ボンベンディ静注用1300
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、
シャイアー・ジャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を
本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

1. 起原又は発見の経緯.....3
1.1 緒言.....3
1.2 フォン・ヴィレブランド病.....3
1.3 遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子.....5
2. 開発の経緯.....6
2.1 開発の経緯図.....6
2.2 品質に関する試験の概要.....8
2.3 非臨床試験の概要.....8
2.4 臨床試験の概要.....11
2.4.1 第 I 相 070701 試験（フォン・ヴィレブランド病患者）.....12
2.4.2 第 III 相 071001 試験（フォン・ヴィレブランド病患者）.....14
2.4.2.1 出血事象に対する治療奏効.....14
2.4.2.2 副作用.....14
2.4.3 第 III 相 071101 試験（フォン・ヴィレブランド病患者－周術期）.....15
2.4.3.1 全般的止血効果.....15
2.4.3.2 副作用.....15
2.4.4 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）.....15
2.4.5 重要な日本規制当局によるガイダンス.....16
2.4.6 有用性及び特徴.....17
2.5 本剤を医薬品たるコンビネーション製品（セット製品）とする臨床的意義.....17
3. 参考文献.....19

表

表 1.5-1. 本申請資料に含む完了した BAX111 臨床試験のデザイン.....12
表 1.5-2. 各コホートの概要（070701 試験）.....13
表 1.5-3. 規制当局との主な協議.....16

図

図 1.5-1. 開発の経緯.....7

略語一覧

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADAMTS13	A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13	トロンボスポンジン 1 型モチーフ第 13 番を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ
BAX111:rFVIII	Recombinant human von Willebrand factor: recombinant factor VIII	遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の併用
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
DDAVP	1-desamino-8-D-arginine vasopressin	デスモプレシン
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FVIII:C	Factor VIII coagulation activity	血液凝固第 VIII 因子活性
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IU	International Unit	国際単位
pdVWF	Plasma-derived von Willebrand factor	血漿由来フォン・ヴィレブランド因子
pdVWF/FVIII	Plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII	血漿由来フォン・ヴィレブランド因子／血液凝固第 VIII 因子
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
rFurin	Recombinant Furin	遺伝子組換えフューリン
rFVIII	Recombinant factor VIII	遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子
rVWF	Recombinant human von Willebrand factor	遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
ULM	Ultra-large multimers	超巨大マルチマー
VWD	von Willebrand disease	フォン・ヴィレブランド病
VWd	von Willebrand factor deficient	フォン・ヴィレブランド因子欠損
VWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子
VWF:Ag	von Willebrand factor antigen	フォン・ヴィレブランド因子抗原
VWF:RCo	von Willebrand factor ristocetin cofactor activity	フォン・ヴィレブランド因子リストセチンコファクター活性

1. 起原又は発見の経緯

1.1 緒言

BAX111 はフォン・ヴィレブランド因子（以下「VWF」）遺伝子を導入したチャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）細胞株によって産生された遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子（以下「rVWF」）製剤であり、フォン・ヴィレブランド病患者に対する補充療法剤としての使用を目的としている。また、BAX111 には、ヒト血漿に含まれる可能性のある血液由来病原体に関する懸念に対応して、BAX111 の細胞培養、精製、最終包装製品の製剤処方の工程にはヒト又は動物由来の原材料を外因的に添加していない。最終包装製品中に存在する rVWF 以外のタンパク質は、微量のマウス免疫グロブリン G（以下「IgG」）［既承認の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）であるルリオクトコグ　アルファ（アドベイト）及び rVWF のイムノアフィニティ精製］、宿主細胞 (CHO) のタンパク質、　＊不純物C　（プロ rVWF を活性型 rVWF に成熟させるために使用するプロペプチドプロセシング酵素）、及び rFVIII である。上記の工程により、ヒト血液由来ウイルス又は動物由来原材料の使用によって理論上混入する可能性のあるその他の外来性因子の感染リスクがほぼ排除される。BAX111 は、2016 年 3 月のシャイアーplc とバクスアルタ・インコーポレーテッドの合併に伴い、日本においても、シャイアー・ジャパン株式会社とバクスアルタ株式会社が 2018 年 2 月に合併し、BAX111 の承認申請者をシャイアー・ジャパン株式会社とし、開発中である。

2019 年 12 月現在、BAX111 は米国、EU、スイス、及びカナダで承認されている（計 34 カ国）。また、米国、スイス、及び日本で希少疾病用医薬品に指定されている。

1.2 フォン・ヴィレブランド病

フォン・ヴィレブランド病は VWF の質的異常又は量的欠損に起因する疾患であり、血友病 A に次いで 2 番目に多い遺伝性出血性疾患である。フォン・ヴィレブランド病の発症率は、国内では 100000 人あたり 0.56 人、欧州では 100000 人あたり 1.0–9.3 人と推定されている[1]。公益財団法人エイズ予防財団が実施した全国調査によると、2018 年 5 月 31 日時点で国内のフォン・ヴィレブランド病患者数は 1325 人（男性：589 人、女性：736 人）であった[2]。

フォン・ヴィレブランド病の主要な病型には 1 型、2 型、3 型があり、病型によって表現型及び遺伝子型が異なる[3]。

- 1 型フォン・ヴィレブランド病：フォン・ヴィレブランド病と診断される患者の最大 70%を占める。突然変異（大部分がミスセンス変異）によって VWF が量的に欠損し、転写異常、細胞内貯蔵及び分泌、並びにクリアランス亢進等、広範囲な病態生理学的影響を及ぼす。1 型フォン・ヴィレブランド病患者の多くは軽度の臨床症状を示す[4]。
- 2 型フォン・ヴィレブランド病：フォン・ヴィレブランド病患者の約 20–30%を占め、機能異常の種類によって 4 つの亜型（2A 型、2B 型、2M 型、2N 型）に分類される。2A 型、2B 型、2M 型、及び 2N 型フォン・ヴィレブランド病の原因となる突然変異は、VWF マルチマー形成

＊新薬承認情報提供時に置き換え

及びタンパク質分解、VWF 依存性の血小板粘着、又は VWF と血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）との結合部位に様々な影響を及ぼす。通常、出血性素因は中程度であり、主に粘膜組織に影響を及ぼす。2N 型フォン・ヴィレブランド病患者は軽度の血友病 A と誤診されることがある[4]。

- 3 型フォン・ヴィレブランド病：フォン・ヴィレブランド病患者の 1–5%を占める。VWF タンパク質及び VWF 活性が完全又はほぼ完全に欠損しており、その結果、極めて低い FVIII 活性［10 国際単位（以下「IU」）/dL 未満］を示す[5]。3 型フォン・ヴィレブランド病は重度の出血症状（粘膜組織、筋肉、及び関節での出血）を伴う。遺伝様式は、劣性遺伝（両親ともに正常）又は共優性対立遺伝子の伝達（両親ともに 1 型フォン・ヴィレブランド病）である。3 型フォン・ヴィレブランド病の原因となる突然変異は非常に多様であり、VWF 遺伝子の広範な欠失や VWF の生合成及び分泌を抑制するミスセンス突然変異等がある[4,6]。

フォン・ヴィレブランド病患者（特に 2 型及び 3 型フォン・ヴィレブランド病患者）では生命を脅かす出血のリスクが高いため、迅速な治療又は予防のための定期的治療によって VWF（特に粘膜出血の場合）又は FVIII（軟部組織及び術後出血の場合）を補う必要がある。フォン・ヴィレブランド病治療の目的は、FVIII 低値に表される血液凝固異常と出血時間の延長に表される血小板粘着異常の両方の止血異常を補正することである。

デスモプレシン［1-desamino-8-D-arginine vasopressin（以下「DDAVP」）］は、細胞内区画からの VWF の放出を促すことで FVIII 活性及び VWF 活性を補正し、出血時間の延長を調節することから、大部分の 1 型及び 2A 型フォン・ヴィレブランド病に対する選択薬である[7]。しかし、DDAVP は 3 型フォン・ヴィレブランド病並びに重度の 1 型及び 2 型フォン・ヴィレブランド病に対しては無効である。そのため、3 型フォン・ヴィレブランド病並びに重度の 1 型及び 2 型フォン・ヴィレブランド病に対しては、出血事象の治療、周術期管理及び予防のための二次的な長期治療として FVIII 及び VWF の両方を含む血漿由来フォン・ヴィレブランド因子／血液凝固第 VIII 因子（以下「pdVWF/FVIII」）による補充療法が用いられる[8]。

現在、国内及び海外とも、フォン・ヴィレブランド病に対する補充療法には主に pdVWF/FVIII が使用されている。pdVWF/FVIII は血友病 A に対する治療薬として開発された製剤であるため、フォン・ヴィレブランド病の治療に用いる際には制約がある[1,9]。数種類の pdVWF/FVIII が市販されているが、原料の血漿及び製造工程に応じて、製剤ごとに VWF 及び FVIII それぞれの含有量が異なっている（FVIII に対する VWF の含有量の比は最大で 2.4 超）。そのため、フォン・ヴィレブランド病患者に用いる際には FVIII の過量投与が生じる可能性がある。国内で市販されているフォン・ヴィレブランド病を適応とする pdVWF/FVIII はコンファクト®F 及びコンコエイト®-HT のみであり、血漿由来血液凝固第 VIII 因子［血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）］に対する血漿由来フォン・ヴィレブランド因子（以下「pdVWF」）［フォン・ヴィレブランド因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）］の比はそれぞれ 1.6 及び 2.0 である[10,11]。

細胞内に貯蔵された内因性 VWF は損傷／高ずり応力に反応して放出される。放出された内因性 VWF には、高分子量マルチマーのほか、効果的な血小板血栓形成に不可欠である超巨大マルチマー

（以下「ULM」）が含まれる[12]。しかし、pdVWF は VWF 切断プロテアーゼである ADAMTS13 によるタンパク質分解作用を受けるため、ULM を欠く。更に、多くの安全措置が取られているものの、血漿由来製剤にはいまだ病原体伝播の潜在的リスクがある[13]。

1.3 遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子

遺伝子組換え技術を用いて製造されるヒト VWF は、上記の pdVWF で問題となる制約を克服でき、フォン・ヴィレブランド病の重要な代替治療となり得る[14]。ヒト rVWF はフォン・ヴィレブランド病の標準治療の進歩及び血漿供給に依存しない治療の確立を目的として開発された。BAX111 は世界で最初の rVWF 製剤であり、動物及びヒトの血漿タンパク質を用いずに製造及び製剤化されるため、理論上、外来性感染性物質や血液由来病原体（プリオン等）を伝播するリスクがない。血漿由来凝固因子と異なり、遺伝子組換え細胞株を用いて産生される治療用タンパク質によるウイルス伝播は認められていない。これは主に遺伝子組換え細胞株を用いた製造環境が管理可能であることによる。

rVWF は製造工程で ADAMTS13 に曝露しないため、無傷の未切断高分子量マルチマーと ULM が含まれる。rVWF はヒト血漿から同時精製されるアルブミン等のタンパク質を含まないため、pdVWF より高い比活性を示した[15]。フォン・ヴィレブランド因子抗原（以下「VWF:Ag」）に対する VWF:RCo の比も、ULM が含まれる rVWF の方が pdVWF より高かった。

2. 開発の経緯

2.1 開発の経緯図

BAX111 の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1. 開発の経緯

試験項目			[redacted]
品質	原薬	製造	
		管理	
		安定性	
	製剤	製造	
		管理	
		安定性	
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける試験	
		安全性薬理試験	
	薬物動態	分析法及びバリデーション	
		吸収	
		分布	
	毒性	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	
		局所刺激性試験	
		その他の毒性試験	
臨床試験		第I相070701試験（フォン・ヴィレブランド病患者）	
		第I相071104試験（血友病A患者）	
		第III相071001試験（フォン・ヴィレブランド病患者）	
		第III相071101試験（フォン・ヴィレブランド病患者－周術期）	

2.2 品質に関する試験の概要

BAX111 の有効成分である rVWF タンパク質は、CHO 細胞で、既承認の rFVIII であるルリオクトコグ　アルファ（アドベイト）と共発現させて得られる[15]。rVWF タンパク質を単離し、rFurin を用いて完全に成熟させた後、有機溶媒／界面活性剤で処理し、精製した後に濃縮する。したがって、最終製剤中には微量のルリオクトコグ　アルファ、ルリオクトコグ　アルファ及び rVWF のイムノアフィニティ精製由来のマウス IgG、CHO 由来タンパク質、並びに＊不純物C が存在するが、いずれも良好に管理されている。これらの不純物の量は、BAX111 の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられる。

BAX111 は凍結乾燥注射剤であり、注射用水 10 mL で再溶解後に投与する。容量 30 mL のガラスバイアルに表示量として 1300 IU が充填されている。第 III 相臨床試験では、第 I 相臨床試験で使用した製剤とは異なる製造施設で製造された製剤を使用したが、生化学的検討結果から、第 I 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で用いた製剤ロットの品質は同じであることが示された。市販製剤でも同一の製剤処方を用いる予定である。

多数の生物物理学的及び生化学的方法を用いて rVWF の特性解析を実施した。薬局方（米国薬局方、欧州薬局方、及び日本薬局方）及び「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 571 号）に従って原薬の規格を設定した。長期保存条件（–60°C 以下）及び加速条件（–15°C 以下）での原薬の安定性を評価した。また、苛酷試験 (5°C ± 3°C) 及び光安定性試験を実施した。安定性試験の結果から、原薬の貯法及び有効期間は–60°C 以下遮光保存で 36 カ月と設定した。継続中の安定性試験は、承認後も引き続き実施する。

製剤についても、薬局方（米国薬局方、欧州薬局方、及び日本薬局方）及び「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 571 号）に従って規格を設定した。長期保存条件（5°C ± 3°C 及び 30°C ± 2°C/65%RH ± 5%RH）及び加速条件 (40°C ± 2°C/75%RH ± 5%RH) での製剤の安定性を評価した。また、光安定性試験及び長期保存後の試料を用いた再溶解後安定性試験を行った。安定性試験の結果から、製剤の貯法及び有効期間は室温で遮光保存、36 カ月と設定した。再溶解後は室温で 24 時間にわたって判定基準内の品質を維持したが、3 時間以内の使用を推奨する。継続中の安定性試験は、承認後も引き続き実施する。

2.3 非臨床試験の概要

In vitro での効力を裏付ける試験により、ULM 含有 rVWF は rVWF-血小板凝集塊の形成に関して有効であり、遺伝子組換え ADAMTS13 は超巨大 rVWF マルチマーに対する有効な制御因子であることが示された。

rVWF の有効性をフォン・ヴィレブランド病の動物モデルで検討した。フォン・ヴィレブランド因子欠損（以下「VWd」）イヌに rVWF を投与後、出血時間の短縮が示された。マウス有効性モデルにおいて、rVWF とアドベイトとの併用投与は、rVWF の単独又は pdVWF/FVIII (Haemate P) のい

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ずれの投与よりも有効であった。rVWF とアドベイトとの併用投与は rVWF 単独投与よりも一次止血に関してより有効であったという事実は、ヒト VWF のマウス血小板への親和性が低いことにより説明できる可能性がある。更に、内因性 FVIII は rVWF の投与後に増加するが、内因性 FVIII のピークは通常、より後の時点で出現し、FVIII 濃度が低い場合、血栓形成は不完全かつ不安定である。rVWF は ADAMTS13 に特異的なタンパク質分解に曝露されておらず、一次止血を有効に仲介することが示唆されている rVWF の ULM から成ることから、VWd マウスを用いた非臨床有効性モデルで pdVWF よりも有効性が高かった。

rVWF と ADAMTS13 との併用投与試験を実施し、VWd マウス有効性モデルでの ADAMTS13 の潜在的役割を更に検討した。本モデルに遺伝子組換え ADAMTS13 を rVWF 及びアドベイトと併用投与したとき、安定した閉塞性血栓は認められず、pdVWF に類似した rVWF の有効性が示された。

カニクイザルでの 28 日間反復投与毒性試験において、投与 23 日目に心電図、血圧及び呼吸数に及ぼす影響を検討した。血圧、呼吸数及び心電図に被験物質に関連した影響は認められなかった。

rVWF は、非常に特異的な作用機序を有するバイオテクノロジー由来血液凝固因子であり、中枢神経系に影響を及ぼす可能性のある望ましくない薬理学的特性は予想されない。

サルにおける 4 週間毒性試験では、試験のいずれの時点でも中枢神経系への影響を示唆する肉眼的又は顕微鏡的所見、若しくは一般状態変化は認められなかった。症状観察又は行動変化に関して、被験物質に関連した有害な影響は認められなかった。

以上の結果をまとめると、作用機序が明らかであること、被験物質の薬効分類及び非臨床試験で中枢神経系への毒性を示唆する機能的徴候がないことに基づき、中枢神経系に特化した安全性薬理試験は実施しなかった。

モルモット及びラットで認められた気管支攣縮性及び血圧低下反応に一貫性はなく、rVWF のロット間の変動を示すというよりはむしろ、生物系で認められる正常な変動であることが示唆された。

rVWF を単独で、アドベイトとの併用により、若しくは溶媒対照（rVWF 緩衝液、rVWF 緩衝液+アドベイト緩衝液）又は Haemate P をウサギに投与したとき、血栓形成性は認められなかった。

VWd マウス、正常ラット、VWd イヌ及び正常カニクイザルを用いて、rVWF を単独で又はアドベイトとの併用により投与したときの rVWF の薬物動態（以下「PK」）を検討した。VWd マウス及び正常ラットにおいて、rVWF を単独又はアドベイトと併用投与したときの血漿中濃度－時間曲線下面積は、対照物質 Haemate P の血漿中濃度－時間曲線下面積に対して非劣性であるとの仮説を検討し、統計学的に確認された。VWd イヌにおいて、rVWF の消失曲線の初期相及び終末相における消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）は、Haemate P の $t_{1/2}$ よりも長かった。*Ex vivo* 灌流試験の結果から、rVWF はヒト胎盤を通過しないことが示された。

ラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験期間中に実施されたトキシコキネティクス解析により、反復投与後の VWF への全身曝露量は、単回投与後よりも低いことが示された。同様

に、FVIII への全身曝露量の減少が反復投与後の各投与群で観察された。これらの反復投与後の全身曝露量の減少は、異種タンパク質として反復投与された被験物質に対する予想された抗体反応による可能性が考えられる。

ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験では毒性徴候は観察されなかった。しかし、3 種類の異なる系統のマウスを用いた rVWF の試験では過剰な薬理作用が認められた。rVWF 投与に対する所見の重症度には系統特異性が認められ、ADAMTS13 欠損マウスの感受性が最も高く、微小血栓症状がみられた。正常 C57BL/6J マウスの毒性徴候は顕著ではなく、VWd マウスの毒性徴候は最も軽度で死亡例はなく、臨床症状はより軽度であり、病理組織学的所見の重症度はより低かった。活性対照物質として用いた Haemate P を投与したマウスに所見は観察されなかった。

マウスの ADAMTS13 は rVWF サブユニットを十分に切断できず、マウスは rVWF の ULM を減少させない。ヒト rVWF を切断できる ADAMTS13 活性を有するウサギ及びカニクイザルでは、過剰な薬理作用は観察されなかったため、マウスで認められた毒性所見は種特異的であると考えられる。

ラットに rVWF を反復投与すると、軽度の再生性溶血性貧血、血小板減少、炎症性病変（心臓、肝臓、まれに唾液腺）、及び髄外造血の増加（脾臓）の可逆的な毒性所見が観察された。これらの毒性所見は、ヒトタンパク質に対するラットに特異的な免疫反応（特に反復投与後）、又はラットの ADAMTS13 に対するヒト rVWF の低感受性に起因する一過性の微小血栓による虚血の結果と考えられた。

カニクイザルに rVWF を 300 IU VWF:RCo/kg までの用量で 1 日 1 回、28 日間反復投与したとき、毒性は認められなかった。

rVWF を投与したすべての動物は VWF に対する結合抗体を産生し、大部分の動物では中和抗体が確認された。抗体産生により 4 週間投与後の曝露量は著しく減少し、薬理関連パラメータは抗体産生による影響を受けた。

ラット及びカニクイザルでの反復投与毒性試験において、生殖器官に及ぼす悪影響は認められなかった。

rVWF を切断酵素である ADAMTS13 と併用投与したのち、rVWF の血液凝固促進が抑制されたことから、特に安全性及び有効性のげっ歯類モデルにおいて、rVWF の作用に関する ADAMTS13 の切断活性の重要性が示された。しかし、ウサギ及びカニクイザルはヒト rVWF を切断可能な ADAMTS13 を保持している。マウスで観察された過剰な薬理作用とは対照的に、ウサギ又はカニクイザルでは、1200 IU VWF:RCo/kg の用量まで悪影響は観察されなかった。このことから、マウスモデルでの毒性は、マウスの ADAMTS13 に対する rVWF の感受性の欠如に関連しており、結果として過剰な薬理作用が発現し、動物種間の違いの重要性が注目される。

rVWF は遺伝毒性を示さず、ウサギにおける局所刺激性試験で良好な忍容性を示し、pdVWF 製剤の免疫原性と顕著な相違はないことが示された。

結論として、上記の非臨床試験は、rVWF のヒトにおける有効性及び安全性の裏付けに寄与すると考えられる。

2.4 臨床試験の概要

pdVWF 血液凝固因子濃縮製剤に関する前向き臨床データが近年公表されており、pdVWF の臨床研究に関するガイドラインの基礎となっている[16]。Baxalta 社は、pdVWF に対して確立されたこれらのガイドラインに基づき、rVWF 製剤として BAX111 のグローバル開発を行ってきた。本申請資料では以下の完了した 4 試験から得られた臨床的安全性、有効性及び PK データを示す（表 1.5-1）。

- フォン・ヴィレブランド病患者を対象とした 3 試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験）
- 血友病 A 患者を対象とした 1 試験（071104 試験）

070701 試験はヒトに対して初めて BAX111 を投与した試験であり、重度のフォン・ヴィレブランド病成人患者を対象として BAX111 と rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）の併用投与の安全性、忍容性、及び PK を pdVWF/FVIII と比較した。071001 試験では、重度のフォン・ヴィレブランド病患者の出血事象に対して BAX111 を単独投与又は rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）と併用投与したときの PK パラメータ、安全性、及び有効性を評価した。071101 試験では、大手術及び小手術を受ける重度のフォン・ヴィレブランド病患者に、予防的治療として BAX111 を単独投与又は rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）と併用投与したときの有効性及び安全性を評価した。070701 試験と 071101 試験は海外試験であり、071001 試験は日本も参加した国際共同試験であった。071104 試験は proof of concept 試験であり、重度の血友病 A 患者に対して rFVIII（ルリオクトコグ アルファ）に加えて BAX111 を投与したときの安全性及び PK を評価した。

なお、次の 2 試験が継続中である：重度のフォン・ヴィレブランド病小児患者を対象として BAX111 を単独投与又は rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）と併用投与したときの有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 III 相臨床試験（071102 試験）並びに重度のフォン・ヴィレブランド病成人患者の予防的治療として BAX111 を投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相臨床試験（071301 試験）。更に、第 IIIb 相臨床試験である SHP677-304 試験を計画中である。SHP677-304 試験の目的は、重度のフォン・ヴィレブランド病を有する成人及び小児（12 歳以上 18 歳未満）の患者に BAX111 を投与したときの長期安全性及び止血効果を評価し（週 1 回の投与も選択可）、出血時治療及び周術期の止血管理として BAX111 を投与したときの安全性及び有効性を更に評価することである。

表 1.5-1. 本申請資料に含む完了した BAX111 臨床試験のデザイン

Study number	Study type	Subject population	Subjects exposed to BAX111[a]	Doses administered (IU/kg VWF:RCo)
Study 070701 (evaluation material)	Phase 1 PK and tolerability	Adults with severe VWD[b]	31[c]	2, 7.5, 20, 50
Study 071001 (evaluation material)	Phase 3 Safety, efficacy, PK	Adults with VWD[d]	37	50, 80
Study 071101 (evaluation material)	Phase 3 Safety, efficacy, PK	Adults with severe VWD[d] with a history of VWF substitution therapy and elective surgical procedure planned	15	Dose and frequency of administration depended on the type of surgery, PK results, and VWF and FVIII levels
Study 071104 (reference material)	Phase 1 (supportive) PK and tolerability	Adults with Hemophilia A	12	10, 50

FVIII = factor VIII; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PK = pharmacokinetic; BAX111:rFVIII = recombinant human von Willebrand factor: recombinant factor VIII; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a 2 例が 070701 試験と 071001 試験の両方で BAX111 を投与され、1 例が 071001 試験と 071101 試験の両方で BAX111 を投与された。

b 重度の 1 型フォン・ヴィレブランド病若しくは 2A 型フォン・ヴィレブランド病（VWF:RCo が 10%以下かつ FVIII:C が 20%未満）、又は 3 型フォン・ヴィレブランド病（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下）

c コホート 4A の 1 例が 1 回目に BAX111:rFVIII、2 回目に pdVWF/FVIII の投与順序に無作為化されたが、実際は 1 回目に pdVWF/FVIII を投与され、その後も BAX111 を投与されなかった。

d 1 型フォン・ヴィレブランド病（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満）、2 型フォン・ヴィレブランド病、又は 3 型フォン・ヴィレブランド病（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下）

2.4.1 第 I 相 070701 試験（フォン・ヴィレブランド病患者）

070701 試験は、重度のフォン・ヴィレブランド病患者（32 例）に遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を併用（以下「BAX111:rFVIII」）投与したときの PK、安全性、及び忍容性を評価する、国際多施設共同、無作為化、単盲検、用量漸増、比較試験であった。

本試験は 4 つの連続する組入れコホート［コホート 1、2、3、4（コホート 4 は、コホート 4A 及びコホート 4B のサブコホートから成る）］で構成され、低用量のコホートから順次、被験者を組

み入れた。コホート 1、2、及び 3 では、すべての被験者に BAX111:rFVIII を単回投与した（表 1.5-2 参照）。

表 1.5-2. 各コホートの概要（070701 試験）

Cohort	Planned sample size	Dose and investigational product	Subject diagnosis
Cohort 1	3	BAX111:rFVIII with 2 IU/kg VWF:RCo (single dose PK)	Type 3 VWD
Cohort 2	5	BAX111:rFVIII with 7.5 IU/kg VWF:RCo (single dose PK)	Type 3 VWD
Cohort 3	5	BAX111:rFVIII with 20 IU/kg VWF:RCo (single dose PK)	Type 3 VWD
Cohort 4	18	See Cohorts 4A and 4B below:	
Cohort 4A	12–18	BAX111:rFVIII and pdVWF/FVIII with 50 IU/kg VWF:RCo, in random order	Type 3 VWD
Cohort 4B	0–6	BAX111:rFVIII and pdVWF/FVIII with 50 IU/kg VWF:RCo, in random order	Severe Type 1 VWD

pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PK = pharmacokinetic; BAX111:rFVIII = recombinant human von Willebrand factor: recombinant factor VIII; VWD = von Willebrand disease; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

2、7.5、20、及び 50 IU/kg VWF:RCo の BAX111:rFVIII を単回投与したとき（治験薬最終投与後 30 日まで）の忍容性及び安全性を評価した。更に、BAX111:rFVIII 又は pdVWF/FVIII を単回投与後の各評価時点での VWF:RCo、VWF:Ag、及び VWF マルチマー組成の PK、並びに BAX111:rFVIII 又は pdVWF/FVIII を単回投与後の各評価時点での FVIII:C の PK も評価した。

その結果、BAX111:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象は 4 例に 8 件認められ（コホート 1、コホート 2、及びコホート 4A）、いずれも投与後 72 時間以内に発現した。これら 8 件の BAX111:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。その内訳は、高血圧（2 件）、振戦（1 件）、全身性そう痒症（1 件）、悪心（1 件）、可溶性 P-セレクチン値の変動（副作用）（1 件）、浮動性めまい（1 件）、及び精神運動亢進（1 件）であった。VWF 又は FVIII 投与に関連した理論上のリスク（アレルギー型の過敏症反応、血栓性事象、VWF 又は FVIII に対するインヒビター）の発現は認められなかった。

また、BAX111 中に存在する超高分子量マルチマーは投与後速やかに消失した。高用量 (50 IU/kg) の BAX111 を投与された被験者 23 例中 22 例に ADAMTS13 による切断断片が検出された。

以上のように、BAX111:rFVIII は安全で忍容性も良好であり、BAX111 投与時の VWF:RCo の PK プロファイルは pdVWF/FVIII 投与時と同様であり、内因性 FVIII の持続的な安定が示された。

2.4.2 第 III 相 071001 試験（フォン・ヴィレブランド病患者）

071001 試験は、重度の 3 型フォン・ヴィレブランド病患者及び重度の非 3 型フォン・ヴィレブランド病患者を対象とした国際多施設共同、部分的無作為化試験であった。

出血事象に対して、初回は BAX111 と rFVIII を併用投与し、その後は FVIII 活性に応じて BAX111 と rFVIII を併用投与又は BAX111 を単独投与した。初回投与の目標は VWF の完全補充、すなわち VWF:RCo が 0.6 IU/mL (60%) 超かつ FVIII:C が 0.4 IU/mL (40%) 超とした。その後は必要に応じて、治験責任医師が必要と判断する期間にわたり投与を継続し、VWF:RCo 値及び FVIII 活性を維持した。治療期間中に血漿中 FVIII 活性が 30 IU/dL を下回った場合、BAX111 と併用して rFVIII を追加投与した。BAX111 と rFVIII の最終投与量はいずれも 1.3：1 ± 0.2 の比となるようにした。

2.4.2.1 出血事象に対する治療奏効

有効性の主要評価項目は、治療が「奏効」した被験者数とした。ここでは、治療が「奏効」したと判断する基準を、試験期間中に BAX111（rFVIII との併用投与又は単独投与）による治療を受けたすべての出血事象の止血効果判定の平均スコアが 2.5 未満である場合とした。治験責任医師が事前に推定した投与回数と実際の投与回数との比較によって各出血事象を 4 段階の止血効果判定スコア（すなわち、“excellent = 1”, “good = 2”, “moderate = 3”, or “none = 4”）に基づき評価し、平均スコアを算出した。

BAX111 が投与された 37 例（日本人 3 例を含む）において、BAX111 による治療を受けた出血事象に対して止血効果判定の結果が 1 回以上得られた 22 例を Full Analysis Set（以下「FAS」）に含めた。FAS を対象として、事前に投与回数が推定された消化管出血以外の出血事象を解析した。その結果、治療が奏効した患者の割合（治療奏効率）は 100.0%（Clopper-Pearson の正確な 90%信頼区間：84.7–100.0）であった。

BAX111 単独又は BAX111:rFVIII を投与された日本人被験者 3 例中 2 例で認められた 7 件の出血事象が有効性の主要評価に含められた。日本人被験者 2 例とも治療が奏効し（主要評価項目）、少数の被験者の結果ではあるが、日本人被験者 2 例の有効性評価結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。

2.4.2.2 副作用

安全性解析対象 37 例中 5 例に 8 件の因果関係が否定できない有害事象（すなわち、副作用）が報告された。そのうち、胸部不快感及び心拍数増加［1 例に各 1 件、2.7% (1/37)］が報告され、いずれも重篤と判定された。また、頻脈、注入部位異常感覚、味覚異常、心電図 T 波逆転、全身性そう痒症、ほてり［各 1 件、2.7% (1/37)］が報告されたが、いずれも非重篤であった。本試験において血栓性事象は認められず、VWF 又は FVIII に対する中和抗体、VWF、rFurin、又は CHO 由来タンパク質に対する抗体、及び抗マウス IgG 抗体の出現はいずれも認められなかった。

BAX111 が単独又は rFVIII との併用で投与された日本人被験者では、3 例中 3 例 (100.0%) に合計 11 件の有害事象［投与 16 回中 5 回 (31.3%) ］が発現した。11 件中 9 件が非重篤であり、1 例で認められた 2 件（「痔核」及び「腸間膜血腫」）が重篤であった。これら 2 件の重篤な有害事象は、治験責任医師によって、治験薬との因果関係が否定された。

2.4.3 第 III 相 071101 試験（フォン・ヴィレブランド病患者－周術期）

071101 試験は、大手術又は小手術を待機の重度のフォン・ヴィレブランド病患者を対象とした前向き、非盲検、非対照、非無作為化、国際多施設共同試験であった。

内因性 FVIII 活性を目標値まで上昇させるため、BAX111 のプライミング用量を術前 12–24 時間に静脈内投与した。一般的なガイダンスに従い、プライミング用量として 40–60 IU/kg VWF:RCo を投与した。術前 1 時間以内に BAX111 を rFVIII と併用又は単独でボーラス投与した。血漿中 VWF:RCo の目標ピーク値とベースライン値との差を補正回収率で除して BAX111 のボーラス投与量を算出した。

