットオフ

b : 2018年5月カットオフ



5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.3-1	-	CTD解析報告書1	アステラス製薬株式会社	-	-	国内	-	評価資料	有
5.3.5.3-2	-	CTD解析報告書2	アステラス製薬株式会社	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.5.3-3	-	CTD解析報告書3	アステラス製薬株式会社	-	-	国内	-	評価資料	有

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.4-1	015K-CL- PS01	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Group, Multiple-Dose Escalation Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ASP015K in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2010年3月～20 11年7月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	-	参考資料	無
5.3.5.4-2	54781532UC O2001	A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel group, Dose-response Study Evaluating the Efficacy and Safety of JNJ-54781532 in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Janssen Research & Development, LLC	2013年11月～2 015年12月	Janssen Research & Development, LLC	海外	-	参考資料	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.7	-	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	-	-	国内	-	評価資料	無

5.4 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁
Aksoy S, Szumlanski CL, Weinsilboum RM. Human liver nicotinamide N-methyltransferase. cDNA cloning, expression, and biochemical characterization. <i>J Biol Chem.</i> 1994;269:14835-40.
Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2005;23(Suppl 39):S100-8.
Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010;69:1580-8.
Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF $\alpha$ blockade is associated with the Th17 pathway. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012;71:1741-8.
Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 1988;31:315-24.
Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015;0:1-9.
Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. <i>Drugs.</i> 2017;77:521-46.
Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. <i>JAMA.</i> 2006;295:2275-85.
Chen NC, Yang F, Capecci LM, Gu Z, Schafer AI, Durante W, et al. Regulation of homocysteine metabolism and methylation in human and mouse tissues. <i>FASEB J.</i> 2010;24:2804-17.
Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. <i>Arthritis Rheum.</i> 2011;63:346-51.
Curtis JR, Lanas A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2012;64:1819-28.
European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. 2012.
Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 1995;38:727-35.
Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Preliminary Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. <i>Arthritis Rheum.</i> 2011;63:573-86.
Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2017;69:506-17.
Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. <i>Anticancer Res.</i> 2012;32:1119-36.
Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. <i>J Immunol.</i> 2010;184:5298-307.
Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. <i>J Rheumatol.</i> 1982;9:789-93.
Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. <i>Circulation.</i> 2003;108:965-70.
Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Hyslop D, Macias WL, Rooney TP, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis (abstract). <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2017;69 (Suppl 10).
Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? <i>Cardiology.</i> 2000;94:99-102.
Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: a nationwide cohort study in Japan. <i>Mod Rheumatol.</i> 2016;26:642-50.
Hashimoto A, Chiba N, Tsuno H, Komiya A, Furukawa H, Matsui T, et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. <i>J Rheumatol.</i> 2015;42:564-71.
Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2015;45:884-91.
循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告) . 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン (2012年改訂版) . 2012.
厚生労働省研究班. 関節リウマチの診療マニュアル (改訂版) - 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン-. 越智隆弘, 山本一彦, 龍順之助編. 日本リウマチ財団. 2004.
川人豊. 関節リウマチにおける消化管病変. 臨床リウマチ. 2007;19:11-6.
Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2010;37:2205-15.
Mallya RK, de Beer FC, Berry H, Hamilton ED, Mace BE, Pepys MB. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. <i>J Rheumatol.</i> 1982;9:224-8.
三浦靖史. 関節リウマチの最新治療. 理学療法ジャーナル. 2012;46:857-63.
Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. <i>Ann Intern Med.</i> 1999;130:478-86.
Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. <i>World J Gastroenterol.</i> 2015;21:10274-89.
中島敦夫. 抗リウマチ薬 (DMARDs) . 内科. 2009;103:655-9.
Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004;50:1761-9.
日本感染症学会, 日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン-呼吸器感染症-. 日化療誌. 2014;62:1-109.
日本呼吸器学会. 生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き. 克誠堂出版. 2014.
日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン2014. メディカルレビュー社. 2014.
日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用ガイドライン. 2017.
O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med.</i> 2004;350:2591-602.
Prevoo ML, van't HofMA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 1995;38:44-8.
Ramey DR, Raynaud JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. <i>Arthritis Care Res.</i> 1992;5:119-29.
Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. <i>Pharmacoeconomics.</i> 1993;4:353-65.
Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2011;13:R141.

Shah RR. Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives. <i>Br J Pharmacol.</i> 2010;159:58-69.
Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Aki EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016;68:1-26.
Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007;57:1431-8.
Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. <i>Rheumatology.</i> 2003;42:244-57.
Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017;76:960-77.
Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015;67:117-27.
Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008;67:189-94.
竹内勲. 関節リウマチの診療における労働生産性の評価の意義—より高い治療ゴールのために—. <i>リウマチ科.</i> 2011;46:288-96.
Tanaka Y, Atsumi T, Amano K, Harigai M, Ishii T, Kawaguchi O, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. <i>Mod Rheumatol.</i> 2017. DOI: 10.1080/14397595.2017.1392057.
Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Morales LDC, Gonzaga JR, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. <i>N Engl J Med.</i> 2017;376:652-62.
Taylor PC, Kremer JM, Emery P, Zuckerman SH, Ruotolo G, Zhong J, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2018;0:1-8.
外山望. 本邦における帯状疱疹の大規模疫学調査. <i>宮崎医会誌.</i> 2011;35:7-17.
浦野和子, 谷口敦夫. 帯状疱疹. <i>リウマチ科.</i> 2009;42:39-44
van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. <i>Ann Rheum Dis.</i> 1990;49:916-20.
van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013;65:559-70.
van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. <i>Arthritis Rheum.</i> 1996;39:34-40.
van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. <i>Arthritis Rheum.</i> 1998;41:1845-50.
Ware JE. SF-36 Health Survey update. The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment. 2004;3:693-718.
Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014;66:2675-84.
Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 1997;24:1477-85.
Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. <i>J Rheumatol.</i> 2014;41:837-52.
Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016;68:2612-7.
Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. <i>Rheumatol Int.</i> 2011;31:1487-92.
吉永泰彦. 関節リウマチにおける結核とTNF阻害療法の影響. <i>結核.</i> 2010;85:37-39.
Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Treatment of rheumatoid arthritis: unraveling the conundrum. <i>J Autoimmun.</i> 2015;65:1-18.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

- 3.2.A その他
- 3.2.R 各極の要求資料
- 3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.5 排泄
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5.4 幼若動物に関する試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7.1 抗原性試験
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書