2.4.3.1 全般的止血効果

有効性の主要評価項目として、周術期の BAX111 最終投与の 24 時間後又は術後 14 日目の試験来院時のいずれか早い時点で、BAX111 単剤又は rFVIII 製剤との併用の全般的止血効果を評価した。その結果、BAX111 を投与された 15 例すべての患者 (FAS) の全般的止血効果は「著効」又は「有効」であった（Clopper-Pearson の正確な 90%信頼区間：81.9–100.0）。その内訳は、「著効」が 11 例 (73.3%)、「有効」が 4 例 (26.7%) であった。

2.4.3.2 副作用

安全性解析対象 15 例中、副作用の報告はなかった。しかし、スポンサーにより深部静脈血栓症［1 件、6.7% (1/15)］が重篤な副作用として再評価された。試験期間中に重度のアレルギー反応と判定された副作用の発現はなかった。術中に濃厚赤血球の輸血を受けた 3 型フォン・ヴィレブランド病患者 1 例において、術後 7、8、10、及び 11 日目の投与前 30 分以内並びに試験完了時に、VWF に対する抗体陽性を示した。BAX111 投与により、FVIII に対する中和抗体の出現は認められず、CHO 由来タンパク質、マウス IgG、及び rFurin に対する抗体出現も認められなかった。

2.4.4 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）

071104 試験は、前向き、国際多施設共同、非無作為化、非盲検、proof of concept 試験であり、重度の血友病 A 患者を対象として、rFVIII 治療に BAX111 を追加投与したときの安全性と PK を評価した。071104 試験の目的は、rFVIII 投与を受ける血友病 A 患者に BAX111 を追加投与したときの rFVIII の $t_{1/2}$ の延長、安全性、及び忍容性を評価することであった。

すべての被験者に治験薬を静脈内に合計 3 回投与した：50 IU/kg の rFVIII を単独投与（1 回目）、50 IU/kg の rFVIII と 10 IU/kg VWF:RCo の BAX111 との併用投与（2 回目）、50 IU/kg の rFVIII と 50 IU/kg VWF:RCo の BAX111 との併用投与（3 回目）。

12 例の被験者に治験薬が投与され、BAX111 と併用することによって rFVIII の $t_{1/2}$ が延長する傾向が示唆された。ベースラインの VWF:Ag 値が最も低かった被験者で、3 回目の投与時（rFVIII と 50 IU/kg BAX111 との併用投与）に FVIII の $t_{1/2}$ の延長が最大であったことから、ベースラインの VWF:Ag 値が rFVIII の $t_{1/2}$ の延長と関連すると考えられる。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現はなかった。治験薬投与後に FVIII 又は VWF に対する中和抗体が出現した被験者はいなかった。治験薬投与前後に VWF、CHO、及び rFurin に対する低力価の抗体が認められた被験者はほとんどいなかった。認められた低力価は臨床的に重要でなく、確認試験で検証することは不可能であった。試験期間中のいずれの評価時点でも、抗マウス IgG 抗体を発現した被験者はいなかった。

2.4.5 重要な日本規制当局によるガイダンス

BAX111 の開発プログラムに関する日本規制当局との主な協議の要約を表 1.5-3 に示す。

表 1.5-3. 規制当局との主な協議

Health Authority / Date	Submission Type / Content
PMDA (Japan) [redacted] 20[redacted]	[redacted]
MHLW (Japan) [redacted] 20[redacted]	[redacted]
PMDA (Japan) [redacted] 20[redacted]	[redacted]

MHLW = Ministry of Health, Labour and Welfare; PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

[redacted] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] を行った。

2.4.6 有用性及び特徴

臨床試験データから、BAX111 をフォン・ヴィレブランド病成人患者の出血事象の予防及び治療、並びに周術期の出血の予防及び治療に用いたときの良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

BAX111 はフォン・ヴィレブランド病治療に新たな展望を切り開き[14]、患者及び医師に大きなベネフィットをもたらすと考えられる。

- BAX111 は動物及びヒトの血漿成分を用いずに製造され製剤化されるため、これらの血漿成分に由来する外来性感染性物質を伝播するリスクがない。また、免疫反応及びアレルギー反応のリスク増加に関連する血球凝集素及び他の血漿由来の「夾雑物」も含まず、高純度である。
- BAX111 は pdVWF よりも多くの ULM を一貫して含むため、pdVWF よりも強い血小板凝集が達成され、より高い治療効果が期待できる。
- BAX111 と rFVIII 製剤を同時に投与することにより、処方医は FVIII と VWF それぞれの初期活性を管理できる。BAX111 を単独で投与できるため、血漿中 FVIII 活性の管理が可能となり、pdVWF/FVIII 製剤使用時に不可避で、かつ意図されない FVIII 活性の上昇に伴う血栓性事象発現のリスクが低減する。

上記に加えて、DDAVP は非重度の 1 型及び 2A 型のフォン・ヴィレブランド病以外に適応できないこと、pdVWF/FVIII は製造が血漿供給に依存しており、かつ病原体伝播の潜在的リスクを伴うことを考えると、BAX111 がフォン・ヴィレブランド病治療の第一選択薬となることが期待される。

以上の結果及び結論に基づき、効能及び効果、並びに用法及び用量を以下のとおりとし、BAX111 の製造販売承認申請を行うこととした。

効能及び効果	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制
用法及び用量	本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。 通常、18 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

2.5 本剤を医薬品たるコンビネーション製品（セット製品）とする臨床的意義

本剤の調製時（凍結乾燥製剤を添付の注射用水で溶解する際）にタンパク性の粒子が認められる可能性がある。注射剤に含まれる微粒子は毛細血管を閉塞する可能性があることから、臨床試験実施時より本剤の調製時には、20 μm のフィルターを備え、薬剤溶解液のシリンジへの吸引時にろ過機能を有するボンベンディ溶解器 (MIX2VIAL™20/20) を使用した。ボンベンディ溶解器は本剤に適合することが確認されている。また、欧米では本剤を本溶解器（MIX2VIAL™20/20）が同梱されたセット製品として市販されている。溶解時にタンパク性の粒子が認められた場合であっても、シ

リンジ内に吸引される段階で、粒子は溶解器のフィルターにより除去され、また薬剤の効果に影響しない。臨床試験及び欧米での市販後において、タンパク性の粒子に起因すると考えられる有害事象は現時点まで報告されていない。

本邦でも、溶解時に形成された粒子による有害事象の発現を避けるため、最終製品（薬剤バイアル及び注射用水）に本剤専用のボンベンディ溶解器を同梱し、医薬品たるコンビネーション製品（セット製品）として本剤の申請を行うものである。

3. 参考文献

1. 西野正人．von Willebrand 病の診断と治療．日小血会誌 1999；13 巻 6 号 410-20.
2. 公益財団法人エイズ予防財団．厚生労働省委託事業　平成 30 年度血液凝固異常症全国調査.
3. Gill JC. Treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease. Thromb Res. 2007;120 Suppl 1:S21-5.
4. Pruthi RK. A practical approach to genetic testing for von Willebrand Disease. Mayo Clin Proc. 2006;81:679-91.
5. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. 2006;4:2103-14.
6. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. Genet Med. 2011 May;13:365-76.
7. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. Haematologica. 2003;88:94-108.
8. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2004;351:683-94.
9. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. J Thromb Haemost. 2007;5:1420-30.
10. コンファクト®F 注射用 250／コンファクト®F 注射用 500／コンファクト®F 注射用 1000 添付文書．アステラス製薬株式会社、2018 年 10 月改訂（第 16 版）.
11. コンコエイト®-HT 添付文書．一般社団法人日本血液製剤機構、2016 年 5 月改訂（第 20 版）.
12. Budde U, Metzner HJ, Muller HG. Comparative analysis and classification of von Willebrand factor/factor VIII concentrates: impact on treatment of patients with von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost. 2006;32:626-35.
13. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, De Staercke C, Recht M, Chitlur MB, et al. Evidence for the continued transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates. Transfusion. 2013;53:1143-4.
14. Fischer BE. Recombinant von Willebrand factor: Potential therapeutic use. J Thromb Thrombolysis. 1999;8:197-205.
15. Turecek PL, Schrenk G, Rottensteiner H, Varadi K, Bevers E, Lenting P, et al. Structure and function of a recombinant von Willebrand factor drug candidate. Semin Thromb Hemost. 2010;36:510-21.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of human plasma derived von Willebrand factor products. CPMP/BPWG/220/02 (Nov. 17, 2005).

目次

1. 外国における使用状況.....2

表

表 1.6-1. 外国における使用状況.....3

1. 外国における使用状況

2019 年 12 月現在、本剤は米国、EU、スイス、及びカナダで承認されている（計 34 カ国）。外国における承認状況を表 1.6-1 に示す。

2019 年 12 月時点で最新の米国及び EU の添付文書の原文並びに和訳を添付する。また、企業中核データシートの原文を添付する。

表 1.6-1. 外国における使用状況

国／地域名	販売名	承認取得日	効能・効果
米国	VONVENDI	2015 年 12 月 8 日	VONVENDI［フォン・ヴィレブランド因子（遺伝子組換え）］は、フォン・ヴィレブランド病 (VWD) と診断された成人（18 歳以上）における以下の目的に使用される遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド 因子 (rVWF) である。 · 出血事象の on-demand 治療及び管理 · 周術期の止血管理
EU	VEYVONDI	2018 年 8 月 31 日	本剤は、デスモプレシン（以下「DDAVP」）の単剤投与が無効であるか、又は適応とならない成人（18 歳以上）フォン・ヴィレブランド病患者の以下の治療及び予防を適応とする。 – 出血事象及び周術期の出血の治療 – 周術期の出血の予防 本剤は血友病 A の治療に使用しないこと。
スイス	VEYVONDI	2018 年 10 月 4 日	デスモプレシン（以下「DDAVP」）の単剤投与が無効又は禁忌のフォン・ヴィレブランド病患者における出血事象若しくは周術期の出血の治療。 本剤は血友病 A の治療に使用しないこと。 （原文：“Behandlung von Blutungen oder operationsbedingten Blutungen bei der von-Willebrand-Krankheit, wenn eine alleinige Therapie mit Desmopressin (DDAVP) unwirksam oder kontraindiziert ist. VEYVONDI darf nicht zur Behandlung von Haemophilie A angewendet warden”）
カナダ	VONVENDI	2019 年 1 月 10 日	本剤（von Willebrand 因子（遺伝子組換え））は以下の治療及び管理を適応とする。 · フォン・ヴィレブランド病 (VWD) と診断された成人（18 歳以上）における出血事象の治療及び管理 · VWD と診断された成人（18 歳以上）における周術期の止血管理

vonvendi
[von Willebrand factor (Recombinant)]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

VONVENDI [von Willebrand factor (Recombinant)]
lyophilized powder for solution, for intravenous injection.
Initial U.S. Approval: 2015

RECENT MAJOR CHANGES

Indication and Usage (1)	4/2018
Dosage and Administration, Recommended Dose and Schedule (2.1)	4/2018
Warnings and Precautions, Embolism and Thrombosis (5.1)	4/2018

INDICATIONS AND USAGE

VONVENDI [von Willebrand factor (Recombinant)] is a recombinant von Willebrand factor (rVWF) indicated for use in adults (age 18 and older) diagnosed with von Willebrand disease (VWD) for: (1)

- On-demand treatment and control of bleeding episodes. (1)
- Perioperative management of bleeding. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only (2)

On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes:

- For each bleeding episode, administer the first dose of VONVENDI with an approved recombinant (non-von Willebrand factor containing) factor VIII, if factor VIII baseline levels are below 40% or are unknown. (2.1)
- Initial dose is 40 to 80 International Units (IU) per kg body weight. Adjust the dosage based on the extent and location of bleeding. (2.1)

Bleeding Episode	Initial Dose	Subsequent Dose
Minor	40 to 50 IU/kg	40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours
Major	50 to 80 IU/kg	40 to 60 IU/kg every 8 to 24 hours for approximately 2 to 3 days

Perioperative Management of Bleeding:

For elective surgical procedure:

- A dose of VONVENDI may be given 12 to 24 hours prior to surgery to allow the endogenous factor VIII levels to increase to at least 30 IU/dL (minor surgery) or 60 IU/dL (major surgery). (2.1)
- Assess FVIII:C levels within 3 hours prior to surgery; if the FVIII:C levels are at or above the recommended minimum target levels, administer a dose of VONVENDI alone within 1 hour prior to the procedure. If the FVIII:C levels are below the recommended minimum target levels, administer recombinant factor VIII in addition to VONVENDI to raise VWF:RCo and FVIII:C. (2.1)

For emergency surgery:

- Assess baseline VWF:RCo and FVIII:C levels within 3 hours prior to surgery. If not available, use weight based dosing calculation (2.1)
- Administer VONVENDI one hour before surgery with or without recombinant factor VIII and adjust the dose to raise VWF:RCo and FVIII:C to adequate level. (2.1)

Type of Surgery	Target Peak Plasma Level		Calculation of rVWF Dose (IU VWF:RCo required)
	VWF:RCo	FVIII:C	
Minor	50 to 60 IU/dL	40 to 50 IU/dL	Δ VWF:RCo x BW (kg)/IR
Major	100 IU/dL	80 to100 IU/dL	

- Continue to monitor the VWF:RCo and FVIII:C plasma levels after surgical procedure. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VONVENDI is available as a lyophilized powder in single-use vials containing nominally 650 or 1300 international units VWF:RCo. (3)

CONTRAINDICATIONS

Do not use in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions to VONVENDI or its components (tri-sodium citrate dihydrate, glycine, mannitol, trehalose-dihydrate, polysorbate 80, and hamster or mouse proteins). (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Thromboembolic reactions can occur, particularly in patients with risk factors for thrombosis. Monitor for early signs of thrombosis and have prophylaxis measures against thromboembolism instituted according to current recommendations. One out of 80 VWD subjects treated with VONVENDI in clinical trials developed proximal deep vein thrombosis in perioperative period after undergoing total hip replacement surgery. In patients requiring frequent doses of VONVENDI in combination with recombinant factor VIII, monitor plasma levels for FVIII:C because sustained excessive factor VIII plasma levels can increase the risk for thromboembolic events. (5.1)
- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur. Discontinue VONVENDI if hypersensitivity symptoms occur and administer appropriate emergency treatment. (5.2)
- Inhibitors to von Willebrand factor (VWF) and/or factor VIII can occur. If the expected plasma levels of VWF activity (VWF:RCo) are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, perform an appropriate assay to determine if an anti-VWF or anti-factor VIII inhibitors are present. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions observed (≥2% of subjects) were generalized pruritus, vomiting, nausea, dizziness, and vertigo. (6.1)
- One subject treated with VONVENDI in perioperative setting developed deep vein thrombosis after undergoing total hip replacement surgery. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Baxalta US Inc. at 1-800-999-1785 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

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

Revised: 02/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dose
2.2 Preparation and Reconstitution
2.3 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Embolism and Thrombosis
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Neutralizing Antibodies
5.4 Monitoring Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
6.3 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VONVENDI® [von Willebrand factor (Recombinant)] is a recombinant von Willebrand factor (rVWF) indicated for use in adults (age 18 and older) diagnosed with von Willebrand disease (VWD) for:

- On-demand treatment and control of bleeding episodes.
- Perioperative management of bleeding.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dose

For intravenous use after reconstitution only.

- Physician supervision of the treatment regimen is required.
- Each vial of VONVENDI is labeled with the actual amount of rVWF activity in International Units (IU), as measured with the Ristocetin cofactor assay (VWF:RCo).
- Dosage and frequency must be individualized according to clinical judgement and based on the subject's weight, type and severity of the bleeding episodes/surgical intervention and based on monitoring of appropriate clinical and laboratory measures.
- For patients experiencing bleeding, hemostasis cannot be ensured until factor VIII coagulation activity (FVIII:C) has reached 40 IU/deciliter (dL) (i.e., 40% of normal activity). If the patient's baseline plasma FVIII:C level is below 40%, or is unknown, it is necessary to administer an approved recombinant (non-von Willebrand factor containing) factor VIII with the first infusion of VONVENDI in order to achieve a hemostatic plasma level of FVIII:C. However, if an immediate rise in FVIII:C is not necessary or if the baseline FVIII:C level is sufficient to ensure hemostasis, VONVENDI may be administered without recombinant factor VIII.
- Depending on the patient's baseline FVIII:C level, a single infusion of VONVENDI is expected, in a majority of patients, to lead to an increase in endogenous FVIII:C activity above 40% within 6 hours.
- When repeated infusions are required, monitor factor VIII levels to determine if recombinant factor VIII is required with subsequent infusions.

On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

Administer initial dose of 40 to 80 IU/kg body weight. Dosing guidelines for treatment of minor and major bleeds are provided in Table 1.

Administer VONVENDI within the designated ranges based on clinical judgment, taking into account severity, site of bleeding, and medical history of the patient. Adjust the dose based on the extent and location of the bleeding episode. Administer subsequent doses as long as clinically required. Monitor appropriate clinical and laboratory measures [*see Warnings and Precautions* (5.2, 5.3)].

Table 1. Dosing Guidelines for Treatment of Minor and Major Bleeding Episodes.

Bleeding Episodes	Initial Dose[a]	Subsequent Dose (as clinically required)
Minor (e.g. readily managed epistaxis, oral bleeding, menorrhagia)	40 to 50 IU/kg	40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours
Major[b] (e.g. severe or refractory epistaxis, menorrhagia, GI bleeding, CNS trauma, hemarthrosis, or traumatic hemorrhage)	50 to 80 IU/kg	40 to 60 IU/kg every 8 to 24 hours for approximately 2 to 3 days

[a]If recombinant factor VIII is administered, see recombinant factor VIII Package Insert for reconstitution and administration instructions.
[b]A bleed could be considered major if red blood cell transfusion is either required or potentially indicated or if bleeding occurs in a critical anatomical site (e.g., intracranial or gastrointestinal hemorrhage).

The initial dose of VONVENDI should achieve greater than 60% of von Willebrand factor (VWF) levels (based on VWF:RCo greater than 60 IU/dL) and an infusion of recombinant factor VIII should achieve factor VIII levels greater than 40% (FVIII:C greater than 40 IU/dL). In major bleeding episodes, maintain trough levels of VWF:RCo greater than 50% for as long as deemed necessary.

Administer VONVENDI with recombinant factor VIII if the FVIII:C level is <40%, or is unknown, to control bleeding. The recombinant factor VIII dose should be calculated according to the difference between the patient's baseline plasma FVIII:C level, and the desired peak FVIII:C level to achieve an appropriate plasma FVIII:C level based on the approximate mean recovery of 2 (IU/dL)/(IU/kg). Administer the complete dose of VONVENDI followed by recombinant factor VIII within 10 minutes.

Calculating dose:

VONVENDI dose [IU] = dose in [IU/kg] x weight [kg]

In a major bleeding episode when baseline factor VIII level is unknown, recombinant factor VIII should be administered to achieve a target peak level of FVIII:C 80 to 100 IU/dL, based on the approximate mean recovery of 2 (IU/dL)/(IU/kg). Refer to label for weight-based dose calculation of recombinant factor VIII that is used.

If expected VWF activity plasma levels are not attained, or if bleeding episode is not controlled with an appropriate dose, perform an assay that measures the presence of VWF or factor VIII inhibitors. *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

Perioperative Management of Bleeding

Elective surgical procedures:

A preoperative dose of VONVENDI may be administered 12 to 24 hours prior to surgery to allow the endogenous factor VIII levels to increase to at least 30 IU/dL (minor surgery) or 60 IU/dL (major surgery) before the loading dose (1 hour preoperative dose) of rVWF, with or without recombinant factor VIII, is administered.

Ensure baseline FVIII:C level is available prior to determining the need for 12 to 24 hour preoperative dose. FVIII:C level should also be assessed within 3 hours prior to initiating the surgical procedure. If the level is at the recommended minimum target levels (30 IU/dL for minor surgery and 60 IU/dL for major surgery), administer a dose of VONVENDI alone (without factor VIII treatment) within 1 hour prior to the procedure. If the FVIII:C level is below the recommended minimum target level, administer complete dose of VONVENDI followed by recombinant factor VIII within 10 minutes to raise VWF:RCo and FVIII:C.

Refer to Table 2 for recommended VWF:RCo and FVIII:C target peak plasma levels and dosing guidelines for perioperative management of bleeding.

Assess baseline VWF:RCo levels within 3 hours of administration of the 12 to 24 hour preoperative dose. If the 12 to 24 hour preoperative dose is not administered, then assess baseline level VWF:RCo prior to surgery.

When possible, measure incremental recovery (IR) for VONVENDI before surgery. For calculation of IR, measure baseline plasma VWF:RCo. Then infuse a dose of 50 IU/kg of VONVENDI. Measure VWF:RCo, 30 minutes after infusion of VONVENDI.

Use the following formula to calculate IR:

IR= [Plasma VWF:RCo at 30 minutes (IU/dL) – Plasma VWF:RCo at baseline (IU/dL)]/Dose (IU/kg)

Emergency Surgery:

A 12 to 24 hour preoperative dose may not be feasible in subjects requiring emergency surgery. Baseline VWF:RCo and FVIII:C levels should be assessed within 3 hours prior to initiating the surgical procedure if it is feasible. The loading dose (1 hour preoperative dose) can be calculated as the difference in the target peak and baseline plasma VWF:RCo levels divided by the IR. If the IR is not available, assume an IR of 2.0 IU/dL per IU/kg.

If baseline VWF:RCo and FVIII:C is not available, as a general guidance a loading dose (1 hour preoperative dose) of VONVENDI, 40 to 60 IU/kg VWF:RCo, should be administered. Additionally, recombinant factor VIII at a dose of 30 to 45 IU/kg may be infused sequentially, preferably within 10 minutes after the VONVENDI infusion in patients whose factor VIII plasma levels already are (or are highly likely to be) less than 40 to 50 IU/dL for minor surgery or 80 to 100 IU/dL for major surgery.

Refer to Table 2 for recommended VWF:RCo and FVIII:C target peak plasma levels and dosing guidelines for perioperative management of bleeding.

Table 2. Recommended VWF:RCo and FVIII:C Target Peak Plasma Levels for the Perioperative Management of Bleeding.

Type of Surgery	VWF:RCo Target Peak Plasma Level	FVIII:C Target Peak Plasma Level[a]	Calculation of rVWF Dose (to be administered within 1 hour prior to surgery) (IU VWF:RCo required)
Minor	50 to 60 IU/dL	40 to 50 IU/dL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR[c]
Major	100 IU/dL	80 to 100 IU/dL	

[a]Additional recombinant factor VIII may be required to attain the recommended FVIII:C target peak plasma levels. Dosing guidance should be done based on the IR. If the IR is not available, assume an IR of 2.0 IU/dL per IU/kg.
Calculation of factor VIII dose : Target FVIII :C - Baseline FVIII:C/IR
[b]Δ = Target peak plasma VWF:RCo – *baseline plasma VWF:RCo
[c]IR = Incremental Recovery as measured in the subject. If the IR is not available, assume an IR of 2.0 IU/dL per IU/kg.
*Baseline plasma VWF:RCo is VWF:RCo activity level assessed within 3 hours prior to administration of 12 to 24 hours preoperative dose of VONVENDI. If no dose is administered 12 to 24 hours preoperatively, it's recommended to use the VWF:RCo levels prior to surgery.

In the absence of available baseline FVIII:C, VWF:RCo and Incremental Recovery, it is recommended to use body weight based dosing as outlined below in Table 3.

Table 3. Recommended Body Weight (BW) Based Dosing for the Perioperative Management of Bleeding.

Type of Surgery	VWF:RCo (IU VWF:RCo/ kg BW)	VWF:RCo Target Peak Plasma Level	FVIII:C (IU FVIII:C/ kg BW)	FVIII:C Target Peak Plasma Level[a]
Minor	25 to 30 IU/kg	50 to 60 IU/dL	20 to 25 IU/kg	40 to 50 IU/dL
Major	50 ± 10 IU/kg	100 IU/dL	40 to 50 IU/kg	80 to 100 IU/dL

Monitor VWF:RCo and FVIII:C plasma levels starting 12 to 24 hours after surgery and at least every 24 hours in the perioperative period to adjust the dosing of VONVENDI or recombinant factor VIII levels. VWF:RCo and FVIII:C plasma levels should be monitored and the intra- and postoperative maintenance regimen should be individualized according to the pharmacokinetic (PK) results and intensity and duration of the hemostatic challenge. The frequency of VONVENDI dosing should range between twice a day and every 48 hours.

Refer to Table 4 for recommended VWF:RCo and FVIII:C target trough plasma levels and minimum duration of treatment for subsequent maintenance doses after surgery.

Table 4. Recommended VWF:RCo and FVIII:C Target Trough Plasma Levels and Minimum Duration of Treatment for Subsequent Maintenance Doses.

Type of Surgery	VWF:RCo Target Trough Plasma Level		FVIII:C Target Trough Plasma Level		Minimum Duration of Treatment	Frequency of Dosing
	Up to 72 Hours Post-Surgery	After 72 Hours Post-Surgery	Up to 72 Hours Post-Surgery	After 72 Hours Post-Surgery		
Minor	≥ 30 IU/dL	-	> 30 IU/dL	-	48 hours	Every 12 to 24 hours to every other day
Major	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	72 hours	

2.2 Preparation and Reconstitution

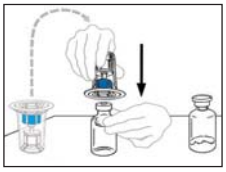
- Allow VONVENDI and Sterile Water for Injection (diluent) to reach room temperature.
- If the patient requires more than one vial of VONVENDI per injection, reconstitute each vial according to the following instructions.

Reconstitution

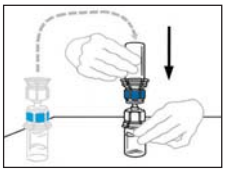
1. Remove the plastic caps from the VONVENDI and water for injection vials.

2. Clean the rubber stoppers with a sterile alcohol swab.

3. Peel back the cover of the Mix2Vial transfer device. To maintain sterility, leave the Mix2Vial device in the clear plastic packaging.
4. While firmly holding the diluent vial on a level surface, take the Mix2Vial in its plastic package and invert it over the diluent vial. Push the blue plastic cannula of the Mix2Vial firmly straight down through the rubber stopper. Carefully remove the plastic package leaving the Mix2Vial attached firmly to the diluent vial.

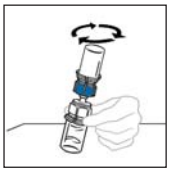


5. Hold the VONVENDI vial firmly on a level surface, quickly invert the diluent vial with the Mix2Vial attached and push the transparent plastic cannula end of the Mix2Vial firmly straight down through the stopper of the VONVENDI vial. The diluent will be drawn into the VONVENDI vial by the vacuum.



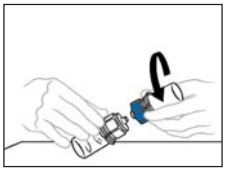
6. Verify that diluent transfer is complete. Do not use if vacuum has been lost.
7. With both vials still attached, gently swirl the vials or allow the reconstituted product to sit for 5 minutes then gently swirl to ensure the powder is completely dissolved.

   Do not shake. Shaking will adversely affect the integrity of the product.



8. Once the content is completely dissolved, firmly hold both the transparent and blue parts of the Mix2Vial. Unscrew the Mix2Vial into two separate pieces and discard the empty diluent vial and the blue part of the Mix2Vial. Note: The Mix2Vial is intended for one-time use with a single vial of VONVENDI and diluent only. If the dose requires more than one vial of VONVENDI, reconstitute each vial separately.

   Do not refrigerate after reconstitution.



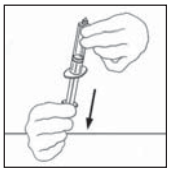
2.3 Administration

For intravenous administration only.

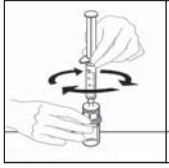
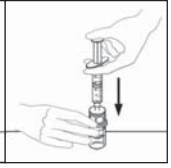
- Administer VONVENDI immediately after reconstitution. If not, store at room temperature not to exceed 25°C (77°F) for up to 3 hours. Discard after 3 hours.
- No more than two vials of VONVENDI may be pooled into a single syringe. Pooling of more than two vials into a syringe may result in formation of filaments, which requires discarding of the solution in the syringe. If a patient is to receive more than one vial of VONVENDI, leave syringe attached to the vial or cover syringe tip with a suitable sterile cap until ready to infuse to reduce risk of contamination.
- Use plastic syringes with this product because proteins in the product tend to stick to the surface of glass syringes.
- Do not mix VONVENDI with other medicinal products.

Administration

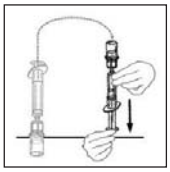
1. Draw air into an empty, sterile disposable plastic syringe. The amount of air should equal the amount of reconstituted VONVENDI to be withdrawn from the vial.



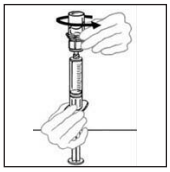
2. Leaving the VONVENDI vial (containing the dissolved product) on your flat work surface, connect the syringe to the clear plastic connector by attaching and turning the syringe clockwise (Figure A). Hold the vial with one hand and use the other hand to push the entire amount of air from the syringe into the vial (Figure B). The required amount of product will not be drawn into the syringe if all the air is not pushed into the vial.

Figure A	Figure B
	

3. Flip connected syringe and VONVENDI vial so the vial is on top. Be sure to keep the syringe plunger pressed in. Draw the VONVENDI into the syringe by pulling plunger back slowly. Do not push and pull solution back and forth between syringe and vial. Doing so may harm the integrity of the product.

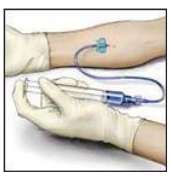


4. Inspect VONVENDI after filtration/withdrawal into the syringe for discoloration and particulate matter prior to administration. The solution should be clear or slightly opalescent in appearance. Do not administer if particulate matter, discoloration, or cloudiness is observed and notify Baxalta Customer Service (1-888-423-8283).
5. When ready to infuse, firmly hold the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and detach the Mix2Vial from the syringe. Discard the Mix2Vial (transparent plastic part) and the empty VONVENDI vial. If a patient is to receive more than one vial of VONVENDI, the contents of up to two vials may be drawn into a single syringe. When pushing air into a second vial of VONVENDI to be pooled into a syringe, position the vial and connected syringe so that the vial is on top.



6. Clean the intended injection site with a sterile alcohol swab.

7. Attach a suitable infusion needle to the syringe. Infuse intravenously at a rate slow enough that ensures the comfort of the patient, up to a maximum of 4 mL per minute.



8. If tachycardia occurs, the injection speed must be reduced or the administration must be interrupted.
9. Dispose of any unused product or waste material in accordance with local requirements.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VONVENDI is available as a non-pyrogenic, white to off-white, lyophilized powder for reconstitution in single-use vials containing nominally 650 or 1300 IU VWF:RCo/vial.

Each VONVENDI vial is labeled with the number of units of VWF:RCo expressed in IU, which are based on the current World Health Organization (WHO) standard for VWF concentrate.

4 CONTRAINDICATIONS

VONVENDI is contraindicated in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions to VONVENDI or constituents of the product (tri-sodium citrate-dihydrate, glycine, mannitol, trehalose-dihydrate, polysorbate 80, and hamster or mouse proteins). *[see Description (11)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embolism and Thrombosis

Thromboembolic reactions, including disseminated intravascular coagulation (DIC), venous thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction, and stroke, can occur, particularly in patients with known risk factors for thrombosis, including low ADAMTS13 levels. Monitor for early signs and symptoms of thrombosis such as pain, swelling, discoloration, dyspnea, cough, hemoptysis, and syncope, and have prophylaxis measures against thromboembolism instituted according to current recommendations and standard of care.

In patients requiring frequent doses of VONVENDI in combination with recombinant factor VIII, monitor plasma levels for FVIII:C activity because sustained excessive factor VIII plasma levels can increase the risk of thromboembolic complications.

Of the 80 subjects treated with VONVENDI in clinical trials, one subject was diagnosed with deep vein thrombosis, which was revealed by imaging conducted as a part of the hospital's standard of care for high-risk patients, 3 days after total hip replacement surgery while receiving VONVENDI.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have occurred with VONVENDI. These reactions can include anaphylactic shock, generalized urticaria, angioedema, chest tightness, hypotension, shock, lethargy, nausea, vomiting, paresthesia, pruritus, restlessness, blurred vision, wheezing and/or acute respiratory distress. If signs and symptoms of severe allergic reactions occur, immediately discontinue administration of VONVENDI and provide appropriate supportive care.

VONVENDI contains trace amounts of mouse immunoglobulin G (MuIgG) and hamster proteins less than or equal to 2 ng/IU VONVENDI. Patients treated with this product may develop hypersensitivity reactions to non-human mammalian proteins.

5.3 Neutralizing Antibodies

Neutralizing antibodies (inhibitors) to VWF and/or factor VIII can occur. If the expected plasma levels of VWF activity (VWF:RCo) are not attained, perform an appropriate assay to determine if anti-VWF or anti-factor VIII inhibitors are present. Consider other therapeutic options and direct the patient to a physician with experience in the care of either VWD or hemophilia A.

In patients with high levels of inhibitors to VWF or factor VIII, VONVENDI therapy may not be effective and infusion of this protein may lead to severe hypersensitivity reactions. Since inhibitor antibodies can occur concomitantly with anaphylactic reactions, evaluate patients experiencing an anaphylactic reaction for the presence of inhibitors.

5.4 Monitoring Laboratory Tests

Monitor plasma levels of VWF:RCo and factor VIII activities in patients receiving VONVENDI to avoid sustained excessive VWF and/or factor VIII activity levels, which may increase the risk of thrombotic events, particularly in patients with known clinical or laboratory risk factors.

Monitor for development of VWF and/or factor VIII inhibitors when suspected. Perform appropriate inhibitor assays to determine if VWF and/or factor VIII inhibitors are present if bleeding is not controlled with the expected dose of VONVENDI.

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions observed in ≥2% of subjects in clinical trials with VONVENDI (n=80) were generalized pruritus, vomiting, nausea, dizziness and vertigo.

One subject treated with VONVENDI in the surgery study for perioperative management of bleeding developed proximal deep vein thrombosis postoperatively *[see Warning and Precautions (5.1)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

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

The safety profile of VONVENDI was evaluated in four prospective, multicenter trials; three were conducted in subjects with VWD (n=80) and one was conducted in subjects with hemophilia A (n=12). The ADR terms listed below (Table 5) were assessed by the sponsor/company as having a plausible causal relationship to the study medication. The adverse reactions taken into consideration were those reported in the three VWD trials.

Table 5. Summary of Adverse Reactions in Patients with von Willebrand Disease[a]

System Organ Class (SOC)	Adverse Reaction	Number of Subjects (%)[b] (n=80)	Number of Infusions (%)[c] (n=476)
Cardiac Disorders	Tachycardia	1 (1.25%)	1 (0.21%)
Gastrointestinal Disorders	Vomiting	3 (3.75%)	4 (0.84%)
	Nausea	3 (3.75%)	3 (0.63%)
General Disorders and Administration Site Conditions	Infusion site paresthesia	1 (1.25%)	1 (0.21%)
	Chest discomfort	1 (1.25%)	1 (0.21%)
Skin and Subcutaneous Tissues Disorders	Generalized pruritus	2 (2.50%)	2 (0.42%)
Vascular Disorder	Hot flush	1 (1.25%)	1 (0.21%)
	Hypertension	1 (1.25%)	2 (0.42%)
	Deep vein thrombosis	1 (1.25%)	2 (0.42%)
Nervous System Disorders	Dizziness	3 (3.75%)	3 (0.63%)
	Vertigo	2 (2.50%)	3 (0.63%)
	Dysgeusia	1 (1.25%)	1 (0.21%)
	Tremor	1 (1.25%)	1 (0.21%)
Investigations	Heart rate increase	1 (1.25%)	1 (0.21%)
	Electrocardiogram T wave inversions	1 (1.25%)	1 (0.21%)

[a]This trial was done using ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant)], a recombinant factor VIII.

[b]Percentages by subject were calculated using the number of all subjects who had the listed adverse events, including ALL AEs that are related

[c]Total number of unique infusions after which at least one AE was reported of the respective ADR preferred term divided by total number of infusions (N) and multiplied by 100.

Single patient treated with VONVENDI in a clinical trial developed infusion related reaction. This patient was previously exposed to VONVENDI without any symptoms. He developed chest discomfort and increased heart rate 3 minutes after the infusion was started. The patient was treated with supportive care and symptoms were resolved in 3 hours.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of VONVENDI. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Postmarketing adverse drug reactions (ADRs) reported in association with VONVENDI treatment include *infusion-related reactions (IRR)* which may be clinically manifested by symptoms such as tachycardia, flushing, rash, dyspnea, and blurred vision. In the postmarketing cases reported, the symptoms resolved, and the patients fully recovered within 4 hours after stopping the infusion.

Anaphylactic reaction has been reported with use of VONVENDI in the postmarketing setting.

6.3 Immunogenicity

The immunogenicity of VONVENDI was assessed in clinical trials by assessing the development of neutralizing antibodies against VWF and FVIII, as well as binding antibodies against VWF, Furin, Chinese hamster ovary (CHO) protein and mouse IgG. Neutralizing antibodies against either VWF or factor VIII were not observed. One out of 80 subjects who received VONVENDI in the clinical trials developed treatment-emergent binding antibodies against VWF. No binding antibodies against potential impurities such as rFurin, CHO-protein or mouse IgG developed after treatment with VONVENDI.

Two subjects included in Phase 1 study had pre-existing high-titer specific binding antibodies against VWF. The high titer binding anti-VWF antibodies were associated with a significantly decreased VWF:Ag activity post infusion of either plasma derived VWF (pdVWF) or rVWF and consequently, the decreased activity of VWF:RCo, VWF:CB and FVIII:C. This finding indicates the potential clinical significance of pre-existing binding (non-neutralizing) antibodies: VWD patients previously treated with pdVWF concentrates may be at risk to express a pre-existing binding antibody against VWF prior to first exposure to rVWF which could potentially result in a decreased hemostatic response to rVWF. Such patients could be managed clinically by administration of higher doses of rVWF based on the PK data for each individual patient.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, it may be misleading to compare the incidence of antibodies to VONVENDI in the studies described above with the incidence of antibodies in other studies or to other products.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with VONVENDI have not been conducted in pregnant women. Animal developmental and reproductive toxicity studies have not been conducted with VONVENDI. It is not known whether VONVENDI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or whether it can affect reproduction capacity.

The background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown; however, in the U.S. population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of VONVENDI in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VONVENDI and any potential adverse effects on the breastfed infant from VONVENDI or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 years have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of VONVENDI did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently compared to younger subjects.

11 DESCRIPTION

VONVENDI is a purified rVWF expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. VONVENDI is produced and formulated without the addition of any exogenous raw materials of human or animal origin in the cell culture, purification, or formulation of the final product. Proteins present in the final container product other than rVWF are trace quantities of mouse immunoglobulin (IgG, from the immunoaffinity purification), host cell (i.e., CHO) protein, rFurin (used to further process rVWF), and recombinant factor VIII (rFVIII).

Von Willebrand factor is a large multimeric glycoprotein that is normally found in plasma, and stored as ultra-large multimers in alpha-granules of platelets and intracellular organelles known as Weibel-Palade bodies, prior to secretion into the blood.[1] Once the VWF is released to the blood stream and in contact with ADAMTS13 (a proteolytic enzyme in blood), it is cleaved to smaller sizes that can be detected with SDS agarose gels as multimer bands, representing the various species of VWF within the circulation. VONVENDI is rVWF that contains ultra-large multimers in addition to all of the multimers found in plasma as it is not exposed to proteolysis by ADAMTS13 during the manufacturing process.

VONVENDI is formulated as a sterile, non-pyrogenic, white to off-white powder for intravenous injection after reconstitution. VONVENDI in a single-use vial contains nominally 650 or 1300 IU VWF:RCo.

The product contains no preservative. When reconstituted with the provided Sterile Water for Injection the final solution contains the following stabilizers and excipients (Table 6) in targeted amounts:

Table 6. Concentration of Stabilizer and Excipient after Reconstitution

Stabilizer and Excipient	Targeted Concentration for nominal strengths (650, 1300 IU)
Tri-Sodium Citrate-dihydrate	15 mM
Glycine	15 mM
Mannitol	20 g/L
Trehalose-dihydrate	10 g/L
Polysorbate 80	0.1 g/L

Each vial of VONVENDI is labeled with the specific number of units of VWF: RCo expressed in IU, which are based on the current World Health Organization (WHO) standard for VWF concentrate. After reconstitution of the lyophilized powder and filtration/withdrawal into a syringe, all dosage strengths yield a clear, colorless solution, free of foreign particles. The solution in the syringe should not be used if it is cloudy or contains flakes or particles after filtration.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

In VWD patients, VONVENDI acts 1) to promote hemostasis by mediating platelet adhesion to damaged vascular sub-endothelial matrix (e.g. collagen) and platelet aggregation, and 2) as a carrier protein for factor VIII, protecting it from rapid proteolysis. The adhesive activity of VWF depends on the size of its multimers, with larger multimers being the most effective in supporting interactions with collagen and platelet receptors.[1] The binding capacity and affinity of VONVENDI to factor VIII in plasma is comparable to that of endogenous VWF, allowing for VONVENDI to reduce factor VIII clearance.[2]

12.2 Pharmacodynamics

There have been no specific pharmacodynamics studies on rVWF.

12.3 Pharmacokinetics

The PK profile of VONVENDI was determined in 2 clinical trials by assessment of VWF:RCo, VWF:Ag, and VWF:CB. Subjects were evaluated in the non-bleeding state. Sustained increase of FVIII:C was observed by 6 hours after a single infusion of VONVENDI.

Table 7 below summarizes the PK parameters of VONVENDI after infusions of 50 IU/kg (PK_{50}) or 80 IU/kg VWF:RCo (PK_{80}) VONVENDI.

Table 7. Pharmacokinetic Assessment of VWF:RCo

Parameter [unit]	Phase 1 PK_{50} VONVENDI with ADVATE[a] Mean (SD) Min;Max	Phase 3 PK_{50} VONVENDI Mean (SD) Min;Max	Phase 3 PK_{80} VONVENDI Mean (SD) Min;Max
$T_{1/2}$ [hours]	19.3 (10.99) 10.8;51.2	22.6 (5.34) 17.0;37.2	19.1 (4.32) 11.8;28.0
Cl [dL/kg/hour]	0.04 (0.028) 0.01;0.16	0.02 (0.005) 0.02;0.04	0.03 (0.009) 0.02;0.05
IR [(U/dL)/(U VWF:RCo/kg)]	1.7 (0.62) 1.0;3.6	1.9 (0.41) 1.2;2.7	2.0 (0.39) 1.4;2.9
$AUC_{0\text{-}inf}$ [(h*U/dL)]	1541.4 (554.31) 173.8;2862.0	2105.4 (427.51) 1334.0;2813.3	2939.0 (732.72) 1507.8;4121.1
$AUC_{0\text{-}inf}$/Dose [(h*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)]	33.4 (13.87) 6.4;70.4	42.1 (8.31) 27.8;54.8	36.8 (8.97) 18.8;50.4

[a]This trial was done using ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant)], a recombinant factor VIII.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In vitro and *in vivo* genotoxicity studies indicated no mutagenic potential for VONVENDI. Long-term animal studies to assess the carcinogenic potential of VONVENDI were not performed. Animal studies evaluating the developmental and reproductive toxicity of VONVENDI were not conducted.

14 CLINICAL STUDIES

On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes:

Hemostatic efficacy of VONVENDI was assessed in a multicenter, open label trial investigating different dosing strategies with and without recombinant factor VIII for on-demand treatment and control of bleeding episodes in adults (age 18 years and older) diagnosed with von Willebrand disease. In this trial, all subjects requiring recombinant factor VIII received ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant)].

Bleeding episodes were treated initially with an infusion of VONVENDI and ADVATE at a ratio of 1.3:1 respectively (i.e., 30% more VONVENDI than ADVATE), and subsequently with VONVENDI with or without ADVATE, based on FVIII:C levels. The aim of the initial dose of VONVENDI with ADVATE was to achieve target plasma levels of greater than 60 IU/dL (60%) VWF:RCo and greater than 40 IU/dL (40%) of FVIII:C.

A total of 193 bleeding episodes were reported in 22/37 subjects exposed to VONVENDI. Demographic and baseline characteristics are listed in Table 8.

Table 8. Demographic and Baseline Characteristics

Parameter	Category	Exposed subjects n = 37 n (%)	Treated Subjects n = 22 n (%)
Gender	Male	17 (45.9)	10 (45.5)
	Female	20 (54.1)	12 (54.5)
Age	median (years)	37.0	28.0
Race	Caucasian	32 (86.5)	20 (90.9)
	Asian	5 (13.5)	2 (9.1)
Ethnicity	Hispanic or Latino	2 (5.4)	2 (9.1)
	Not Hispanic or Latino	35 (94.6)	20 (90.9)
VWD type	1	2 (5.4)	0 (0.0)
	2A	5 (13.5)	4 (18.2)
	2B	0 (0.0)	0 (0.0)
	2M	0 (0.0)	0 (0.0)
	2N	1 (2.7)	1 (4.5)
	3	29 (78.4)	17 (77.3)

The primary efficacy endpoint was the number of subjects with treatment success for control of bleeding episodes. Treatment success was defined as a mean efficacy rating score of less

than 2.5 for all bleeding episodes in a subject treated with VONVENDI (with or without ADVATE) during the trial period. The efficacy rating was assessed using a pre-specified 4-point rating scale comparing the prospectively estimated number of infusions needed to treat the bleeding episodes as assessed by the investigator to the actual number of infusions administered. The definitions for each of the 4-point rating scales are provided in Table 9.

Table 9. Definitions of 4 Point Rating Scales

Rating	Minor and Moderate Bleeding Events	Major Bleeding Events
Excellent (= 1)	Actual number of infusions ≤ estimated number of infusions required to treat that bleeding episode. No additional VWF coagulation factor containing product required.	Actual number of infusions ≤ estimated number of infusions required to treat that bleeding episode. No additional VWF coagulation factor containing product required.
Good (= 2)	1-2 infusions greater than estimated required to control that bleeding episode. No additional VWF coagulation factor containing product required.	<1.5x infusions greater than estimated required to control that bleeding episode. No additional VWF coagulation factor containing product required.
Moderate (= 3)	3 or more infusions greater than estimated used to control that bleeding event. No additional VWF coagulation factor containing product required.	≥1.5x more infusions greater than estimated used to control that bleeding event. No additional VWF coagulation factor containing product required.
None (= 4)	Severe uncontrolled bleeding or intensity of bleeding not changed. Additional VWF coagulation factor containing product required.	Severe uncontrolled bleeding or intensity of bleeding not changed. Additional VWF coagulation factor containing product required.

Secondary efficacy measures were the number of treated bleeding episodes with an efficacy rating of 'excellent' or 'good,' the number of infusions and number of units of VONVENDI, administered with or without ADVATE, per bleeding episode.

The primary efficacy assessment excluded subjects with GI bleeds (n=2), and subjects in whom the number of infusions to control a bleeding episode was estimated retrospectively (n=2). The rate of subjects (n=18) with treatment success was 100% (95% CI 81.5 to 100). Sensitivity analyses of treatment success for bleeding episodes including GI bleeds and those bleeding episodes for which the investigator had to make retrospective assessment of the number of infusions required (n=22: 17 with type 3 VWD, 4 with type 2A VWD and 1 with type 2N VWD) confirmed the primary analysis, with a 100% treatment success rate for each scenario.

All bleeding episodes treated with VONVENDI and ADVATE or VONVENDI alone were controlled with an efficacy rating of excellent (96.9%) or good (3.1%). Control of bleeding episodes was consistent across all degrees of severity.

For an overview of hemostatic efficacy by bleeding severity and number of infusions required to treat a bleeding episode refer to Table 10.

Table 10. Number of Infusions by Severity of Bleeding Episodes[a]

Number of Infusions per Bleed	Severity of Bleeding Episodes				
	Minor n (%) n=122	Moderate n (%) n=61	Major/Severe n (%) n=7	Unknown n (%) n=2	All n (%) n=192
1	113 (92.6%)	41 (67.2%)	1 (14.3%)	2 (100%)	157 (81.8%)
2	8 (6.6%)	13 (21.3%)	4 (57.1%)	0 (0.0)	25 (13.0%)
3	1 (0.8%)	6 (9.8%)	2 (28.6%)	0 (0.0)	9 (4.7%)
4	0 (0.0)	1 (1.6%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5%)
Median	1	1	2	1	1
Range	1-3	1-4	1-3	1-1	1-4

[a]One subject received plasma-derived VWF for one bleeding episode for the 3rd infusion and therefore was excluded from Table 10.

The median cumulative dose of VONVENDI administered per bleeding episode (with or without ADVATE) was 48.2 IU/kg (90% CI, 43.9 to 50.2) IU/kg. In relation to bleeding severity, the median cumulative dose to treat a bleeding episode was 43.3 (range, 25.2 to 158.2) IU/kg for minor bleeding episodes (n=122), 52.7 (range, 23.8 to 184.9) IU/kg for moderate bleeding episodes (n=61), 100 (range, 57.5 to 135) IU/kg for major bleeding episodes (n=7).

Table 11 summarizes data obtained for number of infusions and efficacy rating per bleeding episode by location.

Table 11. Efficacy by Bleeding Episode Location

Bleeding Episodes by Location (n)	Median Number of Infusions (Range)	Rating (%)
Joint (n=59)	1 (1 to 3)	Excellent (96.6%)
		Good (3.4%)
GI (n=6)	1 (1 to 2)	Excellent (83.3%)
		Good (16.7%)
Mucosal: Genital Tract Female (n=32)	1 (1 to 2)	Excellent (96.9%)
		Good (3.1%)
Mucosal: Nasopharyngeal (n=42)	1 (1 to 2)	Excellent (97.6%)
		Good (2.4%)
Mucosal: Mouth and Oral Cavity (n=26)	1 (1 to 4)	Excellent (100%)
		Good (0%)

Perioperative management of bleeding:

Hemostatic efficacy of VONVENDI was assessed in a prospective, open-label, multicenter trial to evaluate efficacy and safety of VONVENDI with or without ADVATE in elective surgical procedures in adults (age 18 years and older) diagnosed with severe VWD and the subjects were followed for 14 days after surgery.

A total of 15 VWD subjects completed the trial and 93% of the subjects were less than 65 years old (range 20 to 70 years), of whom 53.3% were females and 53% (8/15) were Type 3 VWD patients. Out of 15 subjects, 10 subjects underwent major surgeries and 5 subjects underwent minor surgeries.

Major surgeries included orthopedic surgeries: total hip replacement, total knee replacement, knee endoprosthesis, ankle prosthesis, anterior cruciate ligament surgery and meniscectomy. Other major surgeries included laparoscopic cholecystectomy, laparoscopic cystectomy and complex dental extractions. Minor surgeries/procedures included nasopharyngoscopy, dental extractions, colonoscopy and radioisotope synovectomy.

All subjects were administered a 12 to 24 hour preoperative dose of 40 to 60 IU/kg of VONVENDI to increase the factor VIII levels to target levels. Within 3 hours prior to surgery, the subjects' FVIII:C levels were assessed to ensure that target of 30 IU/dL for minor surgeries and 60 IU/dL for major surgeries was achieved. Within 1 hour prior to surgery, subjects received a dose of VONVENDI. ADVATE (recombinant Factor VIII) was administered based on FVIII:C levels performed 3 hours prior to surgery. VWF and factor VIII Incremental recovery were used to guide the initial and subsequent doses.

Six of the 10 subjects undergoing major surgery received protocol-specified loading dose. It should be noted that the protocol-specified loading dose was based on VWF:RCo levels assessed prior to the 12 to 24 hour preoperative dose. Four of 10 subjects undergoing major surgery and 4 out of 5 subjects undergoing minor surgery received a loading dose of VONVENDI based on VWF:RCo assessed prior to loading dose and after administration of the 12 to 24 hour preoperative dose. Unlike the protocol-specified loading dose based on the levels assessed prior to the preoperative dose between 12 to 24 hours of the surgery, the loading doses in these eight subjects were calculated based on VWF:RCo levels after a preoperative dose, and were therefore lower doses than protocol-specified loading dose. No differences in safety or efficacy were noted between the two groups.

The primary outcome measure was the overall hemostatic efficacy assessed 24 hours after the last perioperative VONVENDI infusion or at completion of study visit whichever occurred earlier using a 4-point ordinal efficacy scale outlined in Table 12 ("excellent", "good", "moderate" and "none") based on estimated expected versus actual blood loss, transfusion requirements and postoperative bleeding and oozing. A rating of excellent or good was required to declare the outcome a success.

Table 12. Primary Efficacy Assessment

Rating	Overall Assessment of Hemostatic Efficacy 24 hours after last Perioperative IP Infusion or at Day 14 Completion Visit (Whatever Occurs Earlier)
Excellent (1)	Intra-, and postoperative hemostasis achieved with rVWF with or without ADVATE was as good or better than that expected for the type of surgical procedure performed in a hemostatically normal subject
Good (2)	Intra-, and postoperative hemostasis achieved with rVWF with or without ADVATE was probably as good as that expected for the type of surgical procedure performed in a hemostatically normal subject
Moderate (3)	Intra-, and postoperative hemostasis with rVWF with or without ADVATE was clearly less than optimal for the type of procedure performed but was maintained without the need to change the rVWF concentrate
None (4)	Subject experienced uncontrolled bleeding that was the result of inadequate therapeutic response despite proper dosing, necessitating a change of rVWF concentrate

Overall hemostatic efficacy for major and minor surgeries was 100% (15/15) with a 90% confidence interval of 81.9% to 100%. It was excellent for 60% of surgeries and good for 40% of surgeries.

Intraoperative hemostatic efficacy was a secondary endpoint. For major and minor surgeries, it was 100% with a 90% confidence interval of 81.9% to 100%. It was excellent for 73.3% of surgeries and good for 26.7% of surgeries.

For details regarding hemostatic efficacy for minor and major surgery, see Table 13.

Table 13. Overall Hemostatic Efficacy

Type of Surgery	Excellent 9/15 (60%)	Good 6/15 (40%)	Moderate 0/15 (0.0%)	Total N=15
Minor	4	1	0	5
Major	5	5	0	10

Dosing was individualized based on incremental recovery results performed before surgery. Mean total 12 to 24 preoperative dose was 50.9 IU/kg (median 55.0 IU/kg; range 36.1 to 59.9 IU/kg).

Mean total loading dose (1 hour preoperative dose) per infusion was 38.6 IU/kg (median 35.8 IU/kg; range 8.0 to 82.7 IU/kg). Major surgeries required a mean loading dose of 42.8 IU/kg (median 37.6 IU/kg; range 15.7 to 82.7 IU/kg) in comparison with a mean loading dose of 30.2 IU/kg (median 34.2 IU/kg; range 8.0 to 46.4 IU/kg) for minor surgeries.

For subjects treated with VONVENDI (with or without ADVATE), the median total postoperative dose within the first 7 days after surgery was 114.2 IU/kg with a range of 23.8 to 318.9 IU/kg (n=13) and 76.2 IU/kg with a range of 23.8 to 214.4 IU/kg for the next 7 postoperative days (n=8).

15 REFERENCES

1 Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U, Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014, 25:206-216.

2 Turecek PL, Mitterer A, Matthiessen HP, Gritsch H, Varadi K, Siekmann J, Schnecker K, Plaimauer B, Kaliwoda M, Purtscher M, Woehrer W, Mundt W, Muchitsch EM, Suiter T, Ewenstein BM, Ehrlich HJ, Schwarz HP, Development of a plasma- and albumin-free recombinant von Willebrand factor. *Haemastaseologie* 2009; 29 (Suppl 1): 32-38.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

VONVENDI is packaged with Sterile Water for Injection (sWFI), one Mix2Vial reconstitution device, one full prescribing physician insert, and one patient insert.

VONVENDI is available in single-use vials that contain the following product strengths:

Color Code	VWF:RCo Potency Range	Carton NDC	sWFI fill size
Green	450–850 IU per vial	0944-7551-02	5 mL
Dark Red	900–1700 IU per vial	0944-7553-02	10 mL

The actual von Willebrand factor activity in international units is printed on the label of each VONVENDI vial and carton.

Components are not made with natural rubber latex.

Storage and Handling

- Store at refrigerated temperature 2°C to 8°C (36°F to 46°F) or room temperature not to exceed 30°C (86°F).
- Do not freeze.
- Store in the original box and protect from extreme exposure to light.
- Do not use beyond the expiration date printed on the VONVENDI vial label or carton.
- Use reconstituted product immediately or within 3 hours after reconstitution.
- Discard any unused reconstituted product after 3 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient:

- To read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).
- About early signs of hypersensitivity reactions, including anaphylactic shock, generalized urticaria, angioedema, chest tightness, hypotension, shock, lethargy, nausea, vomiting, paresthesia, pruritus, restlessness, wheezing and/or acute respiratory distress. Advise patients to discontinue use of the product if these symptoms occur and seek immediate emergency treatment with resuscitative measures.
- To contact their physician or treatment center for further treatment and/or assessment if they experience a lack of clinical response to von Willebrand factor therapy, as this may be a manifestation of an inhibitor.
- To consult with their physicians or healthcare provider prior to travel. While traveling, advise patients to bring an adequate supply of VONVENDI based on their current regimen of treatment.

BAXALTA® and VONVENDI® are registered trademarks of Baxalta Incorporated, a wholly-owned, indirect subsidiary of Shire plc.

Mix2Vial® is a registered trademark of Medimop Medical Projects Ltd.

Patented: see www.shire.com/legal-notice/product-patents

Baxalta US Inc

Lexington, MA 02421
U.S. License No: 2020

Issued: 02/2019

S45971

Shire

添付文書の重要事項
本抜粋は本剤を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報を網羅したものではない。添付文書全文を参照のこと。

VONVENDI［フォン・ヴィレブランド因子（遺伝子組換え）］
静注用凍結乾燥粉末
米国初回承認年：2015 年

最近の主な改訂

効能・効果 (1)： 2018 年 4 月
用法・用量、推奨用量及び投与スケジュール (2.1)： 2018 年 4 月
警告及び使用上の注意、塞栓症及び血栓症 (5.1)： 2018 年 4 月

効能・効果

VONVENDI［フォン・ヴィレブランド因子（遺伝子組換え）］は、フォン・ヴィレブランド病 (VWD) と診断された成人（18 歳以上）における以下の目的に使用される遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子 (rVWF) である。 (1)

- 出血事象の on-demand 治療及び管理 (1)
- 周術期の止血管理 (1)

用法・用量

溶解後、静脈内投与にのみ使用すること。 (2)

出血事象の on-demand 治療及び管理

- 各出血事象について、ベースラインの血液凝固第 VIII 因子レベルが 40%未満又は不明の場合は、本剤の初回投与時に既承認の遺伝子組換え（フォン・ヴィレブランド因子非含有）血液凝固第 VIII 因子製剤を併用すること。 (2.1)
- 初回投与量は体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位 (IU) である。出血の程度及び部位に応じて投与量を調節すること。 (2.1)

出血事象	初回用量	2 回目投与以降
軽度出血	40～50 IU/kg	40～50 IU/kg を 8～24 時間ごとに投与
大出血	50～80 IU/kg	40～60 IU/kg を 8～24 時間ごとに約 2～3 日間投与

周術期の止血管理

待機手術の場合：

- 内因性血液凝固第 VIII 因子レベルを 30 IU/dL（小手術の場合）又は 60 IU/dL（大手術の場合）以上に上昇させるため、本剤を手術の 12～24 時間前に投与してもよい。 (2.1)
- 手術前 3 時間以内に FVIII:C レベルを測定し、推奨目標下限値以上の場合は、本剤を単剤で手術前 1 時間以内に投与すること。FVIII:C レベルが推奨目標下限値未満の場合は、VWF:RCo 及び FVIII:C を上昇させるため、本剤に加えて遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を投与すること。 (2.1)

緊急手術の場合：

- 手術前 3 時間以内にベースライン VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを測定すること。もし測定できない場合は、体重に基づき投与量を算出すること。 (2.1)
- 手術の 1 時間前に本剤を単剤で、又は遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子と併用して投与すること。VWF:RCo 及び FVIII:C が適切なレベルまで上昇するよう投与量を調節すること。(2.1)

手術の種類	血漿中目標上限値		rVWF 用量の算出［必要な VWF:RCo (IU)］
	VWF:RCo	FVIII:C	
小手術	50～60 IU/dL	40～50 IU/dL	ΔVWF:RCo × 体重 (kg)/補正回収率 (IR)
大手術	100 IU/dL	80～100 IU/dL	

- 手術後も血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを継続的にモニタリングすること。 (2.1)

剤形及び含量

本剤は、単回使用バイアル入りの凍結乾燥粉末である。1 バイアル当たりの含量は VWF:RCo として 650 又は 1300 IU である。 (3)

禁忌

本剤又はその成分（クエン酸ナトリウム水和物、グリシン、D-マンニトール、トレハロース水和物、ポリソルベート 80、及びハムスター又はマウスタンパク質）に対し、生命を脅かす過敏症反応の既往歴のある患者には使用しないこと。 (4)

警告及び使用上の注意

- 特に血栓症のリスク因子を有する患者では、血栓塞栓性反応があらわれることがある。血栓症の初期徴候が認められないか観察し、現行の推奨事項に従って血栓塞栓症に対する予防措置を講じること。臨床試験において本剤を投与されたフォン・ヴィレブランド病を有する被験者 80 例中 1 例で、股関節全置換術後の周術期に近位深部静脈血栓症が発現した。遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子との併用下で本剤の頻回投与を要する患者では、過剰な血漿中血液凝固第 VIII 因子レベルが持続した場合、血栓塞栓性事象のリスクが高まる可能性があるため、血漿中 FVIII:C レベルをモニタリングすること。 (5.1)
- アナフィラキシーを含む過敏症反応があらわれることがある。過敏症症状が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な緊急治療を行うこと。 (5.2)
- フォン・ヴィレブランド因子 (VWF) 及び／又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが発生することがある。期待される血漿中 VWF 活性 (VWF:RCo) レベルが得られない場合や適切な投与量を投与しても止血効果が得られない場合は、適切な検査を行い、抗 VWF 又は抗血液凝固第 VIII 因子インヒビターの有無を確認すること。 (5.3)

副作用

- 最も多く認められた副作用（被験者の 2%以上）は、全身性そう痒症、嘔吐、悪心、浮動性めまい、及び回転性めまいであった。(6.1)
- 周術期に本剤が投与された 1 例において、股関節全置換術後に深部静脈血栓症が発現した。 (6.1)

副作用が疑われる症例が認められた場合は、Baxalta US Inc. (1-800-999-1785) 、 FDA (1-800-FDA-1088) 又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

患者カウンセリング情報及び FDA 既承認患者向け添付文書は 17 項を参照のこと。

改訂：2019 年 2 月

添付文書全文：目次*

1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　投与量
2.2　調製及び溶解
2.3　投与
3　剤形及び含量
4.　禁忌
5.　警告及び使用上の注意
5.1　塞栓症及び血栓症
5.2　過敏症反応
5.3　中和抗体
5.4　臨床検査値の観察
6　副作用
6.1　臨床試験
6.2　市販後の使用経験
6.3　免疫原性
8　特別な集団への投与
8.1　妊婦への投与
8.2　授乳婦への投与
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与
11　性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1　がん原性、変異原性、生殖能に対する影響
14　臨床試験
15　参考文献
16　包装／貯法及び取扱い
17　患者カウンセリング情報

*添付文書全文で省略されている項目及び小項目は記載していない。

添付文書全文

1　効能・効果

VONVENDI［ヒトフォン・ヴィレブランド因子（遺伝子組換え）］は、フォン・ヴィレブランド病 (VWD) と診断された成人（18 歳以上）における以下の目的に使用される遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子 (rVWF) である。

- 出血事象の on-demand 治療及び管理
- 周術期の止血管理

2　用法・用量

2.1　投与量

溶解後、静脈内投与にのみ使用すること。

- 本剤の治療レジメンについては医師の監督が必要である。
- 本剤の各バイアルには、リストセチンコファクター (VWF:RCo) アッセイにより測定した実際の rVWF 活性を国際単位 (IU) で表示している。
- 投与量及び投与頻度は、患者の体重、出血事象／外科的介入の種類、及び重症度、並びに適切な臨床的及び臨床検査値の観察に基づく臨床的判断に従い、個別に判断すること。
- 出血時には、血液凝固第 VIII 因子活性 (FVIII:C) が 40 IU/dL（すなわち正常値の 40%）に達するまでは確実な止血効果は得られない。患者のベースラインの血漿中 FVIII:C レベルが 40%未満又は不明の場合は、止血効果が得られる血漿中 FVIII:C レベルを達成するため、本剤の初回投与時に既承認の遺伝子組換え（VWF 非含有）血液凝固第 VIII 因子を併用する必要がある。ただし、FVIII:C を直ちに上昇させる必要がない場合や、ベースラインの FVIII:C レベルが確実な止血効果を得るに十分である場合は、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を併用しなくてもよい。
- 患者のベースラインの FVIII:C レベルに応じ、大半の患者では本剤の単回投与により 6 時間以内に内因性 FVIII:C が 40%超に上昇すると予想される。
- 頻回投与が必要な場合は、血液凝固第 VIII 因子レベルをモニタリングし、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の併用が必要かどうか判断すること。

<u>出血事象の on-demand 治療及び管理</u>

初回投与量として体重 1 kg 当たり 40～80 IU を投与する。軽度出血及び大出血に対する投与ガイドラインを表 1 に示す。

出血の重症度、部位及び病歴を考慮し、臨床的判断に基づいて規定の範囲内で投与すること。出血事象の程度及び部位に応じて投与量を調節し、臨床上の必要性に応じて投与を繰り返すこと。適切な臨床的及び臨床検査値の観察を行うこと。*［警告及び使用上の注意 (5.2、5.3) 参照］*。

表 1　　軽度出血及び大出血事象に対する投与ガイドライン		
出血事象	**初回用量** [a]	**2 回目投与以降** （臨床上の必要性に応じて行う）
軽度出血（軽度の鼻出血、口腔内出血、月経過多など）	40～50 IU/kg	40～50 IU/kg を 8～24 時間ごとに投与
大出血 [b]（重度又は難治性の鼻出血、月経過多、消化管出血、中枢神経系の外傷、関節出血、外傷性出血など）	50～80 IU/kg	40～60 IU/kg を 8～24 時間ごとに約 2～3 日間投与

[a] 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を投与する場合の溶解及び投与方法については、当該添付文書を参照のこと。
[b] 赤血球輸血が必要である若しくは適用となる可能性がある出血の場合、又は重要な解剖学的部位の出血（頭蓋内又は消化管出血など）の場合に大出血とみなす。

本剤の初回投与により VWF レベルが 60%超（VWF:RCo 60 IU/dL 超）に上昇し、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を 1 回投与することにより血液凝固第 VIII 因子が 40%超（FVIII:C 40 IU/dL 超）に上昇すると予想される。大出血事象の場合は、臨床的に必要とされる期間にわたって VWF:RCo トラフ値が 50%超に維持されるようにすること。

止血管理において、FVIII:C レベルが 40%未満又は不明の場合は、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を併用すること。遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の投与量は、補正回収率を 2 (IU/dL)/(IU/kg) とし、ベースラインの血漿中 FVIII:C レベルと、適切な血漿中 FVIII:C レベルを達成するための目標上限 FVIII:C レベルとの差分に従って算出すること。本剤全量を投与した後、10 分以内に遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を投与すること。

投与量の算出方法：

本剤の投与量 (IU) = 体重 1 kg 当たりの投与量 (IU/kg) × 体重 (kg)

大出血事象においてベースラインの血液凝固第 VIII 因子レベルが不明な場合は、補正回収率を 2 (IU/dL)/(IU/kg) とし、血漿中目標上限 FVIII:C レベル 80～100 IU/dL を達成するよう遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を投与すること。使用する遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の体重に基づく投与量算出方法については当該添付文書を参照のこと。

期待される血漿中 VWF 活性が達成されない場合や適切な投与量を投与しても出血事象を管理できない場合は、VWF 又は血液凝固第 VIII 因子インヒビターが発生していないか確認するため測定を行うこと *［警告及び使用上の注意 (5.3) 参照］*。

周術期の止血管理

待機手術：

rVWF 単剤又は遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子との併用での負荷投与（手術 1 時間前投与）に先立って、内因性血液凝固第 VIII 因子レベルを 30 IU/dL（小手術の場合）又は 60 IU/dL（大手術の場合）以上に上昇させるため、手術の 12〜24 時間前に本剤の術前投与を行ってもよい。

必ずベースラインの FVIII:C レベルを測定したうえで、手術 12〜24 時間前投与が必要かどうか判断すること。FVIII:C レベルは手術開始前 3 時間以内に再度測定し、推奨目標下限値（小手術の場合は 30 IU/dL、大手術の場合は 60 IU/dL）である場合は、手術前 1 時間以内に本剤を単剤で（血液凝固第 VIII 因子を併用せずに）投与する。FVIII:C レベルが推奨目標下限値未満の場合は、VWF:RCo 及び FVIII:C を上昇させるため、本剤全量を投与した後 10 分以内に遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を投与すること。

周術期の止血管理における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標上限値、並びに投与ガイドラインについては、表 2 を参照のこと。

ベースラインの VWF:RCo レベルは、手術 12〜24 時間前投与を行った場合、手術前 3 時間以内に測定すること。手術 12〜24 時間前投与を行わない場合は、手術前に測定すること。

可能であれば手術前に本剤の補正回収率 (IR) を測定すること。IR の算出に当たっては、ベースラインの血漿中 VWF:RCo を測定した後、本剤 50 IU/kg を投与し、その 30 分後に VWF:RCo を測定すること。

IR の算出には次の計算式を用いる：

IR = ［投与 30 分後の血漿中 VWF:RCo (IU/dL) – ベースラインの血漿中 VWF:RCo (IU/dL)］ / 投与量 (IU/kg)

緊急手術：

緊急手術を要する場合は、手術 12〜24 時間前投与が不可能であることがある。可能であれば、手術前 3 時間以内にベースラインの VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを測定すること。負荷投与（手術 1 時間前投与）の投与量は、血漿中 VWF:RCo の目標上限値とベースラインのレベルの差分を IR で除して算出する。IR が不明な場合は、2.0 (IU/dL)/(IU/kg) として算出する。

ベースラインの VWF:RCo 及び FVIII:C が不明な場合は、一般的な本剤の負荷投与（手術 1 時間前投与）の投与量として 40〜60 IU/kg (VWF:RCo) を投与すること。さらに、血漿中血液凝固第 VIII 因子レベルが既に 40〜50 IU/dL（小手術の場合）又は 80〜100 IU/dL（大手術の場合）未満である

患者（又はその可能性が非常に高い患者）においては、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 30～45 IU/kg を本剤投与後（10 分以内が望ましい）に投与してもよい。

周術期の止血管理における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標上限値、並びに投与ガイドラインについては、表 2 を参照のこと。

表 2　周術期の止血管理における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標上限値

手術の種類	血漿中 VWF:RCo の目標上限値	血漿中 FVIII:C の目標上限値 [a]	rVWF 用量の算出（手術前 1 時間以内に投与）［必要な VWF:RCo (IU)］
小手術	50～60 IU/dL	40～50 IU/dL	Δ[b] VWF:RCo × 体重 (kg) / IR [c]
大手術	100 IU/dL	80～100 IU/dL	

[a] 血漿中 FVIII:C の推奨目標上限値を達成するために、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の追加投与が必要な場合がある。投与は IR に基づき実施する。IR が得られない場合は、1 IU/kg 当たり 2.0 IU/dL と仮定する。
血液凝固第 VIII 因子の投与量の算出：目標 FVIII:C – ベースライン FVIII:C / IR

[b] Δ = 血漿中 VWF:RCo の目標上限値 – *ベースラインの血漿中 VWF:RCo

[c] IR = 患者の補正回収率の測定値。IR が得られない場合は、1 IU/kg 当たり 2.0 IU/dL と仮定する。

* ベースラインの血漿中 VWF:RCo は、手術 12～24 時間前投与を行った場合、手術前 3 時間以内に測定した VWF:RCo レベルとする。手術 12～24 時間前投与を行わない場合は、手術前の VWF:RCo レベルを使用することが推奨される。

もしベースラインの FVIII:C、VWF:RCo、及び補正回収率を測定できない場合は、表 3 に示すとおり体重に基づく投与量を用いることが推奨される。

表 3　周術期の止血管理における体重に基づく推奨投与量

手術の種類	VWF:RCo［体重 1 kg 当たりの VWF:RCo (IU)］	血漿中 VWF:RCo の目標上限値	FVIII:C［体重 1 kg 当たりの FVIII:C (IU)］	血漿中 FVIII:C の目標上限値 [a]
小手術	25～30 IU/kg	50～60 IU/dL	20～25 IU/kg	40～50 IU/dL
大手術	50 ± 10 IU/kg	100 IU/dL	40～50 IU/kg	80～100 IU/dL

本剤又は遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の投与量を調節するため、血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルのモニタリングを手術の 12～24 時間後から開始し、周術期には少なくとも 24 時間ごとに行うこと。血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルのモニタリング、並びに術中及び術後の維持レジメンの調節は、患者の薬物動態 (PK) の測定結果及び必要とされる止血効果とその期間に応じて個別に行うこと。本剤の投与頻度は 1 日 2 回から 48 時間ごとの範囲とする。

手術後の維持投与における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標下限値、並びに最短投与期間については表 4 を参照のこと。

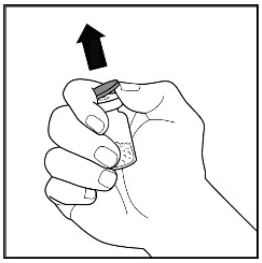
表 4　手術後の維持投与における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標トラフ値、並びに最短投与期間						
手術の種類	血漿中 VWF:RCo の目標トラフ値		血漿中 FVIII:C の目標トラフ値		最短投与期間	投与頻度
	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降		
小手術	≥ 30 IU/dL	-	> 30 IU/dL	-	48 時間	12～24 時間ごと/隔日
大手術	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	72 時間	

2.2　調製及び溶解

- 薬剤及び注射用水（溶解液）を室温に戻しておくこと。
- 1 回の投与において複数バイアルが必要な場合は、以下の指示に従って各バイアルを個別に溶解すること。

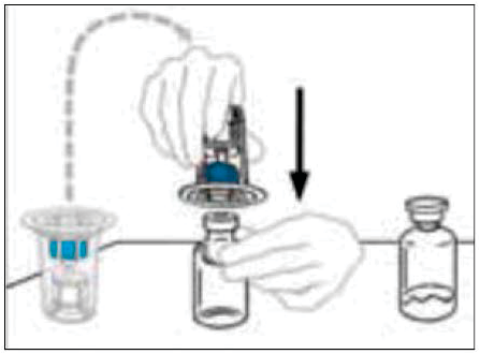
<u>溶解</u>

1. 薬剤バイアル及び注射用水バイアルのプラスチックキャップを外す。

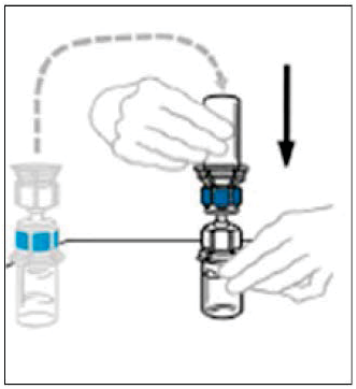


2. ゴム栓を滅菌アルコール消毒綿で消毒する。

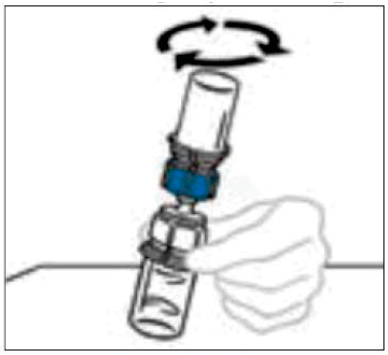
3. Mix2Vial 送液セットのカバーを剥がす。無菌性を保つため、Mix2Vial は透明なプラスチック容器に入れたままにする。
4. 水平面の上で溶解液バイアルをしっかり押さえながら、プラスチック容器に入った Mix2Vial を溶解液バイアルの上に逆さまに置く。Mix2Vial の青色のプラスチックカニューレを真っ直ぐに押し下げ、ゴム栓に挿入する。Mix2Vial が溶解液バイアルにしっかりと挿入された状態で注意深くプラスチック容器を外す。



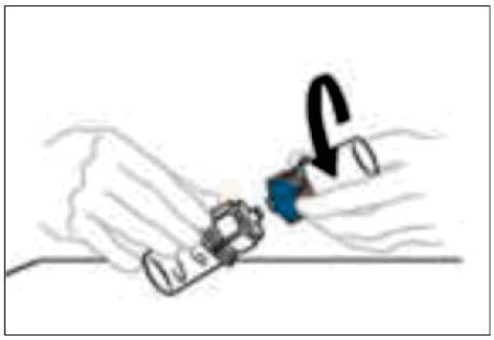
5. 水平面の上で薬剤バイアルをしっかり押さえながら、Mix2Vial が挿入された溶解液バイアルを素早く逆さまに置き、Mix2Vial の透明なプラスチックカニューレの先端を真っ直ぐにしっかりと押し下げ、薬剤バイアルの栓に挿入する。真空下で溶解液が薬剤バイアル内に吸引される。



6. 溶解液が完全に移行したことを確認する。真空性が失われている場合は使用しないこと。
7. 両バイアルを接続した状態で、ゆるやかに回すか、5 分間静置した後にゆるやかに回して粉末を完全に溶解させる。
   振り混ぜないこと。振り混ぜると製品の完全性が損なわれる。



8. 内容物が完全に溶解したら、Mix2Vial の透明部分と青色部分の双方をしっかりと押さえる。Mix2Vial のネジを回して 2 つに分解し、空の溶解液バイアルと Mix2Vial の青色部分を廃棄する。注：Mix2Vial は、薬剤及び溶解液各 1 バイアルのみに使用する単回使用の器具である。本剤の 1 回の投与で複数バイアルが必要な場合は、各バイアルを個別に溶解すること。



溶解後は冷蔵しないこと。

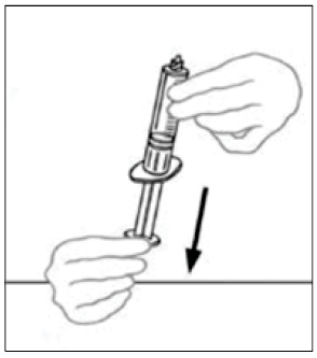
2.3　投与

静脈内投与にのみ使用すること。

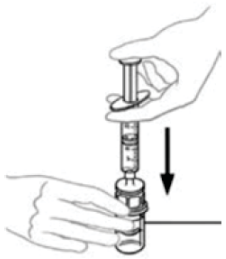
- 溶解後は直ちに投与すること。直ちに投与しない場合は、25ºC (77 ºF) 以下の室温にて最長 3 時間保管することができる。3 時間経過後は廃棄すること。
- 本剤は 2 バイアルまで 1 つのシリンジに充填できる。3 バイアル以上を 1 つのシリンジに充填すると、フィラメントが形成されることがあり、この場合シリンジ内の溶液は廃棄すること。患者に本剤を複数バイアル投与する場合、シリンジをバイアルに取り付けたままにするか、あるいは、投与準備が完了するまでシリンジの先端を適切な滅菌キャップで覆い、汚染のリスクを低減すること。
- 本剤中のタンパク質はガラスシリンジの表面に付着しやすいため、プラスチックシリンジを使用すること。
- 本剤を他の製剤と混合しないこと。

投与

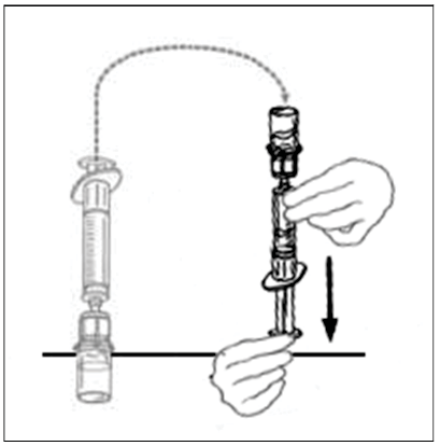
1. 空の使い捨て滅菌プラスチックシリンジに空気を吸引する。吸引する空気量はバイアルから吸引する薬液量と同量とする。



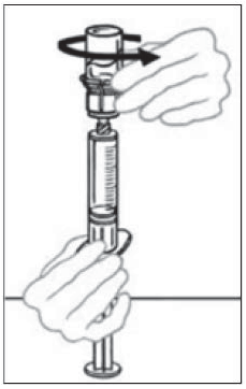
2. （薬液が入っている）薬剤バイアルを平らな作業台の上に置き、シリンジを透明なプラスチックコネクタに挿入して時計方向に回して接続する（図 A）。片手でバイアルを押さえながら、もう一方の手でプランジャーを押してシリンジ内の空気全量をバイアル内に移す（図 B）。空気全量をバイアル内に押し入れないと必要量の薬液がシリンジに吸引されない。

図 A	図 B
	

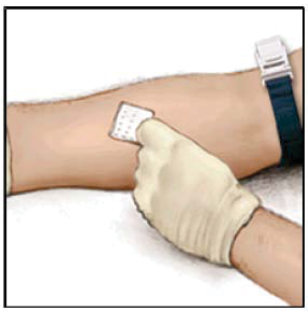
3. シリンジのプランジャーを押したまま、シリンジと薬剤バイアルをつながった状態で逆さまにし、バイアルを上にする。プランジャーをゆっくり引いて、本剤をシリンジに抜き取る。溶液がシリンジとバイアルの間を往復しないようにする。このような操作により製品の完全性が損なわれることがある。



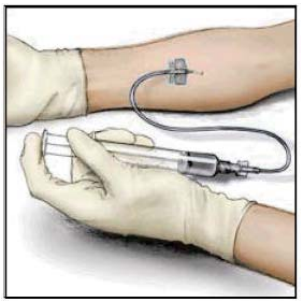
4. シリンジにろ過／吸引した薬液に変色や粒子がないか投与前に確認すること。薬液の外観は澄明又はわずかな乳白色であること。粒子、変色、又は混濁が認められた場合は使用せず、Baxalta カスタマーサービス (1-888-423-8283) に連絡すること。
5. 投与の準備が完了したら、シリンジ筒をしっかりと押さえながら（シリンジのプランジャーが下向きのまま）、Mix2Vial をシリンジから外す。Mix2Vial（透明なプラスチック部分）及び空の薬剤バイアルを廃棄する。複数バイアルを投与する場合は、各バイアルの薬液を別々のシリンジに吸引すると、最大 2 つのバイアルの内容物を 1 つのシリンジに吸引することができる。本剤 2 本目のバイアルに空気を押し込んでシリンジに充填する場合、バイアルが上にくるようにバイアルと接続されたシリンジを配置すること。



6. 滅菌アルコール消毒綿で注射部位を消毒する。



7. 適切な注射針をシリンジに接続する。患者に負担がかからないようゆっくり 4 mL/分を超えない速度で静脈内投与すること。



8. 頻脈があらわれた場合は、投与速度を下げるか、投与を中断すること。
9. 未使用の薬液や廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

3 剤形及び含量

本剤は、単回使用バイアル入りの発熱性物質を含まない白色からオフホワイトの凍結乾燥粉末であり、溶解して用いる。1 バイアル当たりの含量は VWF:RCo として 650 又は 1300 IU である。

各バイアルには、世界保健機関 (WHO) が定めた現行の VWF 濃縮製剤規格に基づく VWF:RCo 単位数 (IU) が表示されている。

4. 禁忌

本剤又はその成分（クエン酸ナトリウム水和物、グリシン、D-マンニトール、トレハロース水和物、ポリソルベート 80、及びハムスター又はマウスタンパク質）に対し、生命を脅かす過敏症反

応の既往歴のある患者には使用しないこと。*［性状 (11) 参照］*。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 塞栓症及び血栓症

ADAMTS13 低値など、特に既知の血栓症のリスク因子を有する患者では、播種性血管内凝固(DIC)、静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中などの血栓塞栓性反応が起こる可能性がある。疼痛、腫脹、変色、呼吸困難、咳嗽、喀血、失神など血栓症の初期徴候及び症状がないか観察し、現行の推奨事項及び標準診療に従って血栓塞栓症に対する予防措置を講じること。

遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子との併用下で本剤の頻回投与を要する患者においては、過剰な血漿中血液凝固第 VIII 因子レベルが持続することにより、血栓塞栓性合併症のリスクが高まる可能性があるため、血漿中 FVIII:C レベルをモニタリングすること。

臨床試験において本剤を投与されたフォン・ヴィレブランド病を有する被験者 80 例中 1 例に、本剤使用下での股関節全置換術から 3 日後に、ハイリスク患者に対する院内標準診療の一環として実施された画像検査により深部静脈血栓症と診断された。

5.2 過敏症反応

アナフィラキシーを含む過敏症反応が本剤投与で報告されている。過敏症反応には、アナフィラキシーショック、全身性蕁麻疹、血管浮腫、胸部絞扼感、低血圧、ショック、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚、そう痒症、落ち着きのなさ、霧視、喘鳴、急性呼吸窮迫などの症状が含まれる。重度のアレルギー反応の徴候及び症状があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な支持療法を行うこと。

本剤は、本剤 2 ng/IU 以下に相当する微量のマウス免疫グロブリン G (MuIgG) 及びハムスタータンパク質を含有している。本剤の投与により非ヒト哺乳動物タンパク質に対する過敏症反応があらわれることがある。

5.3 中和抗体

VWF 及び／又は血液凝固第 VIII 因子に対する中和抗体（インヒビター）が発生することがある。期待される血漿中 VWF 活性 (VWF:RCo) レベルが得られない場合は、適切な検査を行い、抗 VWF 又は抗血液凝固第 VIII 因子インヒビターの有無を確認すること。他の治療選択肢を検討し、フォン・ヴィレブランド病又は血友病 A の診療の経験を有する医師に相談すること。

VWF 又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが高レベルで存在する患者では、本剤を投与しても効果が得られなかったり、本タンパク質製剤の投与により重度の過敏症反応があらわれ

ることがある。インヒビター抗体はアナフィラキシー反応に伴って発生することがあるため、アナフィラキシー反応が発現した場合は、インヒビターが発生していないか確認すること。

5.4　臨床検査値の観察

本剤投与中は、過剰な VWF 及び／又は血液凝固第 VIII 因子活性レベルの持続を避けるため、血漿中 VWF:RCo 及び血液凝固第 VIII 因子活性レベルをモニタリングすること。過剰な VWF 及び／又は血液凝固第 VIII 因子活性レベルが持続すると、特に臨床上又は臨床検査値上のリスク因子を有する患者では塞栓性事象のリスクが高まる可能性がある。

VWF 及び／又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターの発生が疑われる場合はモニタリングを行うこと。所定の投与量で止血効果が得られない場合は、適切なインヒビター検査を行い、VWF 及び／又は血液凝固第 VIII 因子インヒビターの有無を確認すること。

6　副作用

本剤の臨床試験 (n = 80) において最も多く認められた副作用（2%以上の被験者）は、全身性そう痒症、嘔吐、悪心、浮動性めまい、及び回転性めまいであった。

周術期の止血管理に関する試験で本剤を投与された 1 例において、術後に近位深部静脈血栓症が発現した*［警告及び使用上の注意 (5.1) 参照］*。

6.1　臨床試験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。また、実臨床で観察される発現率とは異なることがある。

本剤の安全性プロファイルは、4 つのプロスペクティブ多施設共同試験において評価された。このうち 3 試験はフォン・ヴィレブランド病を有する被験者 (n = 80)、1 試験は血友病 A を有する被験者 (n = 12) を対象として実施された。表 5 に示す副作用は、フォン・ヴィレブランド病患者を対象とした 3 試験で治験依頼者／企業により治験薬と関連する可能性があると判断されたものである。

表 5　フォン・ヴィレブランド病患者において認められた副作用 [a]

器官別大分類 (SOC)	副作用	被験者数 (%)[b] (n = 80)	投与回数 (%)[c] (n = 476)
心臓障害	頻脈	1 (1.25%)	1 (0.21%)
胃腸障害	嘔吐	3 (3.75%)	4 (0.84%)
	悪心	3 (3.75%)	3 (0.63%)

一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位異常感覚	1 (1.25%)	1 (0.21%)
	胸部不快感	1 (1.25%)	1 (0.21%)
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	2 (2.50%)	2 (0.42%)
血管障害	ほてり	1 (1.25%)	1 (0.21%)
	高血圧	1 (1.25%)	2 (0.42%)
	深部静脈血栓症	1 (1.25%)	2 (0.42%)
神経系障害	浮動性めまい	3 (3.75%)	3 (0.63%)
	回転性めまい	2 (2.50%)	3 (0.63%)
	味覚異常	1 (1.25%)	1 (0.21%)
	振戦	1 (1.25%)	1 (0.21%)
臨床検査	心拍数増加	1 (1.25%)	1 (0.21%)
	心電図 T 波逆転	1 (1.25%)	1 (0.21%)

[a] 本試験は遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子として ADVATE［抗血友病因子（遺伝子組換え）］を用いて実施された。

[b] 被験者の割合 (%) は、関連するすべての有害事象を含む、上記副作用が発現したすべての被験者数を用いて算出した。

[c] 投与後に各副作用（基本語）が 1 件以上発現した総投与回数を総投与回数 (N) で除し、100 を乗じて得た数値。

臨床試験において本剤投与された患者（1 例）に、注入に伴う反応が認められた。この患者は以前の本剤投与では症状は認められなかった。当該患者は、注入が開始されてから 3 分後に胸部不快感を発症し、心拍数が増加した。患者は支持療法で治療され、症状は 3 時間で消失した。

6.2　市販後の使用経験

本剤の承認後の使用において認められた副作用を以下に示す。これらの副作用は、症例数の不確かな集団からの自発報告であることから、その発現頻度を正確に推定したり、本剤投与との因果関係を判断することは、必ずしも可能ではない。

市販後の本剤投与に伴って認められた副作用として注入に伴う反応 ***(IRR)*** があり、頻脈、潮紅、発疹、呼吸困難、霧視などの臨床症状があらわれる。市販後の報告症例では、注入中止後 4 時間以内に症状は消失し、完全な回復が認められた。市販後の本剤投与においてアナフィラキシー反応が報告されている。

6.3　免疫原性

本剤の免疫原性を評価するため、臨床試験において VWF 及び血液凝固第 VIII 因子に対する中和抗体の他、VWF、フューリン、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来タンパク質、及びマウス IgG に対する結合抗体を測定したところ、VWF 又は血液凝固第 VIII 因子に対する中和抗体は認められなかった。臨床試験において本剤を投与された被験者 80 例中 1 例に治験薬投与下で VWF に対する結合抗体が発生した。本剤投与後に、遺伝子組換えフューリン、CHO 由来タンパク質、

マウス IgG などの存在する可能性がある不純物に対する結合抗体の発生は認められなかった。

第 I 相臨床試験に組み入れられた 2 例では、VWF に対する高力価の特異的結合抗体が既に存在していた。それに伴って血漿由来 VWF (pdVWF) 又は rVWF 投与後に VWF:Ag 活性が著しく低下し、その結果、VWF:RCo、VWF:CB、及び FVIII:C 活性の低下が認められた。したがって、結合（非中和）抗体が既に存在している場合には臨床的影響が生じる可能性がある。すなわち、pdVWF 濃縮製剤による治療歴のあるフォン・ヴィレブランド病患者では、rVWF 初回投与前に VWF に対する結合抗体が既に存在しているリスクがあり、rVWF の止血効果が低下する可能性がある。このような患者では、各患者の PK データに基づき rVWF の投与量を増量することにより臨床管理が可能な場合がある。

抗体産生の検出は、使用する検査法の感度及び特異性に大きく左右される。更に、各検査による抗体（中和抗体を含む）陽性率は、検査法、試料の取扱い、試料採取のタイミング、併用薬、基礎疾患などの複数の要因による影響を受ける可能性がある。このような理由から、上記試験で認められた本剤に対する抗体の発生率と他試験又は他剤の抗体発生率とを比較することは不適切な解釈につながることがある。

8　特別な集団への投与

8.1　妊婦への投与

リスクの概要

本剤については、妊婦を対象とした適切かつ十分に管理された臨床試験は実施されていない。動物を用いた生殖発生毒性試験も実施されていない。本剤を妊婦に投与したときに胎児に悪影響が生じるかどうか、また生殖能力に影響があるかどうかは不明である。

本剤が使用される患者集団における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは不明であるが、米国の一般人口における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクはそれぞれ 2～4%及び 15～20%と推定されている。

8.2　授乳婦への投与

リスクの概要

本剤のヒト乳汁中への移行性、乳児への影響、乳汁分泌に対する影響に関する情報は得られていない。

母乳栄養による発育及び健康上の有益性は、母体における本剤投与の臨床的必要性や乳児に対し本剤又は母体の基礎疾患が及ぼす可能性のある悪影響も考え合わせて検討すること。

8.4　小児への投与

18 歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立していない。

8.5　高齢者への投与

本剤の臨床試験に組み入れられた 65 歳以上の被験者が少ないため、高齢者の本剤に対する反応が 65 歳未満の被験者と異なるかどうかは不明である。

11　性状

本剤はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に発現させた rVWF を精製して製造される。本剤は細胞培養、精製又は製剤化の工程においてヒト又は動物由来の外因性原料は添加することなく製造される。rVWF 以外に最終包装製品に存在するタンパク質は、微量のマウス免疫グロブリン（IgG、イムノアフィニティー精製工程由来）、宿主細胞 (CHO) 由来タンパク質、遺伝子組換えフューリン（rVWF の処理に使用）、及び遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 (rFVIII) である。

VWF は通常血漿中に存在する巨大マルチマー糖タンパク質である。血小板の α 顆粒及び Weibel-Palade 小体と呼ばれる細胞内顆粒に超巨大マルチマーとして貯蔵されており、血中に放出される [1]。VWF は血中に放出され ADAMTS13（血中に存在するタンパク質分解酵素）と接触すると、小さく切断され、SDS アガロースゲルにより血中の様々な VWF 種に相当するマルチマーバンドが検出される。本剤は、製造工程において ADAMTS13 によるタンパク質分解作用を受けないため、血漿中に存在するすべてのマルチマーに加え超巨大マルチマーも含有する rVWF である。

本剤は、無菌、発熱性物質を含まない白色からオフホワイトの粉末であり、溶解して静脈内投与する。単回使用バイアル入りで、1 バイアル当たりの含量は VWF:RCo として 650 又は 1300 IU である。

本剤には保存剤は添加されていない。添付の注射用水で溶解したときの最終薬液には、以下の目標濃度で安定剤及びその他の添加剤が含有されている（表 6）。

表 6　溶解後の安定剤及びその他の添加剤の濃度

安定剤及びその他の添加剤	含量 (650、1300 IU) に対する目標濃度
クエン酸ナトリウム水和物	15 mM
グリシン	15 mM
D-マンニトール	20 g/L
トレハロース水和物	10 g/L
ポリソルベート 80	0.1 g/L

各バイアルには、世界保健機関 (WHO) が定めた現行の VWF 濃縮製剤規格に基づく VWF:RCo 単位数 (IU) が表示されている。凍結乾燥粉末を溶解し、シリンジにろ過／吸引したとき、いずれの規格の製剤も無色澄明な液であり、粒子状異物は認められない。ろ過後のシリンジ中の薬液に混濁やタンパク性の粒子が認められた場合は使用しないこと。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

フォン・ヴィレブランド病患者において、本剤は、1) 損傷を受けた血管内皮下基質（コラーゲンなど）への血小板粘着及び血小板凝集を介して止血を促進し、2) 血液凝固第 VIII 因子のキャリアタンパク質として、血液凝固第 VIII 因子を急速なタンパク質分解から保護する作用を示す。VWF の粘着活性はそのマルチマーの大きさに依存し、大きなマルチマーほどコラーゲンと血小板受容体の相互作用を促進する効果が高い [1]。血漿中の血液凝固第 VIII 因子に対する本剤の結合能及び親和性は内因性 VWF と同程度であり、血液凝固第 VIII 因子のクリアランスを低下させることが可能である [2]。

12.2　薬力学

rVWF に関する特別な薬力学的試験は実施されていない。

12.3　薬物動態

2 つの臨床試験において VWF:RCo、VWF:Ag、及び VWF:CB を測定することにより本剤の PK プロファイルを検討した。非出血時に被験者に本剤を単回投与したとき、6 時間後までに FVIII:C の持続的上昇が認められた。

表 7 に VWF:RCo として 50 IU/kg (PK_{50}) 又は 80 IU/kg (PK_{80}) を投与したときの本剤の PK パラメータを示す。

表 7　　VWF:RCo の薬物動態評価

パラメータ ［単位］	第 I 相 PK_{50} VONVENDI と ADVATE の併用試験 [a] 平均値 (SD) 最小値、最大値	第 III 相 PK_{50} VONVENDI 試験 平均値 (SD) 最小値、最大値	第 III 相 PK_{80} VONVENDI 試験 平均値 (SD) 最小値、最大値
$T_{1/2}$ ［時間］	19.3 (10.99) 10.8 ; 51.2	22.6 (5.34) 17.0 ; 37.2	19.1 (4.32) 11.8 ; 28.0
Cl [dL/kg/h]	0.04 (0.028) 0.01 ; 0.16	0.02 (0.005) 0.02 ; 0.04	0.03 (0.009) 0.02 ; 0.05
IR [(U/dL)/(UVWF:RCo/kg)]	1.7 (0.62) 1.0 ; 3.6	1.9 (0.41) 1.2 ; 2.7	2.0 (0.39) 1.4 ; 2.9

$AUC_{0\text{-}inf}$ [(h*U/dL)]	1541.4 (554.31) 173.8 ; 2862.0	2105.4 (427.51) 1334.0 ; 2813.3	2939.0 (732.72) 1507.8 ; 4121.1
$AUC_{0\text{-}inf}$/回 [(h*U/dL)/(UVWF:RCo/kg)]	33.4 (13.87) 6.4 ; 70.4	42.1 (8.31) 27.8 ; 54.8	36.8 (8.97) 18.8 ; 50.4

[a] 本試験は遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子として ADVATE［抗血友病因子（遺伝子組換え）］を用いて実施された。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖能に対する影響

in vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において本剤に変異原性は認められなかった。本剤のがん原性を評価する長期動物試験は実施されていない。本剤の生殖発生毒性を評価する動物試験は実施されていない。

14 臨床試験

出血事象の on-demand 治療及び管理

フォン・ヴィレブランド病と診断された成人（18 歳以上）を対象とした多施設共同非盲検試験で本剤の止血効果を評価した。本試験では出血事象の on-demand 治療及び管理において本剤を単剤で又は遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子と併用して様々な投与方法で投与した。遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の投与を必要とした全被験者が ADVATE［抗血友病因子（遺伝子組換え）］を使用した。

出血事象の治療では、まず本剤と ADVATE を 1.3：1 の比（ADVATE よりも本剤が 30%多い）で投与した後、FVIII:C レベルに基づき本剤を単剤で又は ADVATE と併用して投与した。本剤と ADVATE の初回投与は、血漿中目標レベルとして VWF:RCo 60 IU/dL (60%) 超及び FVIII:C 40 IU/dL (40%) 超を達成することを目的として行った。

本剤が投与された 37 例中 22 例に計 193 件の出血事象治療例が報告された。人口統計学的特性及びベースライン特性を表 8 に示す。

表 8　人口統計学的特性及びベースライン特性

パラメータ	カテゴリー	本剤が投与された被験者 n = 37 n (%)	本剤で治療された出血事象被験者 n = 22 n (%)
性別	男性	17 (45.9)	10 (45.5)
	女性	20 (54.1)	12 (54.5)
年齢	中央値（歳）	37.0	28.0
人種	白人	32 (86.5)	20 (90.9)

表 8　人口統計学的特性及びベースライン特性			
パラメータ	カテゴリー	本剤が投与された被験者 n = 37 n (%)	本剤で治療された出血事象被験者 n = 22 n (%)
民族	アジア人	5 (13.5)	2 (9.1)
	ヒスパニック又はラテン系	2 (5.4)	2 (9.1)
	ヒスパニック又はラテン系以外	35 (94.6)	20 (90.9)
フォン・ヴィレブランド病　病型	1	2 (5.4)	0 (0.0)
	2A	5 (13.5)	4 (18.2)
	2B	0 (0.0)	0 (0.0)
	2M	0 (0.0)	0 (0.0)
	2N	1 (2.7)	1 (4.5)
	3	29 (78.4)	17 (77.3)

主要有効性評価項目は、出血事象の治療が奏効した被験者数とした。治療奏効は、試験期間中に本剤（単剤又は ADVATE との併用）が投与された各被験者におけるすべての出血事象について平均止血効果スコアが 2.5 未満の場合と定義した。止血効果は、事前に設定した 4 段階の評価尺度を用い、治験責任医師がプロスペクティブに予測した出血事象の治療に必要な投与回数と実際の投与回数を比較することにより評価した。4 段階評価尺度の各項目の定義を表 9 に示す。

表 9　4 段階評価尺度の定義		
判定	軽度及び中等度の出血事象	大出血事象
著効 (= 1)	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数以下 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数以下 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要
有効 (= 2)	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数よりも 1〜2 回多い 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数の 1.5 倍未満 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要
やや有効 (= 3)	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数よりも 3 回以上多い 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数の 1.5 倍以上 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要
無効 (= 4)	重度の管理不能の出血又は出血の程度に変化なし 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与が必要	重度の管理不能の出血又は出血の程度に変化なし 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与が必要

副次的有効性評価項目は、治験薬で治療された出血事象のうち、止血効果判定が「著効」又は「有

効」の出血事象の件数、出血事象 1 件当たりの本剤単剤又は ADVATE との併用での投与回数及び投与単位数とした。

主要有効性評価項目の評価からは、消化管出血が発現した被験者 (n = 2) 及び出血事象の管理に要する投与回数がレトロスペクティブに推定された被験者 (n = 2) が除外された。治療が奏効した被験者の割合 (n = 18) は 100% (95%信頼区間 81.5–100) であった。消化管出血及び治験責任医師が治療に必要な投与回数をレトロスペクティブに推定しなければならなかった出血事象を含めた出血事象について治療奏効率の感度分析を行ったところ（n = 22： 3 型フォン・ヴィレブランド病 17 例、2A 型フォン・ヴィレブランド病 4 例、及び 2N 型フォン・ヴィレブランド病 1 例)、いずれの場合でも治療奏効率は 100%であり、主要解析の結果が確認された。

本剤単剤又は ADVATE との併用で治療されたすべての出血事象について、止血効果は著効 (96.9%) 又は有効 (3.1%) と判定された。出血事象の止血効果に重症度による差は認められなかった。

出血の重症度及び治療に要した投与回数別の止血効果の要約を表 10 に示す。

表 10　出血事象の重症度別投与回数 [a]

出血 1 件当たりの投与回数	**出血事象の重症度**				
	軽度 n (%) n = 122	**中等度 n (%) n = 61**	**大出血／重度 n (%) n = 7**	**不明 n (%) n = 2**	**全体 n (%) n = 192**
1	113 (92.6%)	41 (67.2%)	1 (14.3%)	2 (100%)	157 (81.8%)
2	8 (6.6%)	13 (21.3%)	4 (57.1%)	0 (0.0)	25 (13.0%)
3	1 (0.8%)	6 (9.8%)	2 (28.6%)	0 (0.0)	9 (4.7%)
4	0 (0.0)	1 (1.6%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5%)
中央値	1	1	2	1	1
範囲	1〜3	1〜4	1〜3	1〜1	1〜4

[a] 被験者 1 例は出血事象 1 件において 3 回目の投与時に血漿由来 VWF が投与されたため、表 10 から除外した。

出血事象 1 件当たりの本剤（単剤又は ADVATE との併用）の累積投与量中央値は 48.2 IU/kg (90% 信頼区間 43.9–50.2) であった。出血の重症度別では、出血事象 1 件当たりの治療に要した累積投与量中央値は、軽度の出血事象 (n = 122) で 43.3 IU/kg（範囲 25.2〜158.2)、中等度の出血事象 (n = 61) で 52.7 IU/kg（範囲 23.8〜184.9)、大出血事象 (n = 7) で 100 IU/kg（範囲 57.5〜135）であった。

表 11 に部位別の出血事象 1 件当たりの投与回数及び止血効果評価を示す。

表 11　出血部位別の止血効果		
部位別の出血事象 (n)	**投与回数中央値（範囲）**	**評価 (%)**
関節 (n = 59)	1 (1～3) 回	著効 (96.6%)
		有効 (3.4%)
消化管 (n = 6)	1 (1～2) 回	著効 (83.3%)
		有効 (16.7%)
粘膜：女性生殖系 (n = 32)	1 (1～2) 回	著効 (96.9%)
		有効 (3.1%)
粘膜：上咽頭 (n = 42)	1 (1～2) 回	著効 (97.6%)
		有効 (2.4%)
粘膜：口及び口腔 (n = 26)	1 (1～4) 回	著効 (100%)
		有効 (0%)

<u>周術期の止血管理</u>

待機手術時に本剤を単剤で又はADVATEと併用して投与したときの有効性及び安全性の評価を目的として実施したプロスペクティブ非盲検多施設共同試験で本剤の止血効果を評価した。本試験は重度のフォン・ヴィレブランド病と診断された成人（18 歳以上）を対象とし、被験者は術後 14 日間観察を行った。

フォン・ヴィレブランド病を有する被験者 15 例が本試験を完了した。被験者の 93%は 65 歳未満（範囲 20～70 歳）であり、女性が 53.3%を占め、被験者の 53% (8/15) は 3 型フォン・ヴィレブランド病患者であった。15 例中 10 例は大手術、5 例は小手術を受けた。

大手術として整形外科手術（股関節全置換術、膝関節全置換術、人工膝関節手術、人工足関節手術、前十字靭帯手術、及び半月板切除術）の他、腹腔鏡下胆嚢摘出術、腹腔鏡下嚢胞摘出術、複雑抜歯などが行われた。小手術／処置としては鼻咽頭鏡検査、抜歯、結腸内視鏡検査、及び放射性同位体滑膜切除術などが行われた。

すべての被験者において、血液凝固第 VIII 因子を目標レベルに上昇させるため、手術の 12～24 時間前に本剤 40～60 IU/kg が投与された。手術前 3 時間以内に FVIII:C レベルを測定し、小手術の場合は 30 IU/dL、大手術の場合は 60 IU/dL の目標レベルが達成されていることを確認した。手術前 1 時間以内に本剤を投与した。ADVATE（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）は、手術前 3 時間以内に測定した FVIII:C レベルに基づき投与した。VWF 及び血液凝固第 VIII 因子補正回収率を用いて初回投与量及び 2 回目以降の投与量を判断した。

大手術を受けた 10 例中 6 例に、治験実施計画書で規定された負荷投与が行われた。なお、治験実施計画書で規定された負荷投与は、手術 12～24 時間前投与に先立って測定された VWF:RCo レベ

ルに基づくものであったが、大手術を受けた 10 例中 4 例及び小手術を受けた 5 例中 4 例では、手術 12～24 時間前投与後から負荷投与前までに測定された VWF:RCo に基づいて負荷投与が行われた。治験実施計画書の規定のとおり手術 12～24 時間前投与に先立って測定された VWF:RCo レベルに基づく負荷投与とは異なり、これら 8 例の負荷投与の投与量は術前投与後に測定された VWF:RCo レベルに基づいて判断されたため、治験実施計画書で規定された負荷投与よりも低用量であった。この 2 群の安全性及び有効性に差は認められなかった。

主要評価項目は、本剤の周術期最終投与と試験終了来院のいずれか早い方から 24 時間後に評価した全般的な止血効果とし、表 12 に示すとおり、予測失血量に対する実際の失血量、輸血の有無、及び術後の出血／毛細血管性出血に基づく 4 段階の順序評価尺度（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」）を用いて判定した。判定が著効又は有効の場合に治療が奏効したとみなした。

表 12　主要有効性評価	
判定	**治験薬の周術期最終投与又は Day 14 の試験終了来院（いずれか早い方）から 24 時間後の全般的な止血効果判定**
著効 (1)	rVWF を単剤で又は ADVATE と併用して投与したときの術中及び術後止血効果は、止血作用が正常な被験者が同種類の手術を受けたときに予測される止血と同程度以上。
有効 (2)	rVWF を単剤で又は ADVATE と併用して投与したときの術中及び術後止血効果は、止血作用が正常な被験者が同種類の手術を受けたときに予測される止血と同程度。
やや有効 (3)	rVWF を単剤で又は ADVATE と併用して投与したときの術中及び術後止血効果は、実施された手術の種類に対し明らかに不十分であったが、rVWF 濃縮製剤投与の変更は不要。
無効 (4)	適切な投与を行ったにもかかわらず治療効果が不十分であったために、管理不能な出血が発現し、rVWF 濃縮製剤投与の変更が必要。

大手術及び小手術における全般的な止血効果は 100% (15/15)、90%信頼区間は 81.9%–100%であった。60%の手術で著効、40%で有効と判定された。

副次的評価項目として術中の止血効果が評価された。大手術及び小手術の術中止血効果は 100%、90%信頼区間は 81.9%–100%であった。73.3%の手術で著効、26.7%で有効と判定された。

表 13 に小手術及び大手術における止血効果の詳細を示す。

表 13　全般的な止血効果				
手術の種類	**著効 9/15 (60%)**	**有効 6/15 (40%)**	**やや有効 0/15 (0.0%)**	**計 N = 15**
小手術	4	1	0	5
大手術	5	5	0	10

被験者の投与量は手術前に測定した補正回収率に基づいて個別に判断した。手術 12～24 時間前投与の平均総投与量は 50.9 IU/kg（中央値 55.0 IU/kg、範囲 36.1～59.9 IU/kg）であった。

負荷投与（手術 1 時間前投与）1 回当たりの平均総投与量は 38.6 IU/kg（中央値 35.8 IU/kg、範囲 8.0～82.7 IU/kg）であった。平均負荷投与量は大手術で 42.8 IU/kg（中央値 37.6 IU/kg、範囲 15.7～82.7 IU/kg）であったのに対し、小手術では 30.2 IU/kg（中央値 34.2 IU/kg、範囲 8.0～46.4 IU/kg）であった。

本剤（単剤又は ADVATE との併用）が投与された被験者において、手術後最初の 7 日間に行われた術後投与の総投与量の中央値は 114.2 IU/kg（範囲 23.8～318.9 IU/kg）(n = 13)、次の 7 日間では 76.2 IU/kg（範囲 23.8～214.4 IU/kg）であった (n = 8)。

15 参考文献

1 Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U, Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis 2014, 25:206-216.

2 Turecek PL, Mitterer A, Matthiessen HP, Gritsch H, Varadi K, Siekmann J, Schnecker K, Plaimauer B, Kaliwoda M, Purtscher M, Woehrer W, Mundt W, Muchitsch EM, Suiter T, Ewenstein BM, Ehrlich HJ, Schwarz HP, Development of a plasma- and albumin-free recombinant von Willebrand factor. Haemastaseologie 2009; 29 (Suppl 1):32-38.

16 包装／貯法及び取扱い

包装

本剤は、注射用水 (sWFI)、Mix2Vial 溶解器具 1 個、医師向け添付文書 1 部、及び患者向け添付文書 1 部とともに包装されている。

本剤は単回使用バイアル入りで、含量は以下のとおりである。

カラーコード	VWF:RCo 力価範囲	外箱 NDC	sWFI 容量
緑	1 バイアル当たり 450～850 IU	0944-7551-02	5 mL
暗赤色	1 バイアル当たり 900～1700 IU	0944-7553-02	10 mL

実際の VWF 活性（国際単位）は各バイアルのラベル及び外箱に印刷されている。

構成品に天然ゴムラテックスは使用されていない。

貯法及び取扱い

- 2°C～8°C (36°F～46°F) で冷蔵保存又は 30°C (86°F) 以下の室温で保存すること。
- 凍結を避けること。
- 外箱に入れた状態で保存し、過度の光を当てないようにすること。
- 本剤バイアルのラベル又は外箱に印刷されている使用期限内に使用すること。
- 溶解後は直ちに又は 3 時間以内に使用すること。
- 溶解後 3 時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

17　患者カウンセリング情報

以下の事項を患者に指導すること。

- FDA 既承認の患者向け添付文書（患者向け情報及び取扱説明書）を読むこと。
- アナフィラキシーショック、全身性蕁麻疹、血管浮腫、胸部絞扼感、低血圧、ショック、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚、そう痒症、落ち着きのなさ、喘鳴、急性呼吸窮迫などの過敏症反応の初期徴候があらわれた場合は本剤の使用を中止し、直ちに蘇生処置による緊急治療を受けること。
- VWF 療法により臨床効果が得られない場合は、インヒビターが発生している可能性があるため、主治医又は医療機関に連絡し、追加治療及び／又は評価を受けること。
- 旅行をする場合は事前に主治医又は医療関係者に相談し、実施中の治療レジメンに基づき十分な量の本剤を携行すること。

BAXALTA®及び VONVENDI®は、Shire plc が完全所有する間接子会社である Baxalta Incorporated の登録商標である。

Mix2Vial®は Medimop Medical Projects Ltd.の登録商標である。

特許取得：www.shire.com/legal-notice/product-patents 参照。

Baxalta US Inc
Lexington, MA 02421
U.S. License No: 2020

印刷国：米国

発行：2019 年 2 月
S45971

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection.
VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial of powder contains nominally 650 International Units (IU) vonicog alfa.
After reconstitution with the 5 mL solvent provided, VEYVONDI contains approximately 130 IU/mL vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial of powder contains nominally 1300 International Units (IU) vonicog alfa.
After reconstitution with the 10 mL solvent provided, VEYVONDI contains approximately 130 IU/mL vonicog alfa
The specific activity of VEYVONDI is approximately 110 IU VWF:RCo/mg protein.
The potency of VWF (IU) is measured using the European Pharmacopeia ristocetin cofactor activity assay (VWF: RCo). The ristocetin cofactor activity of recombinant human von Willebrand factor was determined against the International Standard for von Willebrand factor concentrate (WHO).

Vonicog alfa is a purified recombinant human von Willebrand factor (rVWF). It is manufactured by recombinant DNA (rDNA) technology in the Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line without the addition of any exogenous human-or animal-derived protein in the cell culture process, purification or final formulation.

The product contains only trace amounts of human recombinant coagulation factor VIII (≤ 0.01 IU FVIII / IU VWF: RCo) as determined using the European Pharmacopoeia chromogenic assay for factor VIII (FVIII).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is a white to off-white lyophilized powder
The solvent is a clear and colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

VEYVONDI is indicated in adults (age 18 and older) with von Willebrand Disease (VWD), when desmopressin (DDAVP) treatment alone is ineffective or not indicated for the
- Treatment of haemorrhage and surgical bleeding
- Prevention of surgical bleeding.

VEYVONDI should not be used in the treatment of Haemophilia A.

4.2 Posology and method of administration

Treatment of von Willebrand disease (VWD) should be supervised by a physician experienced in the treatment of haemostatic disorders.

Posology
Dosage and frequency of administration must be individualized according to clinical judgement and based on the patient´s weight, type and severity of the bleeding episodes/surgical intervention and based on monitoring of appropriate clinical and laboratory measures. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients.

Generally, 1 IU/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) raises the plasma VWF:RCo by 0.02 IU/mL (2%).

Haemostasis cannot be ensured until Factor VIII coagulant activity (FVIII:C) is at least 0.4 IU/mL (≥ 40% of normal activity). Depending on the patient's baseline FVIII:C levels, a single infusion of rVWF will, in a majority of patients, lead to an increase above 40% in endogenous FVIII:C activity within 6 hours and will result in sustaining this level up to 72 hours post infusion. The dose and duration of the treatment depend on the clinical status of the patient, the type and severity of the bleeding, and both VWF:RCo and FVIII:C levels. If the patient's baseline plasma FVIII:C level is < 40% or is unknown and in all situations where a rapid correction of haemostasis should be achieved, such as treatment of an acute haemorrhage, severe trauma or emergency surgery, it is necessary to administer a recombinant factor VIII product with the first infusion of VEYVONDI, in order to achieve a haemostatic plasma level of FVIII:C.

However, if an immediate rise in FVIII:C is not necessary, or if the baseline FVIII:C level is sufficient to ensure haemostasis, the physician may decide to omit the co-administration of rFVIII at the first infusion with VEYVONDI.

In case of major bleeding events or major surgeries requiring repeated, frequent infusions, monitoring of FVIII:C levels is recommended, to decide if rFVIII is required for subsequent infusions to avoid excessive rise of FVIII:C.

Treatment of bleeding episodes (On demand treatment)

Start of treatment
The first dose of VEYVONDI should be 40 to 80 IU/kg body weight. Replacement levels of VWF:RCo > 0.6 IU/mL (60%) and FVIII:C > 0.4 IU/mL (40%) should be achieved. Dosing guidelines for treatment of minor and major haemorrhages are provided in Table 1.

VEYVONDI should be administered with recombinant factor VIII if the FVIII:C levels are < 40%, or are unknown, to control bleeding. The rFVIII dose should be calculated according to the difference between the patient's baseline plasma FVIII:C level, and the desired peak FVIII:C level to achieve an appropriate plasma FVIII:C level based on the approximate mean recovery of 0.02 (IU/mL)/(IU/kg). The complete dose of VEYVONDI should be administered followed by rFVIII within 10 minutes.

Calculating dose:
VEYVONDI dose [IU] = dose [IU/kg] x weight [kg]

Subsequent infusions:
A subsequent dose of 40 IU to 60 IU/kg of VEYVONDI should be infused every 8 to 24 hours as per the dosing ranges in Table 1, or as long as clinically appropriate. In major bleeding episodes, maintain trough levels of VWF:RCo greater than 50% for as long as deemed necessary.

Based on experience from clinical studies, once VWF has been replaced, endogenous FVIII levels will remain normal or near normal as long as VEYVONDI is continued to be administered.

Table 1
Dosing recommendations for the treatment of minor and major haemorrhages

Haemorrhage	Initial dose [a] (IU VWF:RCo/kg body weight)	Subsequent dose
Minor (e.g. epistaxis, oral bleeding, menorrhagia)	40 to 50 IU/kg	40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours (or as long as deemed clinically necessary)
Major [b] (e.g. severe or refractory epistaxis, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, central nervous system trauma, haemarthrosis, or traumatic haemorrhage)	50 to 80 IU/kg	40 to 60 IU/kg every 8 to 24 hours for approximately 2-3 days (or as long as deemed clinically necessary)

[a]If rFVIII is administered, see rFVIII package insert for reconstitution and administration instructions.
[b]A bleed could be considered major if red blood cell transfusion is either required or potentially indicated or if bleeding occurs in a critical anatomical site (e.g., intracranial or gastrointestinal haemorrhage).

Prevention of bleeding/haemorrhage and treatment in case of elective surgery

Prior to Surgery:
In patients with inadequate levels of FVIII, a dose of 40-60 IU/kg VEYVONDI should be administered 12-24 hours prior to initiating elective surgery (pre-operative dose), to ensure pre-operative endogenous FVIII levels of at least 0.4 IU/mL for minor and at least 0.8 IU/mL for major surgery.

For prevention of excessive bleeding in case of elective surgery, within 3 hours prior to initiation of any surgical procedure, the FVIII:C levels should be assessed. If the FVIII:C levels are at the recommended target level of:
- at least 0.4 IU/mL for minor and oral surgery and
- at least 0.8 IU/mL for major surgery,

a dose of VEYVONDI alone should be administered within 1 hour prior to the procedure.

If the FVIII:C levels are not at the recommended target levels, rFVIII should be administered in addition to vonicog alfa to raise VWF:RCo and FVIII:C, within 1 hour prior to the procedure. Please refer to **Table 2** for FVIII:C recommended target levels. The dose depends on VWF and FVIII levels of the patient, the type and severity of the expected bleeding.

Table 2
Recommended Target Peak Plasma Levels of VWF:RCo and FVIII:C to be Achieved Prior to Surgery for the Prevention of Excessive Bleeding During and After Surgery

Type of Surgery	VWF:RCo Target Peak	FVIII:C Target Peak Plasma	Calculation of rVWF dose (to be administered within 1 hour prior to

	Plasma Level	Level [a]	surgery) (IU VWF:RCo required)
Minor	0.50 – 0.60 IU/mL	0.40 – 0.50 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR [c]
Major	1 IU/mL	0.80 - 1 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR [c]

[a] Additional rFVIII may be required to attain the recommended FVIII:C target peak plasma levels. Dosing guidance should be done based on the IR.
[b] Δ = Target peak plasma VWF:RCo – baseline plasma VWF:RCo
[c]IR = Incremental Recovery as measured in the subject. If the IR is not available, assume an IR of 0.02 IU/mL per IU/kg.

During and After Surgery:
After the initiation of the surgical procedure, the VWF:RCo and FVIII:C plasma levels should be monitored and the intra- and post-operative substitution regimen should be individualised according to the PK results, intensity and duration of the haemostatic challenge, and the institution's standard of care. In general, the frequency of VEYVONDI dosing for post-operative substitution should range from twice a day to every 48 hours. Please refer to Table 3 for treatment recommendations for subsequent maintenance doses.

Table 3
Recommended Target Trough Plasma Levels of VWF:RCo and FVIII:C and Minimum Duration of Treatment for Subsequent Maintenance Doses for the Prevention of Excessive Bleeding ~~During and~~ After Surgery

Type of Surgery	VWF:RCo Target Trough Plasma Level		FVIII:C Target Trough Plasma Level		Minimum Duration of treatment	Frequency of dosing
	Up to 72 hours post surgery	After 72 hours post surgery	Up to 72 hours post surgery	After 72 hours post surgery		
Minor	≥ 0.30 IU/mL	-	> 0.40 IU/mL -		48 hours	Every 12-24 hrs / every other day
Major	> 0.50 IU/mL	> 0.30 IU/mL	> 0.50 IU/mL	> 0.40 IU/mL	72 hours	Every 12-24 hrs / every other day

Paediatric population

The safety and efficacy of VEYVONDI in children aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

VEYVONDI is for intravenous use. The reconstituted product should be inspected visually prior to administration.

The rate of administration should be slow enough to ensure the comfort of the patient, up to a maximum of 4 mL/min. The patient should be observed for any immediate reaction. If any reaction, such as tachycardia, occurs that might be related to the administration of the product, the rate of infusion should be reduced or stopped as required by the clinical condition of the patient. When co-administration of rVWF and rFVIII is considered necessary, they can be pre-mixed in a single syringe to achieve the appropriate dose. The contents of each vial of rVWF and rFVIII can be drawn into a single syringe by using a separate unused reconstitution device (see 6.2 for incompatibilities).

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Known allergic reaction to mouse or hamster proteins.

4.4 Special warnings and precautions for use

In actively bleeding patients it is recommended to co-administer a FVIII product with VEYVONDI as a first line treatment and depending on the FVIII activity levels (see section 4.2).

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity reactions
Hypersensitivity reactions (including anaphylaxis) may occur. Patients and/or their caregivers should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions, which may include but are not limited to tachycardia, tightness of the chest, wheezing and/or acute respiratory distress, hypotension, generalised urticaria, pruritus, rhinoconjunctivitis, angioedema, lethargy, nausea, vomiting, paresthesia, restlessness, and may progress to anaphylactic shock. In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

Patients should be closely monitored and carefully observed for any symptoms throughout the infusion period. If signs and symptoms of severe allergic reactions occur, immediately discontinue administration of VEYVONDI and provide appropriate supportive care.

Adequate medical treatment and provisions should be available for immediate use for a potential anaphylactic reaction, especially for patients with a history of allergic reactions.

VEYVONDI contains trace amounts of mouse immunoglobulin G (MuIgG) and Hamster proteins (less than or equal to 2 ng/IU VEYVONDI). Patients treated with this product may develop hypersensitivity reactions to these non-human mammalian proteins. VEYVONDI contains trace amounts of recombinant coagulation factor VIII.

Thrombosis and Embolism
There is a risk of occurrence of thrombotic events, particularly in patients with known clinical or laboratory risk factors for thrombosis including low ADAMTS13 levels. Therefore, patients at risk have to be monitored for early signs of thrombosis, and prophylaxis measures against thromboembolism should be instituted according to current recommendations and standard of care.

In patients requiring frequent doses of VEYVONDI in combination with recombinant factor VIII, plasma levels for FVIII:C activity should be monitored to avoid sustained excessive FVIII:C plasma levels, which may increase the risk of thrombotic events.
Any FVIII that would be administered along with VEYVONDI should be a pure FVIII product. A combination with a FVIII product containing VWF would pose an additional risk of thrombotic events.

Neutralizing antibodies (Inhibitors)
Patients with VWD, especially Type 3, may develop neutralising antibodies (inhibitors) to von Willebrand factor. If the expected plasma levels of (VWF:RCo) are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, an appropriate assay should be performed to determine if a von Willebrand factor inhibitor is present. In patients with high levels of anti-VWF antibodies, von Willebrand factor therapy may not be effective and other therapeutic options should be considered.

Treatment of VWD patients who have high-titer binding antibodies (due to previous treatment with pdVWF) may require a higher dose to overcome the binding antibody effect and such patients could

be managed clinically by administration of higher doses of vonicog alfa based on the PK data for each individual patient.

Excipient related considerations
This medicinal product contains 5.2 mg sodium in each 650 IU vial or 10.4 mg sodium in each 1300 IU vial. This is equivalent to 2.2% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult, assuming a body weight of 70 kg and a dose of 80 IU/kg body weight. This is to be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions of human von Willebrand factor products with other medicinal products are known.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with VEYVONDI.

Pregnancy
Experience in the treatment of pregnant or breast-feeding women is not available. VEYVONDI should be administered to pregnant woment only if clearly indicated, taking into consideration that delivery confers an increased risk of haemorrhagic events in these patients.

Breast-feeding
It is unknown whether VEYVONDI is excreted in human milk.Therefore, VEYVONDI should be administered to lactating von Willebrand factor deficient women only if clearly indicated. Healthcare professionals should balance the potential risks and only prescribe VEYVONDI if needed

Fertility
The effects of VEYVONDI on fertility have not been established.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

VEYVONDI has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
During treatment with VEYVONDI the following adverse reactions may occur:
Hypersensitivity or allergic reactions, thromboembolic events, inhibitor formation against VWF.

Tabulated list of adverse reactions
Frequency categories are defined according to the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 4
Summary of Adverse Reactions reported in Clinical Trials with VEYVONDI in von Willebrand Disease

MedDRA System Organ Class (SOC)	**Adverse Reaction by Preferred Term (PT)**	**Frequency Category by Subject**	**Number and Frequency by Subject[a] (N=80) n (%)**
Nervous system disorders	Dizziness	Common	3 (3.75)

	Vertigo	Common	2 (2.50)
	Dysgeusia	Common	1 (1.25)
	Tremor	Common	1 (1.25)
Cardiac disorders	Tachycardia	Common	1 (1.25)
Vascular disorders	Deep venous thrombosis	Common	1 (1.25)
	Hypertension	Common	1(1.25)
	Hot flush	Common	1 (1.25)
Gastrointestinal disorders	Vomiting	Common	3 (3.75)
	Nausea	Common	3 (3.75)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus generalized	Common	2 (2.50)
General disorders and administration site conditions	Chest discomfort	Common	1 (1.25)
	Infusion site paraesthesia	Common	1 (1.25)
Investigations	Electrocardiogram T wave inversion	Common	1 (1.25)
	Heart rate increased	Common	1 (1.25)

[a] **Frequency by Subject:** Total number of subjects experiencing the AE (related and unrelated) divided by total number of subjects (N) and multiplied by 100.

Description of selected adverse reactions
In clinical trials, one case of clinically asymptomatic deep vein thrombosis (DVT) was reported for a subject in the surgery study who had total hip replacement.
In addition, one post-marketing case of DVT has been reported spontaneously for an elderly patient.

Hypersensitivity
There is a possibility of developing hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, rhinoconjunctivitis, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) which may in some cases progress to anaphylaxis (including shock).

Patients with von Willebrand disease, especially Type 3, may very rarely develop neutralising antibodies (inhibitors) to von Willebrand factor. If such inhibitors occur, the condition may manifest itself as an inadequate clinical response. Such antibodies may occur in close association with hypersensitivity or anaphylactic reactions. Therefore, patients experiencing hypersensitivity or anaphylactic reactions should be tested and evaluated for the presence of an inhibitor.

In all such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.

Thrombogenicity
There is a risk of occurrence of thrombotic events, particularly in patients with known clinical or laboratory risk factors including low ADAMTS13 levels. Therefore, patients at risk have to be monitored for early signs of thrombosis, and prophylaxis measures against thromboembolism should be instituted according to current recommendations and standard of care.

Immunogenicity
The immunogenicity of VEYVONDI was assessed in clinical trials by monitoring the development of neutralizing antibodies against VWF and FVIII, as well as binding antibodies against VWF, Furin, Chinese Hamster Ovary (CHO) protein and mouse IgG. No treatment-emergent development of neutralizing antibodies against human VWF or neutralizing antibodies against human rFVIII was observed. One of the 80 subjects who received VEYVONDI peri-operatively in clinical studies developed treatment-emergent binding antibodies against VWF following a surgery for whom no adverse events or lack of haemostatic efficacy has been reported. Binding antibodies against impurities such as rFurin, CHO-protein or mouse IgG were not observed after treatment with VEYVONDI.

ADRs from Post-Marketing Experience
Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.
The most common post-marketing ADRs reported in association with rVWF/vonicog alfa treatment include “infusion-related reaction” (IRR) clinically manifested by the following symptoms: tachycardia, flushing, rash, dyspnea, and blurred vision. In the 2 spontaneous post-marketing cases reported, the symptoms resolved and the patients fully recovered in 20 minutes to 4 hours upon stopping the infusion.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No symptoms of overdose with von Willebrand factor have been reported. Thromboembolic events may occur in case of major overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihaemorrhagics: blood coagulation factor von Willebrand factor. ATC code: B02BD10

Mechanism of action
VEYVONDI is a recombinant human von Willebrand factor (rVWF). VEYVONDI behaves in the same way as endogenous von Willebrand factor.

Administration of VEYVONDI allows correction of the haemostatic abnormalities exhibited by patients who suffer from von Willebrand factor deficiency (von Willebrand's disease) at two levels:
- VEYVONDI re-establishes platelet adhesion to the vascular sub-endothelium at the site of vascular damage (as it binds both to the vascular sub-endothelium matrix (e.g. collagen) and to the platelet membrane), providing primary haemostasis as shown by the shortening of the bleeding time. This effect occurs immediately and is known to depend to a large extent on the level of polymerisation of the protein.
- VEYVONDI produces delayed correction of the associated factor VIII deficiency. Administered intravenously, VEYVONDI binds to endogenous factor VIII (which is produced normally by the patient), and by stabilising this factor, avoids its rapid degradation. Because of this, administration of VEYVONDI restores the FVIII:C level to normal as a secondary effect after the first infusion Administration of the FVIII:C rises above 40% within 6 hours and peaks within 24 hours in a majority of patients, depending on the baseline FVIII:C level.

VEYVONDI is a rVWF that contains ultra-large multimers in addition to all of the multimers found in plasma as it is not exposed to proteolysis by ADAMTS13 during the manufacturing process.

Clinical efficacy and safety
The clinical safety, efficacy and PK data were assessed in 3 completed trials, (070701, 071001 and 071101) which enrolled patients with VWD. A total of 92 unique subjects (80 unique subjects with VWD in studies 070701, 071001 and 071101 and 12 subjects with Haemophilia A in study 071104) were exposed to VEYVONDI during clinical development.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with VEYVONDI in all subsets of the paediatric population in the treatment of von Willebrand Disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of VEYVONDI were determined in three clinical studies by assessing the plasma levels of VWF:RCo, von Willebrand Factor Antigen (VWF:Ag), and von Willebrand Collagen Binding Activity (VWF:CB). In all three studies, subjects were evaluated in the non-bleeding state. Sustained increase of FVIII:C was observed by six hours after a single infusion of VEYVONDI.

Table 6 summarizes the PK of VEYVONDI after 50 IU/kg VWR:RCo (PK_{50}) or 80 IU/kg VWF:RCo (PK_{80}) infusions . The mean duration of infusion was 16.5 minutes (SD ± 3.51 minutes) for 50 IU/kg (PK_{50}) and 11.8 minutes (± 2.86 minutes) for 80 IU/kg VWF:RCo (PK_{80}).

Table 5
Pharmacokinetic Assessment of VWF:RCo [f]

Parameter	Phase 1 PK_{50} VEYVONDI with octocog alfa[g] (Study 070701) Mean (95% CI) SD	Phase 3 PK_{50} VEYVONDI (Study 071001) Mean (95% CI) SD	Phase 3 PK_{80} VEYVONDI (Study 071001) Mean (95% CI) SD	Surgery PK_{50} VEYVONDI (Study 071101) Mean (95% CI) SD
$T_{1/2}$[a]	19.3 (14.3; 24.3) 10.99	22.6 (19.5; 25.7) 5.34	19.1 (16.7; 21.5) 4.32	17.8 (12.9; 22.8) 7.34
Cl[b]	0.04 (0.03; 0.05) 0.028	0.02 (0.02; 0.03) 0.005	0.03 (0.02; 0.03) 0.009	0.03 (0.02; 0.04) 0.011
IR at C_{max}[c]	1.7 (1.4; 2.0) 0.62	1.9 (1.6; 2.1) 0.41	2.0 (1.7; 2.2) 0.39	2.0 (1.7; 2.3) 0.45
$AUC_{0\text{-}inf}$[d]	1541.4 (1295.7; 1787.2) 554.31	2105.4 (1858.6; 2352.3) 427.51	2939.0 (2533.2; 3344.8) 732.72	1834.4 (1259.0; 2409.7) 856.45
$AUC_{0\text{-}inf}$/Dose[e]	33.4 (27.2; 39.5) 13.87	42.1 (37.3; 46.9) 8.31	36.8 (31.8; 41.8) 8.97	37.5 (25.3; 49.7) 18.14

[a][hours], [b][dL/kg/hours], [c][(IU/dL)/(U VWF:RCo/kg)] [d][(h*IU/dL)] [e][(h*IU/dL)/(IU VWF:RCo/kg)]
[f][VWF:RCo assays with different sensitivity and working ranges were used: Phase 1: automated assay 0.08 – 1.50 IU/mL and sensitive manual assay 0.01 – 0.08 IU/mL; Phase 3: automated assay 0.08 – 1.50 IU/mL
[g] This trial was done using ADVATE, a recombinant factor VIII

An exploratory analysis of combined data from studies 070701 and 071001 indicated a statistically significantly (at the 5% level) longer mean residence time, a statistically significantly (at the 5% level) longer terminal half-life and statistically significantly (at the 5% level) larger AUC0-inf regarding VWF:RCo following administration with VEYVONDI (50 IU/kg VWF:RCo) and combined administration of VEYVONDI and octocog alfa (50 IU/kg VWF:RCo and 38.5 IU/kg rFVIII) than after administration of pdVWF and pdFVIII (50 IU/kg pdVWF:RCo and 38.5 IU/kg pdFVIII).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

No investigations on carcinogenicity, fertility impairment and fetal development have been conducted. In a human ex vivo placenta perfusion model, it has been demonstrated that VEYVONDI does not cross the human placenta barrier.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder
Sodium citrate
Glycine
Trehalose dihydrate
Mannitol
Polysorbate 80

Solvent
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Clinical and compatibility studies were conducted to administer vonicog alfa (human von Willebrand factor) with octocog alfa (human coagulation factor) in the same syringe. The rVWF and rFVIII can be pre-mixed in a single syringe to achieve the appropriate dose (see section 4.2 for mode of administration). This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6

6.3 Shelf life

Unopened vial
3 years.

Shelf-life after reconstitution:
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 3 hours at 25°C.
From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Powder
Do not store above 30°C.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

After reconstitution
For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection
Each pack contains:
- powder in a vial (type I glass), with a butyl rubber stopper
- 5 mL of solvent in a vial (type I glass), with a rubber stopper (chlorobutyl)
- one reconstitution device (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection
Each pack contains:
- powder in a vial (type I glass), with a butyl rubber stopper

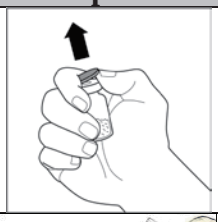
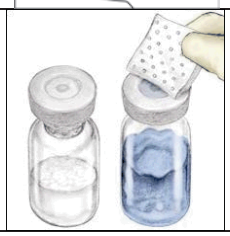
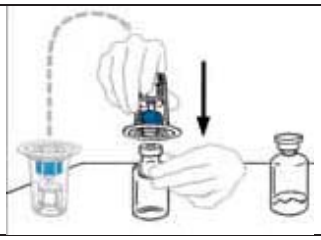
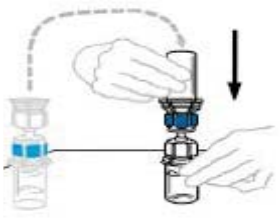
- 10 mL of solvent in a vial (type I glass), with a rubber stopper (bromobutyl)
- one reconstitution device (Mix2Vial)

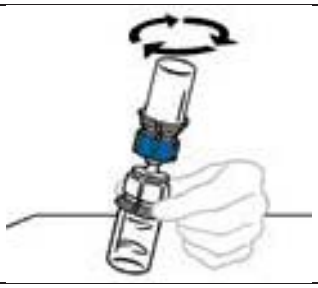
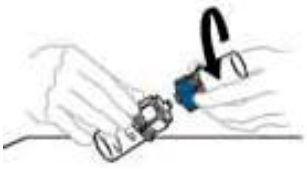
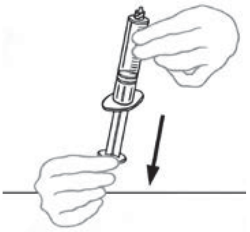
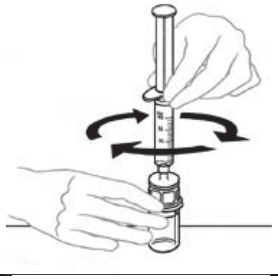
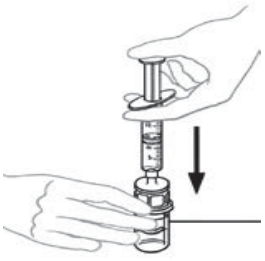
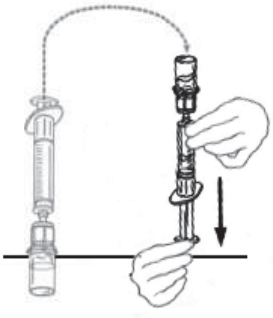
6.6 Special precautions for disposal and other handling

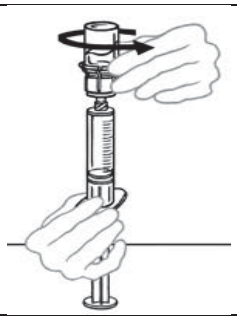
General Instructions

- Check the expiry date, and ensure that the VEYVONDI powder and water for injections (solvent) are at room temperature prior to preparation. Do not use after the expiry date stated on the labels and carton.
- Use antiseptic technique (clean and low-germ conditions) and a flat work surface during the reconstitution procedure. Wash your hands and put on clean exam gloves (the use of gloves is optional).
- Use the reconstituted product (after mixing the powder with the supplied water) as soon as possible and within three hours. You can store the reconstituted product at room temperature not to exceed 25° C for up to three hours.
- Ensure that the VEYVONDI powder vial and the sterilised water for injections (solvent) are at room temperature prior to preparation.
- Use plastic syringes with this product because proteins in the product tend to stick to the surface of glass syringes.
- Do not mix vonicog alfa with other medicinal products except for rFVIII.

Instructions for Reconstitution and application

	Steps	Image example
1	Remove the caps from the VEYVONDI powder and solvent vials to expose the center of the rubber stoppers.	
2	Disinfect each stopper with a separate sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your doctor or haemophilia treatment center) by wiping the stopper for several seconds. Allow the rubber stopper to dry. Place the vials on a flat surface.	
3	Open the Mix2Vial device package by completely peeling away the lid, without touching the inside of the package. Do not remove the Mix2Vial device from the package.	NA
4	Turn the package with the Mix2Vial device upside down and place it over the top of the solvent vial. Firmly insert the blue plastic spike of the device into the center of the solvent vial stopper by pushing straight down. Grip the package at its edge and lift it off the Mix2Vial device. Be careful not to touch the clear plastic spike. The solvent vial now has the Mix2Vial device connected to it and is ready to be connected to the VEYVONDI vial.	
5	To connect the solvent vial to the VEYVONDI vial, turn the solvent vial over and place it on top of the vial containing VEYVONDI powder. Fully insert the clear plastic spike into the VEYVONDI vial stopper by firmly pushing straight down. This should be done right away to keep the liquid free of germs. The solvent will flow into the VEYVONDI vial by vacuum. Check that all the solvent has transferred. Do not use if the vacuum has been lost and the solvent does not flow into the VEYVONDI vial.	

6	Gently and continuously swirl the connected vials or allow the reconstituted product to stand for 5 minutes then gently swirl to ensure the powder is completely dissolved. Do not shake. Shaking will adversely affect the product. Do not refrigerate after reconstitution.	
7	Disconnect the two sides of the Mix2Vial from each other by holding the clear plastic side of the Mix2Vial device attached to the VEYVONDI vial with one hand and the blue plastic side of the Mix2Vial device attached to the solvent vial with the other hand. Turn the blue plastic side counterclockwise and gently pull the two vials apart. Do not touch the end of the plastic connector attached to the VEYVONDI vial containing the dissolved product. Place the VEYVONDI vial on a flat work surface. Discard the empty solvent vial.	
8	Draw air into the empty, sterile disposable plastic syringe by pulling back on the plunger. The amount of air should equal the amount of reconstituted VEYVONDI that you will withdraw from the vial.	
9	Leaving the VEYVONDI vial (containing the reconsituted product) on your flat work surface, connect the syringe to the clear plastic connector and turning the syringe clockwise.	
10	Hold the vial with one hand and use the other hand to push all the air from the syringe into the vial.	
11	Flip connected syringe and VEYVONDI vial so the vial is on top. Be sure to keep the syringe plunger pressed in. Draw the VEYVONDI into the syringe by pulling plunger back slowly.	

12	Do not push and pull solution back and forth between syringe and vial. Doing so may harm medicine. When ready to infuse, disconnect the syringe by turning it counterclockwise. Inspect the syringe visually for particulate matter; the solution should be clear and colourless. If flakes or particles are seen, do not use the solution and notify your doctor.	
13	If you need more than one vial of VEYVONDI to make up your dose: • Leave the syringe attached to the vial until an additional vial is prepared. • Use the reconstitution steps above (2 to 8) to prepare the additional vial of VEYVONDI using a fresh Mix2Vial device for each vial.	
14	The contents of two vials may be drawn into a single syringe. **NOTE:** When pushing air into a second vial of VEYVONDI to be pooled into a syringe, orient the vial and connected syringe with the vial on top.	

Instructions for Administration

Inspect the prepared solution in the syringe for particulate matter and discoloration prior to administration (the solution should be clear, colourless and free from particles). It is not uncommon for a few flakes or particles to remain in the **product vial after reconstitution**. The filter included in the Mix2Vial device removes those particles completely. Filtration does not influence dosage calculations. **The solution in the syringe** should not be used if it is cloudy or contains flakes or particles after filtration.

1. Attach the infusion needle to a syringe containing VEYVONDI solution. For comfort, a winged (butterfly) infusion set is preferred. Point the needle up and remove any air bubbles by gently tapping the syringe with your finger and slowly and carefully pushing air out of the syringe and needle.
2. Apply a tourniquet and get the infusion site ready by wiping the skin well with a sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your doctor or haemophilia treatment center).
3. Insert the needle into the vein and remove the tourniquet. Slowly infuse VEYVONDI. Do not infuse any faster than 4 mL per minute. Disconnect the empty syringe. If your dose requires multiple syringes, attach and administer each additional syringe of VEYVONDI one at a time.
   Note:
   Do not remove butterfly needle until all syringes have been infused and do not touch the Luer port that connects to the syringe.
   If recombinant factor VIII has been prescribed, administer recombinant factor VIII within 10 minutes after infusion of VEYVONDI has been completed.
4. Take the needle out of the vein and use sterile gauze to put pressure on the infusion site for several minutes.

In case large volumes of VEYVONDI are required, it is possible to pool two vials of VEYVONDI together. The contents of each reconstituted product of VEYVONDI can be drawn in a single syringe. However, in these cases the initially reconstituted solution of VEYVONDI should not be diluted any further.

The solution should be slowly administered intravenously (see section 4.2) not exceeding 4 mL/min. Do not recap the needle. Place the needle, syringe, and empty VEYVONDI and solvent vial(s) in a hard-walled sharps container for proper disposal. Do not dispose of these supplies in ordinary household trash.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Vienna
Austria

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1298/001
EU/1/18/1298/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Baxalta Manufacturing Sarl
Route de Pierre-a-Bot 111
CH-2000 Neuchatel
SWITZERLAND

Baxter AG
Uferstrasse 15
2304 Orth an der Donau
AUSTRIA

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
AUSTRIA

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (650 IU)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection
vonicog alfa (recombinant human von Willebrand factor)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial contains 650 IU vonicog alfa, approx. 130 IU/mL after reconstitution with 5 mL water for Injections
Specific activity: approx. 110 IU VWF:RCo/mg protein

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sodium citrate, glycine, trehalose dihydrate, mannitol, polysorbate 80, and water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Contents: 1 powder vial, 1 vial with solvent (5 mL), 1 Mix2Vial device

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use, after reconstitution.
Single use only.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:

Use immediately or within 3 hours after reconstitution.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30°C.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1298/001

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

VEYVONDI 650 IU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (1300 IU)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection
vonicog alfa (recombinant human von Willebrand factor)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial contains1300 IU vonicog alfa, approx. 130 IU/mL after reconstitution with 10 mL Water for Injections
Specific activity: approx. 110 IU VWF:RCo/mg protein

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sodium citrate, glycine, trehalose dihydrate, mannitol, polysorbate 80 and water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Contents: 1 powder vial , 1 vial with solvent (10ml), 1 Mix2Vial device

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use, after reconstitution.
Single use only.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:

Use immediately or within 3 hours after reconstitution.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30°C.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1298/002

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

VEYVONDI 1300 IU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

POWDER VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

VEYVONDI 650 IU powder
vonicog alfa
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Single use only.

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

POWDER VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

VEYVONDI 1300 IU powder
vonicog alfa
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Single use only.

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SOLVENT VIAL LABEL (5mL)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Solvent for VEYVONDI
Water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 mL

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SOLVENT VIAL LABEL (10 mL)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Solvent for VEYVONDI
Water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

10 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection
VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection
vonicog alfa

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What VEYVONDI is and what it is used for
2. What you need to know before you use VEYVONDI
3. How to use VEYVONDI
4. Possible side effects
5. How to store VEYVONDI
6. Contents of the pack and other information

1. What VEYVONDI is and what it is used for

VEYVONDI contains the active substance vonicog alfa, which is a recombinant human von Willebrand factor (rVWF). It behaves in the same way as natural human von Willebrand factor (VWF) in the body. VWF is the carrier molecule for coagulation factor VIII and is involved in blood clotting making platelets stick to wounds and so helps to form a blood clot. Lack of VWF increases the tendency to bleed.

VEYVONDI is used to treat and control bleeding episodes and to prevent bleeding during surgery in adult patients (aged 18 years and older) with von Willebrand disease. It is used when treatment with another medicine, desmopressin, is not effective or cannot be given.

Von Willebrand disease is an inherited bleeding disorder caused by the lack or an insufficient amount of von Willebrand factor. In patients with the disease the blood does not clot normally leading to a prolonged bleeding time. Administration of von Willebrand factor (VWF) allows for correction of von Willebrand factor deficiency.

2. What you need to know before you use VEYVONDI

Do not use VEYVONDI:
- if you are allergic to vonicog alfa or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you are allergic to mouse or hamster proteins

If you are unsure about this, ask your doctor.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using VEYVONDI.
There is a low risk that you may experience a hypersensitivity reaction (a severe, sudden allergic reaction) to VEYVONDI. Your doctor should inform you about early signs of severe allergic reactions such as increased heart rate, rash, hives, wheals, generalised itching, swelling of lips and tongue, difficulty in breathing, wheezing, tightness in the chest, fast heartbeat, stuffy nose, red eyes,general feeling of being unwell, and dizziness. These could be early symptoms of a hypersensitivity reaction. **If any of these symptoms occur, stop the infusion immediately and contact your doctor. Severe symptoms, including difficulty in breathing and dizziness, require prompt emergency treatment.**

Patients developing inhibitors
Inhibitors (antibodies) against the VWF may occur in some patients receiving the medicine.These inhibitors, especially at high levels, could cause the treatment to stop working properly. You will be monitored carefully for the possibility of having developed these inhibitors.
- If your bleeding is not controlled with VEYVONDI, tell your doctor immediately.

If your plasma VWF or factor VIII fail to reach the expected levels with VEYVONDI based on the test results followed by your doctor, or if bleeding is not adequately controlled, it could be due to the presence of VWF or factor VIII antibodies. This will be checked by your doctor. You might need a higher dose of VEYVONDI, or a higher dose of factor VIII, or even a different medicine to control bleedings. Do not increase the total dose of VEYVONDI to control your bleeding without consulting your doctor.

If you have previously been treated with plasma-derived VWF concentrates you may have reduced response to VEYVONDI due to pre-existing antibodies. Your doctor may adjust the dose according to your laboratory results.

Thrombolism and embolism
There is a risk of occurrence of thrombotic events if you have known clinical or laboratory risk factors.Therefore your doctor will monitor you for early signs of thrombosis.
FVIII products may contain varying amounts of VWF. Therefore, any FVIII product that would be administered in combination with VEYVONDI should be a pure FVIII product.
If you previously had problems with blood clots or vessel occlusion (thromboembolic complications), tell your doctor immediately.

Children and adolescents
VEYVONDI is not approved for use in children or adolescents below 18 years.

Other medicines and VEYVONDI
Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
VEYVONDI is not likely to affect your ability to drive and use machines.

VEYVONDI contains sodium
This medicine contains 5.2 mg sodium in each 650 IU vial or 10.4 mg sodium in each 1300 IU vial. This is equivalent to 2.2% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult, assuming 70 kg body weight and 80 IU/kg body weight.

This should be taken into consideration if you are on a controlled sodium diet.

3. How to use VEYVONDI

Your treatment with VEYVONDI will be supervised by a doctor who is experienced in the care of patients with von Willebrand disease.

Your doctor will calculate your dose of VEYVONDI (in international units or IU). The dose depends on:
- body weight,
- the site of the bleeding
- intensity of the bleeding,
- your clinical condition,
- the required surgery
- the VWF activity levels in your blood after surgery
- the severity of your disease

Your doctor may test your blood to make sure that you have adequate levels of von Willebrand factor. This is particularly important if you are having major surgery.

Treatment of bleeding episodes
Your doctor will calculate the dose that is most appropriate for you, how often you should receive VEYVONDI and for how long.
For minor bleeding (e.g. nose bleed, oral bleeding, menorrhagia), each initial dose is usually 40 to 50 IU/kg and for major bleeding (severe or refractory nose bleed, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, Central nervous system trauma, haemarthrosis, or traumatic haemorrhage), each initial dose is 50 to 80 IU/kg. Subsequent doses (as clinically required) are 40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours for minor bleeds as long as deemed clinically necessary and for major bleeds 40 to 60 IU/kg for approximately 2-3 days.

If you feel that VEYVONDI is not working well enough, talk to your doctor. Your doctor will perform tests to make sure that you have adequate levels of von Willebrand factor. If you use VEYVONDI at home, your doctor will make sure that you are shown how to infuse it and how much to use.

Prevention of bleeding in case of elective surgery
For prevention of excessive bleeding your doctor will assess the FVIII:C levels within 3 hours before surgery. If your FVIII level is inadequate your doctor may give you a dose of 40-60 IU/kg VEYVONDI 12-24 hours (pre-operative dose) prior to initiating elective surgery in order to raise FVIII levels to the target level (0.4 IU/mL for minor and at least 0.8 IU/mL for major surgery). Within 1 hour prior to surgery, you will receive a dose of VEYVONDI based on the assessment 3 hours before surgery. The dose depends on VWF and FVIII levels of the patient, the type and severity of the expected bleeding.

How VEYVONDI is given
VEYVONDI is usually infused into a vein (intravenously) by your doctor or nurse. Detailed instructions for reconstitution and admnistration are given at the end of this package leaflet.

Use in children and adolescents
VEYVONDI is not approved for use in children and adolescents below 18 years.

If you use more VEYVONDI than you should
Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure. If you infuse more VEYVONDI than recommended, tell your doctor as soon as possible. There may be a risk of developing blood clots (thrombosis) in case of an accidental high dose.

If you forget to use VEYVONDI
- Do not infuse a double dose to make up for a forgotten dose.
- Proceed with the next infusion as scheduled and continue as advised by your doctor.

If you stop using VEYVONDI
Do not stop using VEYVONDI without consulting your doctor.
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine may cause side effects, although not everybody gets them.

You can have an allergic reaction to VEYVONDI.

You must **stop the infusion** and **contact your doctor immediately** if you have any of the following early symptoms of severe allergic reactions:
- rash or hives, itching all over the body,
- tightness of the throat, chest pain or chest tightness,
- difficulty breathing, light headedness, fast heartbeat,
- dizziness, nausea or fainting.

Side effects that have been reported with VEYVONDI that can occur commonly (up to 1 in 10 patients) are: nausea, vomiting, tingling or burning at infusion site, chest discomfort, dizziness, vertigo, blood clots, hot flushes, itching, high blood pressure, muscle twitching, unusual taste, and increased heart rate.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store VEYVONDI

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not store above 30°C.
- Do not freeze.
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- Do not refrigerate the solution after preparation.
- Use the reconstituted product within 3 hours to avoid the risk of microbial contamination because the product does not contain preservatives.
- This medicine is for single use only. Discard any unused solution appropriately.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What VEYVONDI contains
The active substance is vonicog alfa (recombinant human von Willebrand factor).
VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial of powder contains nominally 650 International Units (IU) vonicog alfa.
After reconstitution with the 5 mL solvent provided, VEYVONDI contains approximately 130 IU/mL vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial of powder contains nominally 1300 International Units (IU) vonicog alfa.
After reconstitution with the 10 mL solvent provided, VEYVONDI contains approximately 130 IU/mL vonicog alfa.

The other ingredients are:
Sodium citrate, glycine, trehalose dihydrate, mannitol, polysorbate 80 and water for injections.
See section 2 “VEYVONDI contains sodium”.

What VEYVONDI looks like and contents of the pack
VEYVONDI is a white to off-white powder. After reconstitution, when drawn into the syringe, the solution is clear, colourless in appearance and free from flakes or other foreign particles.

Each pack of VEYVONDI 650 IU contains:
- powder in a glass vial with a rubber stopper
- 5 mL of solvent in a glass vial with a rubber stopper
- one reconstitution device (Mix2Vial)

Each pack of VEYVONDI 1300 IU contains:
- powder in a vial (type I glass), with a butyl rubber stopper
- 10 mL of solvent in a vial (type I glass), with a rubber stopper (bromobutyl)
- one reconstitution device (Mix2Vial)

Marketing Authorisation Holder
Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Vienna
Austria
Tel: +44(0)1256 894 959
e-mail: medinfoEMEA@shire.com

Manufacturer
Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Vienna
Austria

This leaflet was last revised in {**month YYYY**}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Instructions for preparation and administration

General instructions

Check the expiry date, and ensure that the VEYVONDI powder and water for injections (solvent) are at room temperature prior to preparation. Do not use after the expiry date stated on the labels and carton.

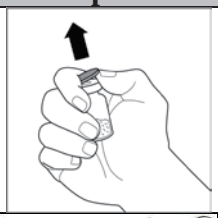
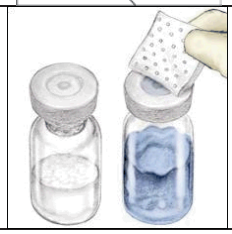
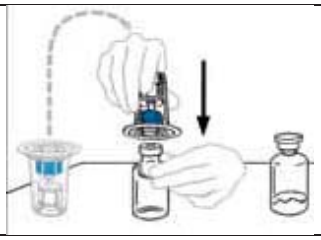
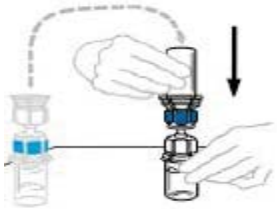
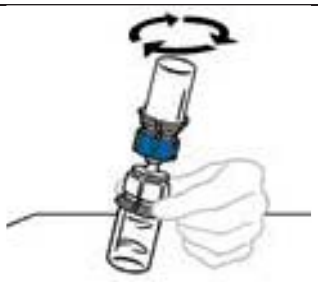
Use antiseptic technique (clean and low-germ conditions) and a flat work surface during the reconstitution procedure. Wash your hands and put on clean exam gloves (the use of gloves is optional).

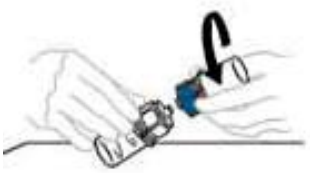
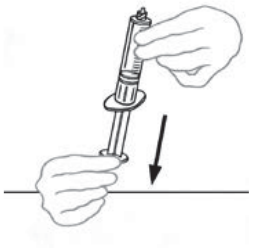
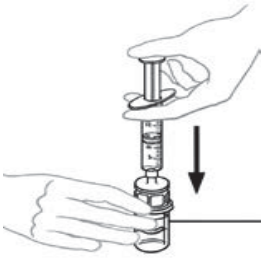
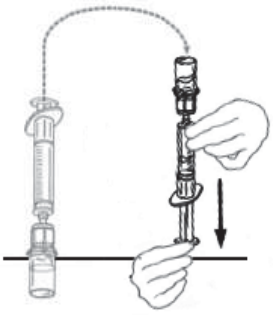
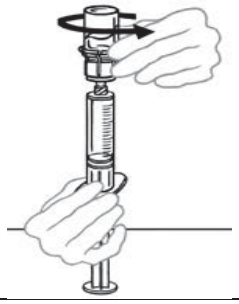
Use the reconstituted product (after mixing the powder with the supplied water) as soon as possible and within three hours. You can store the reconstituted product at room temperature not to exceed 25°C for up to three hours. Reconstituted product should not be refrigerated. Discard after three hours.

Ensure that the VEYVONDI powder vial and the Sterilised Water for Injections (solvent) are at room temperature prior to preparation.

Use plastic syringes with this product because proteins in the product tend to stick to the surface of glass syringes.
Do not mix VEYVONDI with other medicinal products except for rFVIII.

Instructions for reconstitution

	Steps	Image example
1	Remove the caps from the VEYVONDI powder and solvent vials to expose the center of the rubber stoppers.	
2	Disinfect each stopper with a separate sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your doctor or haemophilia treatment center) by wiping the stopper for several seconds. Allow the rubber stoppers to dry. Place the vials on a flat surface.	
3	Open the Mix2Vial device package by completely peeling away the lid, without touching the inside of the package. Do not remove the Mix2Vial device from the package.	NA
4	Turn the package with the Mix2Vial device upside down and place it over the top of the solvent vial. Firmly insert the blue plastic spike of the device into the center of the solvent vial stopper by pushing straight down. Grip the package at its edge and lift it off the Mix2Vial device. Be careful not to touch the clear plastic spike. The solvent vial now has the Mix2Vial device connected to it and is ready to be connected to the VEYVONDI vial.	
5	To connect the solvent vial to the VEYVONDI vial, turn the solvent vial over and place it on top of the vial containing VEYVONDI concentrate. Fully insert the clear plastic spike into the VEYVONDI vial stopper by firmly pushing straight down. This should be done right away to keep the liquid free of germs. The solvent will flow into the VEYVONDI vial by vacuum. Check that all the solvent has transferred. Do not use if vacuum has been lost and the solvent does not flow into the VEYVONDI vial.	
6	Gently and continuously swirl the connected vials or allow the reconstituted product to stand for 5 minutes then gently swirl to ensure the powder is completely dissolved. Do not shake. Shaking will adversely affect the product. Do not refrigerate after reconstitution.	

7	Disconnect the two sides of the Mix2Vial from each other by holding the clear plastic side of the Mix2Vial device attached to the VEYVONDI vial with one hand and the blue plastic side of the Mix2Vial device attached to the solvent vial with the other hand. Turn the blue plastic side counterclockwise and gently pull the two vials apart. Do not touch the end of the plastic connector attached to the VEYVONDI vial containing the dissolved product. Place the VEYVONDI vial on a flat work surface. Discard the empty solvent vial.	
8	Draw air into the empty, sterile disposable plastic syringe by pulling back on the plunger. The amount of air should equal the amount of reconstituted VEYVONDI that you will withdraw from the vial.	
9	Leaving the VEYVONDI vial (containing the dissolved product) on your flat work surface, connect the syringe to the clear plastic connector by attaching and turning the syringe clockwise.	
10	Hold the vial with one hand and use the other hand to all the air from the syringe into the vial	
11	Flip connected syringe and VEYVONDI vial so the vial is on top. Be sure to keep the syringe plunger pressed in. Draw the VEYVONDI into the syringe by pulling plunger back slowly.	
12	Do not push and pull solution back and forth between syringe and vial. Doing so may harm the medicine. When ready to infuse, disconnect the syringe by turning it counterclockwise. Inspect the syringe visually for particulate matter; the solution in the syringe should be clear. If flakes or particles are seen, do not use the solution and notify your doctor.	
13	If you need more than one vial of VEYVONDI to make up your	

	dose: • Leave the syringe attached to the vial until an additional vial is prepared. • Use the reconstitution steps above (2 to 8) to prepare the additional vial of VEYVONDI using a fresh Mix2Vial for each vial	
14	The contents of two vials may be drawn into a single syringe. **NOTE:** When pushing air into a second vial of VEYVONDI to be pooled into a syringe, position the vial and connected syringe so that the vial is on top.	

Instructions for administration

Inspect the prepared solution in the syringe for particulate matter and discoloration prior to administration (the solution should be clear, colourless and free from particles). It is not uncommon for a few flakes or particles to remain in the **product vial after reconstitution**. The filter included in the Mix2Vial device removes those particles completely. Filtration does not influence dosage calculations. **The solution in the syringe** should not be used if it is cloudy or contains flakes or particles after filtration.

1. Attach the infusion needle to a syringe containing VEYVONDI solution. For comfort, a winged (butterfly) infusion set is preferred. Point the needle up and remove any air bubbles by gently tapping the syringe with your finger and slowly and carefully pushing air out of the syringe and needle.
2. Apply a tourniquet and get the infusion site ready by wiping the skin well with a sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your doctor or haemophilia treatment center).
3. Insert the needle into the vein and remove the tourniquet. Slowly infuse VEYVONDI. Do not infuse any faster than 4 mL per minute. Disconnect the empty syringe. If your dose requires multiple syringes, attach and administer each additional syringe of VEYVONDI one at a time.
   Note:
   Do not remove butterfly needle until all syringes have been infused and do not touch the Luer port that connects to the syringe.
   If recombinant factor VIII has been prescribed, administer recombinant factor VIII within 10 minutes after infusion of VEYVONDI has been completed.
4. Take the needle out of the vein and use sterile gauze to put pressure on the infusion site for several minutes.

In case large volumes of VEYVONDI are required, it is possible to pool two vials of VEYVONDI together. The contents of each reconstituted product of VEYVONDI can be drawn in a single syringe. However, in these cases the initially reconstituted solution should not be diluted any further.
Do not recap the needle. Place the needle, syringe, and empty VEYVONDI and solvent vial(s) in a hard-walled sharps container for proper disposal. Do not dispose of these supplies in ordinary household trash.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Treatment of bleeding episodes (On-demand treatment)
Dosage and frequency must be individualized based on clinical judgment, taking into account of severity of bleeding episode, site of bleeding, patient's medical history, monitoring of appropriate clinical and laboratory measures (both VWF:RCo and FVIII:C levels).

Start of treatment
VEYVONDI should be administered with recombinant factor VIII if the FVIII:C levels are <40%, or are unknown, to control bleeding. The rFVIII dose should be calculated according to the difference between the patient's baseline plasma FVIII:C level, and the desired peak FVIII:C level to achieve an appropriate plasma FVIII:C level based on the approximate mean recovery of 0.02 (IU/mL)/(IU/kg). The complete dose of VEYVONDI should be administered followed by rFVIII within 10 minutes.

Calculating dose
VEYVONDI dose [IU] = dose [IU/kg] x weight [kg]

Subsequent infusions
Administer a subsequent dose of 40 IU to 60 IU/kg of VEYVONDI infused every 8 to 24 hours as per the dosing ranges in Table 1, as long as clinically required. In major bleeding episodes, maintain trough levels of VWF:RCo greater than 50% for as long as deemed necessary.

Table 1
Dosing recommendations for the treatment of Minor and Major Haemorrhages

Haemorrhage	**Initial Dose [a] (IU VWF:RCo/kg body weight)**	**Subsequent Dose**
Minor (e.g. epistaxis, oral bleeding, menorrhagia)	40 to 50 IU/kg	40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours (or as long as deemed clinically necessary)
Major [b] (e.g. severe or refractory epistaxis, menorrhagia, Gastrointestinal bleeding, Central nervous system trauma, haemarthrosis, or traumatic haemorrhage)	50 to 80 IU/kg	40 to 60 IU/kg every 8 to 24 hours for approximately 2-3 days (or as long as deemed clinically necessary)

[a]If rFVIII is administered, see rFVIII package insert for reconstitution and administration instructions.
[b]A bleed could be considered major if red blood cell transfusion is either required or potentially indicated or if bleeding occurs in a critical anatomical site (e.g., intracranial or gastrointestinal haemorrhage).

Prevention of bleeding/haemorrhage and treatment in case of elective surgery
Assess FVIII:C levels prior to initiation of any surgical procedure. The recommended minimum target levels are 0.4 IU/mL for minor and oral surgery and 0.8 IU/mL for major surgery.

To ensure pre-operative endogenous FVIII levels of at least 0.4 IU/mL for minor and oral and 0.8 IU/mL for major surgery, a dose of 40-60 IU/kg VEYVONDI may be administered 12-24 hours (pre-operative dose) prior to initiating elective surgery. Within 1 hour prior to surgery, patients should

receive a dose of VEYVONDI based on the assessment 3 hours before surgery. The dose depends on VWF and FVIII levels of the patient, the type and severity of the bleeding.

If the FVIII:C levels are not at the recommended target, a dose of VEYVONDI alone should be administered within 1 hour prior to the procedure. If the FVIII:C levels are not at the recommended target levels, rFVIII should be administered in addition to vonicog alfa to raise VWF:RCo and FVIII:C. Please refer to (**Table 2**) for FVIII:C recommended target levels.

Table 2
VWF:RCo and FVIII:C Target Levels
Recommended Target Peak Plasma Levels of VWF:RCo and FVIII:C be Achieved Prior to Surgery for the Prevention of Excessive Bleeding During and After Surgery

Type of Surgery	**VWF:RCo Target Peak Plasma Level**	**FVIII:C Target Peak Plasma Level** [a]	**Calculation of rVWF dose (to be administered within 1 hour prior to surgery) (IU VWF:RCo required)**
Minor	0.5-0.6 IU/mL	0.4 – 0.5 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR [c]
Major	1 IU/mL	0.80 - 1 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR [c]

[a] Additional rFVIII may be required to attain the recommended FVIII:C target peak plasma levels. Dosing guidance should be done based on the IR.
[b] Δ = Target peak plasma VWF:RCo – baseline plasma VWF:RCo
[c] IR = Incremental Recovery as measured in the subject. If the IR is not available, assume an IR of 0.02 IU/mL per IU/kg.

During and After Surgery

After the initiation of the surgical procedure, the VWF:RCo and FVIII:C plasma levels should be monitored and the intra- and post-operative substitution regimen should be individualized according to the PK results, intensity and duration of the haemostatic challenge, and the institution's standard of care. In general, the frequency of VEYVONDI dosing for post-operative substitution should range from twice a day to every 48 hours. Refer to Table 3 for treatment recommendations for subsequent maintenance doses.

Table 3
VWF:RCo and FVIII:C Target Trough Plasma Level and Minimum Duration of Treatment Recommendations for Subsequent Maintenance Doses for the Prevention of Excessive Bleeding During and After Surgery

Type of Surgery	**VWF:RCo Target Trough Plasma Level**		**FVIII:C Target Trough Plasma Level**		**Minimum Duration of treatment**	**Frequency of dosing**
	Up to 72 hours post surgery	**After 72 hours post surgery**	**Up to 72 hours post surgery**	**After 72 hours post surgery**		
Minor	≥ 0.30 IU/mL	-	> 0.40 IU/mL	-	48 hours	Every 12-24 hrs / every other day
Major	> 0.50 IU/mL	> 0.30 IU/mL	> 0.50 IU/mL	> 0.40 IU/mL	72 hours	Every 12-24 hrs / every other day

Name and batch number of the medicinal product
It is strongly recommended that every time that VEYVONDI is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

▼本医薬品はモニタリング強化の対象である。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療専門家は副作用が疑われる事象をすべて報告すること。副作用の報告方法は 4.8 項を参照すること。

1. 製品名

VEYVONDI 650 IU 注射用粉末及び溶解液
VEYVONDI 1300 IU 注射用粉末及び溶解液

2. 組成（成分及び含量）

VEYVONDI 650 IU 注射用粉末及び溶解液
各バイアル中の粉末に 650 国際単位（以下「IU」）の vonicog alfa を含有する。

本剤は、添付の溶解液 5 mL で溶解した場合、約 130 IU/mL の vonicog alfa を含有する。

VEYVONDI 1300 IU 注射用粉末及び溶解液
各粉末バイアル中に 1300 IU の vonicog alfa を含有する。
本剤は、添付の溶解液 10 mL で溶解した場合、約 130 IU/mL の vonicog alfa を含有する。
本剤の比活性は約 110 IU VWF:RCo/mg protein である。
フォン・ヴィレブランド因子（以下「VWF」）の力価 (IU) は、欧州薬局方のリストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）アッセイを用いて測定した。遺伝子組換えヒト VWF のリストセチンコファクター活性は、VWF 国際標準品［世界保健機関（以下「WHO」）］を基準として測定した。

vonicog alfa は、精製した遺伝子組換えヒト VWF（以下「rVWF」）である。vonicog alfa は組換え DNA（以下「rDNA」）技術によりチャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）細胞株を用いて、外因性のヒト又は動物由来タンパク質を細胞培養工程、精製又は最終製剤に添加することなく製造される。

本剤は、欧州薬局方の血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）に関する比色法を用いて測定した結果、ごく微量の遺伝子組換えヒト FVIII（0.01 IU FVIII/IU VWF:RCo 以下）を含有することが判明した。

全添加物の一覧は、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射用粉末及び溶解液

粉末は白色からオフホワイトの凍結乾燥粉末である。
溶解液は無色澄明の液である。

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

本剤は、デスモプレシン（以下「DDAVP」）の単剤投与が無効であるか、又は適応とならない成人（18 歳以上）フォン・ヴィレブランド病患者の以下の治療及び予防を適応とする。
– 出血事象及び周術期の出血の治療
– 周術期の出血の予防
本剤は血友病 A の治療に使用しないこと。

4.2 用法･用量

フォン・ヴィレブランド病の治療は、止血障害の治療経験がある医師の管理下で行うこと。

用量
用量及び投与頻度は、患者の体重、出血事象／外科的介入の種類及び重症度、並びに適切な臨床的観察及び臨床検査値の観察に基づく臨床的判断に従い、患者ごとに決定しなければならない。低体重又は過体重の患者では、用量を体重に基づき算出し、調節を要する場合がある。

通常、1 IU/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) で血漿中 VWF:RCo が 0.02 IU/mL (2%) 上昇する。

血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）が 0.4 IU/mL 以上（正常活性の 40%以上）でなければ確実な止血は得られない。rVWF を単回投与すると、大半の患者で 6 時間以内に、内因性 FVIII:C が患者のベースライン値に応じて 40%を超える上昇を示し、投与 72 時間後までその活性レベルが持続する。用量及び投与期間は患者の臨床状態、出血の種類及び重症度、並びに VWF:Rco レベル及び FVIII:C レベルに応じて決定する。ベースラインの血漿中 FVIII:C レベルが 40%未満又は不明である場合及び急性出血、重度外傷の治療、又は緊急手術など、止血の速やかな是正を要するあらゆる状況においては、止血効果のある血漿中 FVIII:C レベルを達成するため、本剤の初回投与時に遺伝子組換え FVIII を併用する必要がある。

しかし、FVIII:C を速やかに上昇させる必要がない場合、又はベースラインの FVIII:C レベルが確実な止血を得るために十分な数値であった場合には、医師の判断に基づき、本剤の初回投与時に遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）を併用しなくてもよい。

頻回投与を必要とする大出血事象又は大手術の場合は、FVIII:C レベルのモニタリングを行い、FVIII:C の過剰な上昇を避けるため、本剤の 2 回目投与以降に rFVIII の併用が必要かどうかを判断

することが望ましい。

出血事象の治療（on-demand 治療）

治療開始

本剤の初回投与量は、体重1 kg当たり40～80 IUとする。その後、VWF:RCoで0.6 IU/mL (60%) 超、FVIII:Cで0.4 IU/mL (40%) 超に達するまで投与すること。軽度出血及び大出血治療時の投与ガイドラインを表1に示す。

止血を管理するに際し、FVIII:Cレベルが40%未満又は不明の場合は、本剤とrFVIIIを併用投与すること。rFVIIIの投与量は、0.02 (IU/mL)/(IU/kg) の近似平均回収率に基づく、適切な血漿中FVIII:Cレベルを達成するため、目標上限FVIII:Cレベルと、ベースラインの血漿中FVIII:Cレベルとの差分に基づき算出すること。本剤の全量を投与後、10分以内にrFVIIIを投与すること。

用量算定式：

本剤投与量 [IU] = 体重1 kg当たりの投与量 [IU/kg] × 体重 [kg]

初回以降の投与：

初回以降の投与は、本剤40～60 IU/kgを表1の用量範囲に従って、8～24時間ごと又は臨床的に必要とされる期間にわたり投与する。大出血事象の場合は、必要と判断される期間にわたり、50%を超えるVWF:Rcoのトラフ値を維持すること。

臨床試験の投与経験によると、VWFの補充を行った後は、本剤の投与を継続する限り、内因性FVIIIレベルが正常又はほぼ正常に維持される。

表 1

軽度出血及び大出血の治療時の推奨用量

出血	初回投与量[a] （IU VWF:RCo/kg 体重）	初回以降の投与量
軽度出血 （鼻出血、口腔内出血、月経過多など）	40～50 IU/kg	40～50 IU/kgを8～24時間ごとに投与 （又は、臨床的に必要とされる期間）
大出血[b] （重度又は難治性の鼻出血、月経過多、消化管出血、中枢神経系の外傷、関節出血、外傷性出血など）	50～80 IU/kg	40～60 IU/kgを8～24時間ごとに約2～3日間投与 （又は、臨床的に必要とされる期間）

[a] rFVIIIを投与する場合、溶解及び投与方法はrFVIIIの添付文書を参照のこと。

[b] 赤血球輸血が必要である、若しくは適用となる可能性がある場合、又は出血の発現部位が重要な解剖学的部位

（頭蓋内又は消化管出血など）の場合に大出血とみなす。

待機手術時の出血の予防及び治療

術前：

FVIII レベルが不十分な場合は、術前の内因性 FVIII レベルが小手術では 0.4 IU/mL 以上、大手術では 0.8 IU/mL 以上となるよう、待機手術開始の 12～24 時間前に本剤 40～60 IU/kg を投与すること（術前投与）。

待機手術における過度な出血を予防するため、手術開始前 3 時間以内に FVIII:C レベルを評価すること。FVIII:C レベルが以下の推奨目標値である場合は、術前 1 時間以内に本剤を単剤投与すること。

- 小手術及び口腔外科手術：0.4 IU/mL 以上
- 大手術：0.8 IU/mL 以上

FVIII:C レベルが推奨目標値に達しない場合は、VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを上昇させるため、術前 1 時間以内に rFVIII を本剤と併用投与すること。FVIII:C の推奨目標値は、**表 2** を参照のこと。用量は、患者の VWF 及び FVIII レベル、予想される出血の種類及び重症度に応じて決定すること。

表 2
術中及び術後の過度な出血予防のために術前に達成すべき
血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標上限値

手術の種類	**血漿中 VWF:RCo の目標上限値**	**血漿中 FVIII:C の目標上限値** [a]	**rVWF 用量の算出（術前 1 時間以内に投与）（必要な IU VWF:RCo）**
小手術	0.50 – 0.60 IU/mL	0.40 – 0.50 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo × BW (kg) / IR [c]
大手術	1 IU/mL	0.80 – 1 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo × BW (kg) / IR [c]

[a] FVIII:C の推奨血漿中目標上限値を達成するために、rFVIII の追加投与が必要な場合がある。投与は補正回収率 (IR) に基づき実施する。

[b] Δ = VWF:RCo の血漿中目標上限値 – ベースラインの血漿中 VWF:RCo

[c] IR=患者の補正回収率の測定値。IR が得られない場合は、1 IU/kg あたり 0.02 IU/mL と仮定する。

術中及び術後：

手術開始後は、血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルの観察を行うこと。薬物動態（以下「PK」）成績、必要とされる止血効果とその期間、並びにその施設での標準治療に基づき、術中及び術後の補充レジメンを患者ごとに考慮すること。通常、術後補充療法における本剤の投与頻度は 1 日 2 回～48 時間ごとである。術後維持投与における推奨用量は、表 3 を参照のこと。

表 3
推奨される血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の目標トラフ値並びに
術後の過度な出血予防のための維持投与における最短投与期間

手術の種類	血漿中 VWF:RCo 目標トラフ値		血漿中 FVIII:C 目標トラフ値		最短投与期間	投与頻度
	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降		
小手術	≥ 0.30 IU/mL	-	> 0.40 IU/mL -	-	48 時間	12～24 時間ごと / 隔日
大手術	> 0.50 IU/mL	> 0.30 IU/mL	> 0.50 IU/mL	> 0.40 IU/mL	72 時間	2～24 時間ごと/ 隔日

小児

0～18 歳までの小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。本剤投与を支持するデータはない。

投与方法

本剤は静脈内投与製剤である。溶解後の溶液は投与前に目視検査すること。

投与は患者に不快感が生じない程度の低速度で行い、最高速度は 4 mL/分とする。即時型反応の有無を観察する。本剤の投与と関連する可能性がある頻脈などの反応が生じた場合は、患者の臨床状態に応じて、投与速度を下げるか、又は投与を中止すること。rVWF と rFVIII の同時使用を必要と判断する場合は、1 本のシリンジを用いて適切な用量までプレミックスできる。rVWF と rFVIII の各バイアルの内容液を別の未使用の溶解デバイスを用いて、1 本のシリンジに取ることができる（配合禁忌については 6.2 項参照）。

投与前の本剤の溶解方法については、6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに過敏症がある患者。

マウス又はハムスターのタンパク質に対するアレルギー反応の既往がある患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

活動型の出血がある患者においては、FVIII 活性レベルに応じて（4.2 項参照）、FVIII 製剤と本剤の同時使用を一次治療として実施することが望ましい。

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを高めるため、投与された製剤の名称及びロット番号を明確に記録すること。

過敏症反応

過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が生じることがある。患者及び／又は介護者に対し、過敏症反応の早期徴候として頻脈、胸部絞扼感、喘鳴及び／又は急性呼吸窮迫、低血圧、全身性蕁麻疹、そう痒症、鼻炎結膜炎、血管浮腫、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚、落ち着きのなさなどが生じ、アナフィラキシーショックに進行する可能性があることを説明すること。ショックが生じた場合は、ショックに対する標準治療を実施すること。

投与期間を通じて十分な観察を行い、症状の有無を慎重に確認する。重度のアレルギー反応の徴候及び症状が生じた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な支持療法を実施すること。

アナフィラキシー反応の可能性に備えて、特にアレルギー反応の既往歴がある患者では、十分な治療薬及び設備を直ちに使用できるように準備しておく。

本剤は、微量のマウス免疫グロブリン G（以下「MuIgG」）及びハムスタータンパク質（本剤 2 ng/IU 以下に相当）を含有する。本剤の投与により、前述の非ヒト哺乳動物タンパク質に対する過敏症反応が生じることがある。本剤は微量の rFVIII を含有する。

血栓症及び塞栓症

血栓性事象が発現するリスクがある。特に、ADAMTS13 低値を含む臨床上又は臨床検査上の血栓症のリスク因子を有することが既知である患者で発現リスクがある。したがって、リスク集団では血栓症の初期徴候の有無を観察し、最新の推奨及び標準治療に準じて、血栓塞栓症に対する予防措置を講じること。

rFVIII との併用下で本剤の頻回投与を要する患者においては、血栓性事象のリスクを高めるおそれがある、過剰な血漿中 FVIII:C レベル持続を避けるため、血漿中 FVIII:C 活性レベルを観察すること。

本剤と併用する FVIII は純粋な FVIII 製剤であること。VWF を含有する FVIII 製剤との併用投与は、新たな血栓性事象のリスクをもたらす可能性がある。

中和抗体（インヒビター）

フォン・ヴィレブランド病患者、特に 3 型フォン・ヴィレブランド病患者では VWF に対する中和抗体（インヒビター）が発生することがある。期待される血漿中 VWF:RCo レベルに達しない場合、又は適切な用量で止血を管理できない場合は、適切な検査を実施し、VWF に対するインヒ

ビターの有無を確認すること。抗 VWF 抗体が高値の患者では、VWF 療法が効果を示さないことがあるため、他の治療法を検討すること。

高力価の結合抗体［血漿由来 VWF（以下「pdVWF」）による前治療に起因する］が認められるフォン・ヴィレブランド病患者の治療には、結合抗体の影響を克服するために高用量の投与が必要となる場合がある。このような場合には、各患者の PK データに基づき高用量の vonicog alfa を投与することにより、臨床的に管理できると考えられる。

添加物に関連する考慮事項

本剤は、650 IU バイアルあたり 5.2 mg、1300 IU バイアルあたり 10.4 mg のナトリウムを含有する。これは、体重が 70 kg で、用量が体重 1kg 当たり 80 IU と仮定すると、WHO が推奨する成人のナトリウムの最大 1 日摂取量である 2 g の 2.2%に相当する。ナトリウム制限食を摂っている患者の場合は、この点を考慮する。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ヒト VWF 製剤と他の医薬品との相互作用は判明していない。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

本剤について、動物を用いた生殖試験は実施していない。

妊娠

妊婦又は授乳婦に対する投与経験はない。妊婦に対しては、出産によって出血事象のリスクが高まることを考慮した上で、明らかに必要な場合に限り、本剤を投与すること。

授乳

本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。したがって、VWF 欠乏が認められる授乳婦に対しては、明らかに必要な場合に限り、本剤を投与すること。医療専門家は潜在的リスクを比較検討し、必要な場合に限り本剤を処方すること。

受胎能

受胎能に対する本剤の影響は確立していない。

4.7　自動車運転及び機械操作能力に対する影響

本剤は、自動車運転及び機械操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8　好ましくない副作用

安全性プロファイルの概要

本剤の投与期間中、副作用として過敏症又はアレルギー反応、血栓塞栓性事象、VWF に対するインヒビター形成が生じることがある。

副作用の一覧

頻度区分は、以下の規則に従って定義する。

極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上、1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上、1/100 未満）、まれ（1/10000 以上、1/1000 未満）、極めてまれ（1/10000 未満）、不明（利用可能なデータからの推定不能）。各頻度分類においては、副作用を重篤度が高いものから示す。

表 4
フォン・ヴィレブランド病を対象とする本剤の臨床試験で認められた副作用

MedDRA 器官別大分類（以下「SOC」）	**基本語（以下「PT」）別の副作用**	**被験者別の頻度区分**	**被験者別の件数及び頻度 [a] (N = 80) n (%)**
神経系障害	浮動性めまい	高頻度	3（3.75）
	回転性めまい	高頻度	2（2.50）
	味覚異常	高頻度	1（1.25）
	振戦	高頻度	1（1.25）
心臓障害	頻脈	高頻度	1（1.25）
血管障害	深部静脈血栓症	高頻度	1（1.25）
	高血圧	高頻度	1（1.25）
	ほてり	高頻度	1（1.25）
胃腸障害	嘔吐	高頻度	3（3.75）
	悪心	高頻度	3（3.75）
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	高頻度	2（2.50）
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	高頻度	1（1.25）
	注入部位異常感覚	高頻度	1（1.25）
臨床検査	心電図 T 波逆転	高頻度	1（1.25）
	心拍数増加	高頻度	1（1.25）

[a] **被験者別の頻度：**有害事象（治験薬と関連あり及び関連なし）の総発現例数を総被験者数 (N) で除し、100 を乗じた。

特定の副作用の説明

臨床試験では、周術期試験において股関節全置換術が実施された 1 例で臨床症状を伴わない深部静脈血栓症（以下「DVT」）1 件が認められた。

さらに、市販後に、高齢患者 1 例から DVT 1 件が自発報告された。

過敏症

過敏症又はアレルギー反応（血管浮腫、注入部位灼熱感及び刺痛感、悪寒、潮紅、鼻炎結膜炎、全身性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血圧、嗜眠、悪心、落ち着きのなさ、頻脈、胸部絞扼感、ピリピリ感、嘔吐、喘鳴など）が生じる可能性があり、場合によってはアナフィラキシー（ショックを含む）に進行することがある。

フォン・ヴィレブランド病患者、特に 3 型フォン・ヴィレブランド病患者では、極めてまれではあるが、VWF に対する中和抗体（インヒビター）が発生することがある。このようなインヒビターが発生した場合は、十分な臨床的効果が得られないことがある。このような抗体の発生は過敏症又はアナフィラキシー反応と密接に関連している可能性がある。したがって、過敏症又はアナフィラキシー反応が生じた場合は、インヒビターの有無について検査及び評価を行うこと。

上述の場合には常に、血友病専門病院に連絡することが望ましい。

血栓形成性

血栓性事象が発現するリスクがある。特に、ADAMTS13 低値を含む臨床上又は臨床検査上の血栓症のリスク因子を有することが既知である患者で発現リスクがある。したがって、リスク集団では血栓症の初期徴候の有無を観察し、最新の推奨事項及び標準治療に準じて、血栓塞栓症に対する予防措置を講じること。

免疫原性

本剤の免疫原性を評価するため、臨床試験において、VWF 及び FVIII に対する中和抗体、並びに VWF、フューリン、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来タンパク質及びマウス IgG に対する結合抗体の発生の有無を観察した。治験薬投与下でヒト VWF に対する中和抗体又はヒト rFVIII に対する中和抗体の発生は認められなかった。臨床試験中、本剤を周術期に投与された 80 例中 1 例で、術後、治験薬投与下に VWF に対する結合抗体が発生したが、本例に有害事象又は止血効果の欠如は認められなかった。本剤を投与したとき、遺伝子組換えフューリン（以下「rFurin」）、CHO 由来タンパク質又はマウス IgG などの不純物に対する結合抗体は認められなかった。

市販後に報告された副作用

市販後の副作用は症例数が不確かな集団からの自発報告に基づくものであるため、その発現頻度を正確に推定したり、本剤投与との因果関係を判断することは、必ずしも可能ではない。

本剤による治療に伴い報告された副作用は「注入に伴う反応」 (IRR) であった。IRR の臨床症状は、頻脈、潮紅、発疹、呼吸困難及び霧視であった。市販後自発報告症例 2 件において、注入中止後 20 分～4 時間で症状が消失し、患者は完全に回復した。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後に認められる副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより、本剤

のリスク・ベネフィットバランスを継続的に観察できる。医療専門家は、いかなる副作用が疑われる事象も Appendix V に示す各国の報告システムを通して報告すること。

4.9 過量投与

VWF の過量投与の症状は認められていない。重大な過量投与の場合、血栓塞栓性事象が生じることがある。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：止血薬：血液凝固因子フォン・ヴィレブランド因子、ATC コード：B02BD10

作用機序

本剤は遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子（以下「rVWF」）である。本剤は内因性 VWF と同様に作用する。

本剤の投与により、VWF 欠乏（フォン・ヴィレブランド病）患者に認められる止血異常が 2 段階で是正できる。

- 本剤は、血管損傷部位の血管内皮下層への血小板粘着能を回復させ［本剤は、血管内皮下基質（コラーゲンなど）と血小板膜の両方に結合するため］、一次止血をもたらす。これを立証する所見として、出血時間が短縮する。この作用は直ちに発現し、タンパク質の重合度に大きく依存することが判明している。
- 本剤は、関連する FVIII 欠乏を是正するが、これは一次止血より遅れて生じる。静脈内投与された本剤は、内因性 FVIII（通常、患者の体内で産生される）に結合し、安定させることによって、その急速な分解を防止する。そのため、本剤投与の二次的な作用として FVIII:C レベルが正常化する。初回投与後、大半の患者で 6 時間以内に、FVIII:C レベルがベースライン値に応じて 40%を超える上昇を示し、24 時間以内にピークに達する。

本剤は製造工程において ADAMTS13 によるタンパク質分解を受けない rVWF であるため、血漿中で確認されるすべてのマルチマーに加えて超巨大マルチマーも含有する。

臨床的有効性及び安全性

フォン・ヴィレブランド病患者を対象とする終了した 3 件の試験（070701、071001、及び 071101 試験）で、臨床的安全性、有効性、及び PK データを評価した。臨床開発期間中、計 92 例［重複しない被験者数（070701、071001、及び 071101 試験ではフォン・ヴィレブランド病患者 80 例、071104 試験では血友病 A 患者 12 例）］に本剤を投与した。

欧州医薬品庁は、小児集団（全部分集団）を対象とする VEYVONDI 試験におけるフォン・ヴィ

レブランド病治療成績の提出義務の履行を延期した（小児への投与に関する情報は、4.2 項を参照のこと）。

5.2　薬物動態的特性

3 つの臨床試験で血漿中 VWF:Rco、VWF 抗原活性（以下「VWF:Ag」）、及び VWF コラーゲン結合活性（以下「VWF:CB」）レベルを評価し、本剤の PK を検討した。いずれの試験でも、被験者が出血していない状態で評価を行った。本剤単回投与の 6 時間後までに、持続的な VIII:C 上昇が認められた。

表 5 に、本剤を 50 IU/kg VWR:RCo (PK_{50}) 又は 80 IU/kg VWF:RCo (PK_{80}) で投与したときの本剤の PK を示す。平均投与時間は 50 IU/kg VWR:RCo (PK_{50}) では 16.5 分［標準偏差（以下「SD」）: ± 3.51 分］、80 IU/kg VWF:RCo (PK_{80}) では 11.8 分（± 2.86 分）であった。

表 5
VWF:RCo の薬物動態評価 [f]

パラメータ	**第 I 相 PK_{50} VEYVONDI とルリオクトコグアルファの併用試験** [g] **（070701 試験）** **平均値（95%信頼区間）SD**	**第 III 相 PK_{50} VEYVONDI 試験（071001 試験）** **平均値（95%信頼区間）SD**	**第 III 相 PK_{80} VEYVONDI 試験（071001 試験）** **平均値（95%信頼区間）SD**	**周術期 PK_{50} VEYVONDI 試験（071101 試験）** **平均値（95%信頼区間）SD**
$T_{1/2}$ [a]	19.3（14.3; 24.3） 10.99	22.6（19.5; 25.7） 5.34	19.1（16.7; 21.5） 4.32	17.8（12.9; 22.8） 7.34
Cl [b]	0.04（0.03; 0.05） 0.028	0.02（0.02; 0.03） 0.005	0.03（0.02; 0.03） 0.009	0.03（0.02; 0.04） 0.011
C_{max} 時点の IR [c]	1.7（1.4; 2.0） 0.62	1.9（1.6; 2.1） 0.41	2.0（1.7; 2.2） 0.39	2.0（1.7; 2.3） 0.45
$AUC_{0\text{-}inf}$ [d]	1541.4（1295.7; 1787.2） 554.31	2105.4（1858.6; 2352.3） 427.51	2939.0（2533.2; 3344.8） 732.72	1834.4（1259.0; 2409.7） 856.45
$AUC_{0\text{-}inf}$/回 [e]	33.4（27.2; 39.5） 13.87	42.1（37.3; 46.9） 8.31	36.8（31.8; 41.8） 8.97	37.5（25.3; 49.7） 18.14

[a] ［時間］、[b] ［dL/kg/時間］、[c] [(IU/dL)/(U VWF:RCo/kg)]、[d] [(h*IU/dL)]、[e] [(h*IU/dL)/(IU VWF:RCo/kg)]
[f] 感度及び測定範囲の異なる VWF:Rco アッセイを用いた。第 I 相：自動アッセイ 0.08～1.50 IU/mL 及び高感度手動アッセイ 0.01～0.08 IU/mL。第 III 相：自動アッセイ 0.08～1.50 IU/mL。
[g] 本試験は rFVIII である ADVATE を用いて実施した。

070701 試験と 071001 試験のデータを併合し探索的解析を実施した結果、pdVWF 及び血漿由来 FVIII（以下「pdFVIII」）（50 IU/kg pdVWF:RCo 及び 38.5 IU/kg pdFVIII）投与後と比較して、本剤 (50 IU/kg VWF:RCo) 単剤投与時及び本剤とルリオクトコグアルファ（50 IU/kg VWF:RCo 及び 38.5 IU/kg rFVIII）の併用時では、統計学的に有意（有意水準 5%）な平均滞留時間の延長、統計

学的に有意（有意水準 5%）な終末相半減期の延長及び統計学的に有意（有意水準 5%）な VWF:RCo の無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$」）の増加が認められた。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖・発生毒性に関する従来の研究に基づく非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は認められなかった。

がん原性、受胎能及び胎児への影響に関する試験は実施していない。ヒト胎盤灌流モデルを用いた ex vivo 試験で、本剤はヒト胎盤関門を通過しないことが示された。

6. 製剤的特徴

6.1 添加物一覧

粉末
クエン酸ナトリウム水和物
グリシン
トレハロース水和物
D-マンニトール
ポリソルベート 80

溶解液
注射用水

6.2 配合禁忌

vonicog alfa（ヒト rVWF）とルリオクトコグアルファ（ヒト遺伝子組換え血液凝固因子）を同じシリンジを用いて投与する臨床試験及び配合変化試験を実施した。rVWF と rFVIII は 1 本のシリンジを用いて適切な用量までプレミックスできる（投与方法は 4.2 項参照）。vonicog alfa は 6.6 項に示す医薬品を除く他の医薬品と混合しないこと。

6.3 有効期間

未開封のバイアル
3 年

溶解後の有効期間：
本剤は、使用時 25℃ で 3 時間にわたり、化学及び物理的に安定であることが立証されている。微生物学的観点から溶解後は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合は、使用までの保存時間及び保存条件は使用者の責任となるが、溶解をバリデーション済みの管理された無菌条件下で

行わない場合には、通常 2～8℃ で 24 時間を超えないこと。

6.4　保存上の特別な注意事項

粉末

30℃ を超える温度で保存しないこと。
凍結させないこと。
遮光のため、元の包装状態のまま保存すること。

溶解後

本剤の溶解後の保存条件は、6.3 項を参照のこと。

6.5　容器の性状及び内容物

VEYVONDI 650 IU 注射用粉末及び溶解液

包装形態

- 粉末入りブチルゴム栓付きバイアル（タイプ I ガラス）
- 溶解液 5 mL 入りゴム栓（クロロブチル）付きバイアル（タイプ I ガラス）
- 溶解デバイス 1 個 (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 IU 注射用粉末及び溶解液

包装形態

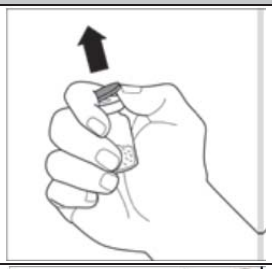
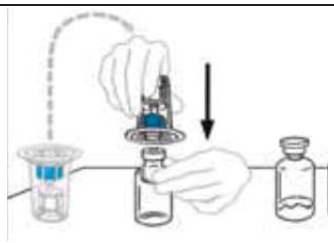
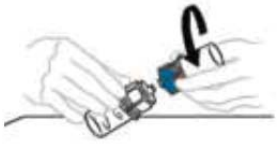
- 粉末入りブチルゴム栓付きバイアル（タイプ I ガラス）
- 溶解液 10 mL 入りゴム栓（ブロモブチル）付きバイアル（タイプ I ガラス）
- 溶解デバイス 1 個 (Mix2Vial)

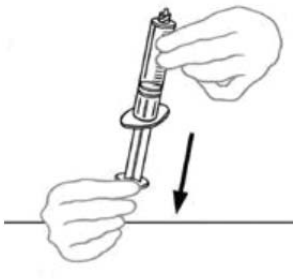
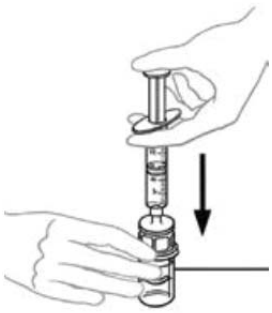
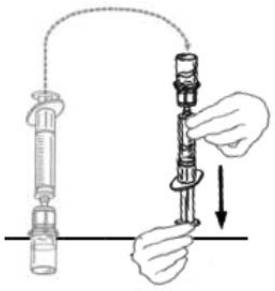
6.6　廃棄及び取扱いに関する特別な注意事項

一般的注意

- 調製前に、有効期間を確認し、薬剤粉末及び注射用水（溶解液）が室温であることを確認する。ラベル表示及び外箱に記載された有効期間を過ぎた製剤は使用しないこと。
- 溶解時は、無菌法（清潔な低細菌状態）で行い、平らな作業場所で作業を行うこと。手洗いをし、清潔な検査手袋を着用する（手袋の使用は任意）。
- 本剤は、溶解（粉末と添付の注射用水の混合）後、可能な限り速やかに、かつ 3 時間以内に使用する。溶解後の溶液は、25℃ 以下の室温で 3 時間まで保管できる。
- 調製前に薬剤粉末バイアル及び注射用滅菌水（溶解液）が室温であることを確認する。
- ガラス製シリンジを用いると、本剤のタンパク質がその表面に付着する傾向があるため、プラスチック製シリンジを使用する。
- vonicog alfa を rFVIII 以外の他の医薬品と混合しないこと。

溶解及び投与方法

	手順	操作例の画像
1	薬剤粉末バイアル及び溶解液バイアルのキャップを外し、ゴム栓の中央部を露出させる。	
2	各ゴム栓を別個の滅菌アルコール綿（又は医師若しくは血友病治療センターが勧める他の適切な滅菌溶液）で数秒間ぬぐって消毒する。ゴム栓を乾燥させる。バイアルを平らな場所に置く。	
3	Mix2Vial デバイスのパッケージの内部に触れないようにしながら、その蓋を完全に剥がして開封する。パッケージから Mix2Vial デバイスを取り出さないこと。	該当なし
4	Mix2Vial デバイスの入ったパッケージを逆さまにし、溶解液バイアルの上に置く。青色のプラスチック製穿刺部を溶解液バイアルのゴム栓の中央部にまっすぐ押し下げて、しっかり挿入する。パッケージの端をつかんで、Mix2Vial デバイスから外す。透明なプラスチック製穿刺部に触れないよう注意する。このとき、溶解液バイアルに Mix2Vial デバイスが取り付けられ、薬剤バイアルへの接続の準備が整った状態にある。	
5	溶解液バイアルを薬剤バイアルに接続するには、溶解液バイアルを逆さまにし、薬剤粉末入りバイアルの上に置く。透明なプラスチック製穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ押し下げて、完全に挿入する。この手順は、液の無菌状態を保つため、直ちに行う。溶解液が陰圧によって薬剤バイアルに流入する。すべての溶解液が移行したことを確認する。真空性が失われ、溶解液が薬剤バイアルに流入しない場合は、使用しないこと。	
6	つながった状態のバイアルをゆるやかに回転させ続けるか、又は溶解後の製剤を 5 分間静置した後、ゆるやかに回転させ、粉末が完全に溶解するようにする。バイアルを振り混ぜないこと。振り混ぜると、製剤に悪影響が生じる。溶解後は冷蔵保管しないこと。	
7	片手で薬剤バイアルに取り付けた Mix2Vial デバイスの透明プラスチック部をつかみ、もう片方の手で溶解液バイアルに取り付けた青色プラスチック部をつかんで 2 つに分解する。青色プラスチック部を反時計方向に回し、2 本のバイアルを静かに引き離す。溶解後の溶液が入った薬剤バイアルに取り付けたプラ	

	スチック製コネクタの端部に触れないこと。薬剤バイアルを平らな作業場所に置く。空の溶解液バイアルを廃棄する。	
8	空の滅菌済み使い捨てプラスチック製シリンジのプランジャーを引いて、空気を吸引する。空気の量は、バイアルから吸引する溶解後の薬剤と同量とする。	
9	薬剤バイアル(溶解後の溶液を含む)を平らな作業場所に置き、透明のプラスチック製コネクタにシリンジを取り付け、シリンジを時計方向に回す。	
10	片手でバイアルをつかみ、もう片方の手でシリンジの空気をすべてバイアルに注入する。	
11	シリンジのプランジャーを押したまま、シリンジと薬剤バイアルをつながった状態で逆さまにし、バイアルを上にする。プランジャーをゆっくり引いて、本剤をシリンジに吸引する。	
12	溶液がシリンジとバイアルの間を往復しないようにする。溶液を往復させると、薬剤に悪影響が及ぶことがある。投与の準備が整ったら、シリンジを反時計方向に回し、取り外す。シリンジの粒子の有無を目視検査する。溶液は無色澄明である。薄片又は粒子が認められた溶液は使用せず、医師に報告すること。	
13	本剤が 2 本以上必要な投与量の場合 ● 追加のバイアルを調製するまで、シリンジを最初の	

	バイアルに取り付けたままにしておく。 ● 上述の溶解手順（2～8）に従い、追加の薬剤バイアルごとに新たな Mix2Vial デバイスを用いて調製する。	
14	2 本のバイアルの内容物を 1 本のシリンジに取ってもよい。 **注 :** 2 本目の薬剤バイアルに空気を注入して内容液をシリンジに取る際、バイアルとシリンジをつながった状態で逆さまにし、バイアルを上にする。	

投与方法

シリンジ内の調製後の溶液について、投与前に粒子の有無及び変色の有無を目視検査すること（溶液は無色澄明で、粒子を含まない）。**溶解後、製剤バイアル**中に少数のタンパク性の粒子が残ることは珍しくない。これらの粒子は、Mix2Vial デバイスに添付されるフィルターによって、完全に除去される。ろ過を行っても、用量算出に影響は生じない。**シリンジ内の溶液**が混濁しているか、又はろ過後もタンパク性の粒子を含む場合には、使用しないこと。

1. 薬剤溶液を含むシリンジに注入針を取り付ける。簡便性という点では、翼状注入セットを用いることが望ましい。針を上に向け、指でシリンジを軽くたたき、ゆっくりと慎重に空気をシリンジ及び注入針から押し出して気泡を除去する。
2. 止血帯を巻き、注射部位の皮膚を滅菌アルコール綿（又は医師若しくは血友病治療センターが勧める他の適切な滅菌溶液）でよく拭いて準備する。
3. 静脈に針を挿入し、止血帯を外す。本剤をゆっくり注入する。注入速度は 4 mL/分を超えないこと。シリンジが空になったら取り外す。投与にシリンジが複数必要な場合は、本剤のシリンジを 1 本ずつ取り付け、投与する。

   注 :

   すべてのシリンジの注入が終了するまで翼状針を外さないこと。シリンジを取り付けるルアーポートに触れないこと。

   rFVIII が処方されている場合は、本剤の投与が終了した後 10 分以内に投与する。
4. 針を静脈から抜去し、滅菌ガーゼで注入部位を数分間押さえる。

大量に本剤の投与が必要な場合は、2 本の薬剤バイアルを合わせることができる。溶解後の各 VEYVONDI 製剤の内容液を 1 本のシリンジに取ることができる。ただし、この場合、最初に溶解した本剤溶液を更に希釈しないこと。

溶液は、4 mL/分を超えない速度でゆっくりと静脈内投与する（4.2 項参照）。投与後は針に再びキャップをしない。針、シリンジ、空になった薬剤及び溶解液のバイアルを硬質材料製の廃棄用容器に入れ、適切に廃棄する。前述の資材を通常の家庭ごみとして廃棄しないこと。

未使用の医薬品又は廃棄物は各国の指示に従って廃棄する。

7. 市販承認取得者

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Vienna
Austria

8. 市販承認番号

EU/1/18/1298/001
EU/1/18/1298/002

9. 初回承認取得日／承認更新日

10. 本文書の改訂日

本製品に関する詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu.で公開している。

Company Core Data Sheet (CCDS)

[redacted]

Recombinant von Willebrand Factor (rVWF), vonicog alfa

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

2～24ページは非公表のため省略

各製品の最新の添付文書を参照すること

目次

1. 同種同効品一覧表.....2

1. 同種同効品一覧表

現在、日本で利用可能なフォン・ヴィレブランド病の治療薬として、血漿分画製剤及び第 VIII 因子放出型　血友病 A・フォン・ヴィレブランド病用剤を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1. 同種同効品一覧表

販売名	ボンベンディ®静注用 1300	コンファクト®F 注射用 250/500/1000	コンコエイト®-HT	デスモプレシン注 4 協和
一般的名称	ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子	デスモプレシン酢酸塩水和物
会社名	シャイアー・ジャパン株式会社	KM バイオロジクス株式会社	一般社団法人日本血液製剤機構	協和キリン株式会社
効能又は効果	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血傾向を抑制する。 フォンビルブランド病患者に対し、血漿中のフォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。	1. 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。 2. von Willebrand 病患者に対し、血漿中の von Willebrand 因子を補い、その出血傾向を抑制する。	下記疾患の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理 軽症・中等症血友病 A（第 VIII 因子凝固活性が 2%以上の患者） Type I・Type IIA の von Willebrand 病
添付文書作成年月	－	2019 年 8 月	2016 年 5 月	2019 年 7 月

※※2019年８月改訂(第17版)
※2018年10月改訂

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤

特定生物由来製品、処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により使用すること

コンファクト®F注射用250
コンファクト®F注射用500 献血
コンファクト®F注射用1000

特定生物由来製品、処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により使用すること

特定生物由来製品、処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により使用すること

生物学的製剤基準　乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

Confact®F

	250単位製剤	500単位製剤	1000単位製剤
承認番号	22100AMX00901	22100AMX00902	22100AMX00903
薬価収載	2009年９月		
販売開始	1985年８月		
効能追加	1993年８月		

貯　　法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：国家検定合格の日から２年
（最終有効年月日は容器及び外箱に表示）

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)で溶解したとき、１バイアル中の組成は下記のとおりである。

成分		250単位製剤	500単位製剤	1000単位製剤
有効成分	血液凝固第Ⅷ因子 血液凝固第Ⅷ因子（ＦⅧ：Ｃ）として	250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位
	フォンビルブランド因子(RCof)として	400単位	800単位	1600単位
添加物	人血清アルブミン	200mg	400mg	800mg
	グリシン	150mg	300mg	600mg
	塩化ナトリウム	35mg	70mg	140mg
	クエン酸ナトリウム水和物	29.4mg	58.8mg	117.6mg
	L-ヒスチジン	50mg	100mg	200mg
	マクロゴール4000	3.5mg	7.0mg	14.0mg
	ポリソルベート80	1mg	2mg	4mg
添付溶剤	日本薬局方注射用水	10mL	20mL	40mL

本剤の有効成分である血液凝固第Ⅷ因子及び添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血液(採血国：日本、採血方法：献血)を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解したとき、１mL中に血液凝固第Ⅷ因子25国際単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となる。

pH	6.5～8.0
浸透圧比	約１～２(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。
フォンビルブランド病患者に対し、血漿中のフォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。

【用法・用量】

本剤250国際単位あたり添付の溶剤(日局注射用水)10mLで溶解し、緩徐に静脈内に注射又は点滴注入する。
なお、１分間に５mLをこえる注射速度は避けること。
血友病Ａに用いる場合は、通常１回に血液凝固第Ⅷ因子活性(ＦⅧ：Ｃ)で250～2,000国際単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。
フォンビルブランド病に用いる場合は、通常１回にリストセチンコファクター活性(RCof)で500～4,000単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、１分間に５mLをこえない速度でゆっくり注入すること。

【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) IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
(2) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
(3) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

[患者への説明]
本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者又はその家族等に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

※(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、

当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるイオン交換処理ならびにウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

1)血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

2)肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

3)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2)**アナフィラキシー**を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。

(3)大量投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。

(4)患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対する**インヒビター**が発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

(5)本剤は、抗Ａ抗Ｂ血液型抗体を有する。したがって血液型がＯ型でない患者に大量投与したとき、まれに**溶血性貧血**を起こすことがある。

(6)本剤にはフィブリノゲンが含まれているので、投与により血中のフィブリノゲン濃度が過度に上昇するおそれがある。

3. 副作用

血友病Ａ患者及びフォンビルブランド病患者を対象とした臨床試験において報告された副作用は次のとおりである[1)2)]。

病　　型	症例数	投与回数	副作用例　数	副作用回　数	副作用発現率(%)
血友病Ａ	72	1413	3	5	5/1413(0.35)
フォンビルブランド病	22	99	0	0	0/99(0)
合　　計	94	1512	3	5	5/1512(0.33)

副作用の種類は、発疹、蕁麻疹、悪心等であり、いずれも一過性で自然に消失している。

また、血友病Ａ患者では１～17ヵ月、フォンビルブランド病患者では３ヵ月(過去に治療歴のない患者１症例では５ヵ月)の観察期間中、凝固・線溶系検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血清学的検査及び免疫機能検査に異常は認められなかった[1)2)](承認時)。

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻　　度　　不　　明
過　敏　症注)	発熱、蕁麻疹、顔面潮紅等
消　化　器	悪心、嘔吐、腹痛等
精神神経系	倦怠感、違和感、頭痛等
注射部位	血管痛
そ　の　他	溶血性貧血、血圧上昇、悪寒、腰痛、結膜の充血

注)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕

6. 適用上の注意

(1)調製時：

1)製剤を溶解する際は、振り子を振るように左右にゆっくりと振とうし、できるだけ泡立てないように注意すること。

2)溶解時に浮遊物が認められることがあるので、溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。

(2)投与時：

1)ろ過後に沈殿、浮遊物の認められるものは投与しないこと。また、一度溶解したものは１時間以内に使用すること。
なお、使用後の残液は再使用しないこと。

2)点滴注入する場合は、ろ過網の付いた輸液セットを用いること。

3)他の製剤と混注しないこと。

(3)家庭療法時：

1)子供の手の届かない所へ保管すること。

2)使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

【薬物動態】

血友病Ａ患者36症例及びフォンビルブランド病患者16症例を対象とした臨床試験において、本剤の生体内回収率、血中半減期は次のとおりである[1)2)]。

病　　型		症例数	パラメーター	生体内回収率(%)	血中半減期(時間)
血　友　病　Ａ		36	Ｆ Ⅷ：Ｃ	77.4	11.6
フォンビルブランド病		16	RCof	121.3	17.0
	Ⅰ　型	2		114.5	25.6
	ⅡＡ型	9		132.1	16.1
	ⅡＢ型	2		101.5	16.4
	Ⅲ　型	3		106.6	14.8

【臨床成績】
血友病Ａ患者及びフォンビルブランド病患者を対象とした長期多回投与の臨床試験において、本剤の有効率は次のとおりである[1)2)]。

病型		症例数	出血回数	投与回数	著効及び有効回数	有効率(%)
血友病Ａ		65	967	1377	904	904／967 (93.5)
フォンビルブランド病		14	63	83	62	62／63 (98.4)
	Ⅰ型	4	14	16	14	14／14 (100.0)
	ⅡＡ型	7	40	58	39	39／40 (97.5)
	ⅡＢ型	2	3	3	3	3／3 (100.0)
	Ⅲ型	1	6	6	6	6／6 (100.0)

【薬効薬理】
本剤を*in vitro*で血友病Ａ患者血漿に添加することにより、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の補正効果が確認されている[3)]。
また、本剤を*in vitro*で市販フォンビルブランド因子欠乏血漿やフォンビルブランド病患者血漿に添加することにより、リストセチンコファクター活性(RCof)が補正され、同時にマルチマーも補正されることが確認されている[4)]。

【取扱い上の注意】
[記録の保存]
本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包装】
コンファクトF注射用250：１バイアル
溶剤(日本薬局方注射用水)10mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付
コンファクトF注射用500：１バイアル
溶剤(日本薬局方注射用水)20mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付
コンファクトF注射用1000：１バイアル
溶剤(日本薬局方注射用水)40mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付

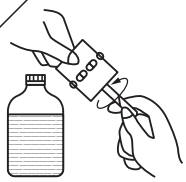
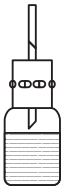
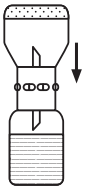
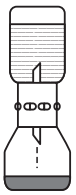
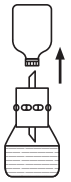
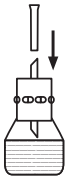
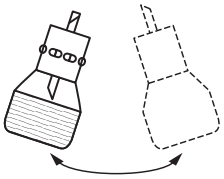
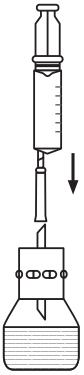
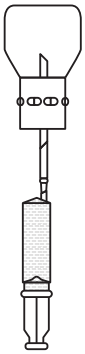
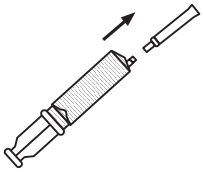
【主要文献】

1. 安部　英ほか：臨床と研究 **62**(11)3640,1985
2. 斎藤英彦ほか：基礎と臨床 **27**(2)579,1993
3. 大橋高明：社内資料
4. 頌田博之ほか：基礎と臨床 **26**(6)2461,1992

※※【文献請求先】
〈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。

一般社団法人　日本血液製剤機構　くすり相談室
〒105-6107　東京都港区浜松町2-4-1
電話 0120-853-560

【溶解方法】

1  溶解液注入針のキャップを外す。	2 まず、溶解液バイアルのゴム栓を消毒した後その中央部分に注入針を真直ぐ刺入する。 	3 次にコンファクトFバイアルのゴム栓を消毒した後、必ず中央部分に真直ぐ刺入する。 	4  上下を反対にする。	5 溶解液注入後、溶解液注入針をコンファクトFバイアル側に残したまま、空の溶解液瓶を抜き取る。 
6 キャップをはめ、振り子を振るように左右にゆっくりと振盪し、泡立てないようにして完全に溶解する。  	7 キャップを外したのち、フィルトランをシリンジにコンファクトF容量分、シリンジを引きそのまま溶解液注入針部に差し込み深く差し込む。押子を押し込む。 	8 コンファクトFバイアルを倒立させ、シリンジにコンファクトFを取り出す。 	9  シリンジからフィルトランを抜き取る。	10 P.S.Vセット又は注射針に接続し注射する。

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元
KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号

※※販売元
JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区浜松町二丁目4番1号

(301030)18L-001

日本標準商品分類番号
876343

**2016年5月改訂(第20版)D17
*2016年5月改訂

血漿分画製剤 献血

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)

コンコエイト®-HT

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

Conco-eight®-HT

承認番号	16000EZZ01106
薬価収載	1985年7月
販売開始	1985年8月
効能追加	1994年3月

貯　　法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から2年(最終有効年月日は瓶ラベル及び外箱に表示)
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は，貴重な人血液を原料として製剤化したものである．原料となった血液を採取する際には，問診，感染症関連の検査を実施するとともに，製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し，感染症に対する安全対策を講じているが，人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため，疾病の治療上の必要性を十分に検討の上，必要最小限の使用にとどめること．(「使用上の注意」の項参照)

**【組成・性状】

有効成分〔1瓶中〕	血液凝固第Ⅷ因子	
	血液凝固第Ⅷ因子(F.Ⅷ：C)として	500国際単位
	von Willebrand因子(RCof)として	1,000単位
添加物〔1瓶中〕	D-マンニトール	392mg
	人血清アルブミン	98mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
性状･剤形	白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤で，においはない．本剤を添付溶剤で溶解するとき1mL中に血液凝固第Ⅷ因子50国際単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となる．	
pH※	6.5～8.0	
浸透圧比※	約1(生理食塩液に対する比)	
添付溶剤	日局 注射用水	10mL
備考	血液凝固第Ⅷ因子は，ヒト血液に由来する．(採血国：日本，採血の区分：献血) 人血清アルブミンは，ヒト血液に由来する．(採血国：日本，採血の区分：献血)	

※本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液
本剤は，製造工程で，ブタ小腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している．

【効能・効果】

1. 血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し，血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い，その出血傾向を抑制する．
2. von Willebrand病患者に対し，血漿中のvon Willebrand因子を補い，その出血傾向を抑制する．

【用法・用量】

用法：
本剤は製剤に添付された溶解液(日局注射用水)全量で溶解し，緩徐に静脈内に注射又は点滴注入する．なお，1分間に5mLをこえる注射速度は避けること．

用量：
1. 血友病A
通常1回に血液凝固第Ⅷ因子活性(F.Ⅷ：C)で250～2,000国際単位を投与するが，年齢・症状に応じて適宜増減する．
2. von Willebrand病
通常1回にリストセチンコファクター活性(RCof)で500～4,000単位を投与するが，年齢・症状に応じて適宜増減する．

〔参考〕血友病Aに対する投与量の基準の詳細は後記3頁をご参照ください．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
輸注速度が速すぎるとチアノーゼ，動悸を起こすことがあるので，1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入すること．

【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)IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある．〕
(2)溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある．〕
(3)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，持続性の貧血を起こすことがある．〕

2．重要な基本的注意
患者への説明：本剤の使用にあたっては，疾病の治療における本剤の必要性とともに，本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが，血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを，患者に対して説明し，理解を得るよう努めること．
*(1)本剤の原材料となる献血者の血液については，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HIV-1抗体，抗HIV-2抗体，抗HTLV-1抗体陰性で，かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している．更に，HBV，HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し，適合した血漿を本剤の製造に使用しているが，当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．本剤は，以上の検査に適合した血漿を原料として，人血液凝固第Ⅷ因子-vWF複合体を濃縮・精製した製剤であり，ウイルス不活化を目的として，製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル(TNBP)/ポリソルベート80処理，凍結乾燥の後，60℃，72時間の加熱処理を施しているが，投与に際しては，次の点に十分注意すること．
1)血漿分画製剤の現在の製造工程では，ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること．

2)肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全に否定できないので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと．
3)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない．しかしながら，製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること．

(2)**アナフィラキシー**を起こすことがあるので，観察を十分に行うこと．

(3)大量投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので，慎重に投与すること．

(4)患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある．特に，血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後，投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている．本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には，インヒビターの発生を疑い，回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し，適切な処置を行うこと．

(5)本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する．したがって血液型がO型でない患者に大量投与したとき，まれに**溶血性貧血**を起こすことがある．

(6)本剤にはフィブリノゲンが含まれているので投与により血中のフィブリノゲン濃度が過度に上昇するおそれがある．

3．副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない．

(1)重大な副作用

アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシーを起こすことがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと．

(2)その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと．

種類＼頻度	頻度不明
過敏症注)	発熱，蕁麻疹，顔面潮紅等
消化器	悪心，嘔吐，腹痛等
精神神経系	倦怠感，違和感，頭痛等
注射部位	血管痛
その他	溶血性貧血，血圧上昇，悪寒，腰痛，季肋部不快感，結膜の充血

注)このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

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，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

5．妊婦，産婦，授乳婦等への投与

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．本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害(流産，胎児水腫，胎児死亡)が起こる可能性がある．〕

6．適用上の注意

(1)調製時：

溶解した液を注射器に移す場合，ろ過網のあるセットを用いること．

(2)投与時：

1)溶解時に沈殿の認められるものは投与しないこと．
2)他の製剤と混注しないこと．
3)使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと．
4)一度溶解したものは1時間以内に使用すること．

(3)家庭療法時：

1)子供の手の届かない所へ保管すること．
2)使用済の医療機器等の処理については，主治医の指示に従うこと．

【薬物動態】

血友病A患者12例及びvon Willebrand病患者5例を対象とした臨床試験において，本剤の生体内回収率，血中半減期は次のとおりであった[1, 2]．

病型		症例数	パラメーター	生体内回収率(%)	血中半減期(時間)
血友病A		12	F.Ⅷ：C	92.8	15.0
von Willebrand病		5	RCof	102	19.3
	ⅡA型	2		73.1	31.2
	ⅡB型	1		200	16.4
	ⅡC型	1		96.5	7.3
	Ⅲ型	1		68.8	10.6

【臨床成績】

1．血友病A

血友病A患者12例に対して，本剤を単回投与し，うち11例について出血時の止血効果を多回投与により3ヵ月間にわたり検討した．
その結果，99回の出血に対して，有効率99.0%であった[1]．

2．von Willebrand病

von Willebrand病患者5例に対して，本剤を単回投与し，このうち3例について出血時の止血効果を多回投与により6ヵ月にわたり検討した．その結果，11回の出血に対し，著効9回，有効2回であった[2]．

【薬効薬理】

本剤の静脈内投与により，血友病A患者の血液中に全く欠如しているか，あるいは減少している血液凝固第Ⅷ因子を補給し，重症出血を防御する．つまり，患者の内因性凝固系不全を是正し，活性型第X因子の生成に必要な凝固因子を補正する．
また，von Willebrand因子欠乏血漿を用いた*in vitro*実験において，本剤の補充量に依存して，リストセチンコファクター活性を改善することが確認されている[3]．

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから，本剤を投与又は処方した場合は，医薬品名(販売名)，その製造番号(ロット番号)，投与又は処方した日，投与又は処方を受けた患者の氏名，住所等を記録し，少なくとも20年間保存すること．

【包　装】

コンコエイト-HT　　1瓶
溶剤(日局　注射用水 10mL)添付

〔注〕下記付属品を組み入れてあります．

溶解液注入針，翼状針，注射筒，フィルトラン，絆創膏，ポリ袋，アルコール綿

【主要文献及び文献請求先】

1．主要文献

1）福井　弘　他：基礎と臨床 1992；26(7)：3341-3355
2）福井　弘　他：基礎と臨床 1993；27(1)：277-290
3）日本血液製剤機構：内部資料(第Ⅷ因子欠乏血漿及びフォンウィルブランド因子欠乏血漿に対するGA-0876の補正効果の検討)

2．文献請求先

主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい．

一般社団法人 日本血液製剤機構　くすり相談室
〒105-6107 東京都港区浜松町2－4－1
電話 0120－853－560

〔参考：血友病Aに対する投与量の基準〕

本剤の投与量は，出血部位と症状，因子欠乏の程度，患者の体重，抑制因子(インヒビター)の有無とその量，更に期待される凝固因子レベルなどによって決定される．

通常体重1kg当たり第Ⅷ因子を1国際単位投与したとき，血中第Ⅷ因子レベルは2％上昇するとされている．本剤投与時の第Ⅷ因子活性の上昇期待値は次式を用いて求められる．

$$\left[\text{第Ⅷ因子活性の上昇期待値(\%)}^{※}=\frac{\text{投与第Ⅷ因子力価(国際単位)}}{\text{体重(kg)}}\times 2\right]$$

また，投与に必要な第Ⅷ因子力価は

$$\left[\text{投与所要力価(国際単位)}=\text{体重(kg)}\times\text{上昇期待値(\%)}^{※}\times 0.5\right]$$

(※正常値を100％とする)

上式はインヒビターが存在しない場合であるので，インヒビターが存在する場合は，次式を用いてインヒビターが中和される量をプラスして投与しなければならない．

第Ⅷ因子1国際単位に結合するインヒビターは約2単位といわれている．

$$\left[\begin{array}{l}\text{インヒビター活性の中和に要する第Ⅷ因子力価(国際単位)}\\ \quad=\text{血漿インヒビターの活性値(単位/mL)}\times\text{体重(kg)}\times 48\end{array}\right]$$

血友病Ａ患者出血時の補充療法基準

出血部位及び重症度		初回投与より止血まで			止血後の維持			
		血中因子濃度目標レベル(%)	1回投与量(IU/kg)	1日投与回数(回/日)	血中因子濃度目標レベル(%)	1回投与量(IU/kg)	1日投与回数(回/日)	投与期間(日)
頭蓋内出血		80以上	40以上	2	40	20	1	7
筋肉内出血 吐血・下血 喀血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	80	40	2	40	20	1	4
	軽症	40	20	1～2	20	10	1	2
関節内出血 歯肉出血 口腔内咬傷 鼻出血 表在性創傷 打撲 運動療法	重症	40	20	1～2				
	軽症	20	10	1～2				

1．本基準はインヒビター保有患者には適用されない．
2．高度の肝障害その他で血栓形成傾向のある患者に大量頻回投与する場合，血栓症又はDIC発症について注意深く観察し，必要に応じて減量する．
(安部　英：血液凝固因子及び血液阻害物質に関する研究，厚生省血液研究事業：昭和56年度研究報告集，p.185)

コンコエイト-HTの溶解法及び溶解液注入針の使い方

①添付の溶剤瓶を室温程度にまで温めてください.
決して37℃を超えて加温しないでください.

②コンコエイト-HTと溶剤の両方の瓶のキャップを除去しゴム栓の表面を消毒してください(図1).

③溶解液注入針に添付のアダプターを溶剤瓶にセットします(図2).

④溶解液注入針の保護サヤをまず片方だけ軽くまわしてはずします(図3).

⑤溶解液注入針を溶剤瓶のゴム栓中央に真っすぐ深く刺入してください(図4).

⑥溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわしてはずし,コンコエイト-HT瓶を倒立させて溶解液注入針をゴム栓の中央大きい○印の箇所に真っすぐ深く刺入してください(図5).

⑦溶剤瓶が上になるように逆転してください.液が流れ始めたら連結された両方の瓶を斜めにして液ができるだけコンコエイト-HT瓶の壁面に沿って流れ込むようにしてください(図6).

⑧溶剤瓶をはずし,溶解液注入針に保護サヤをはめます.
その状態でコンコエイト-HT瓶をゆるやかに振盪し,完全に溶解させてください(図7).

⑨溶解液注入針の保護サヤをはずし,フィルトランを注射筒にセットします.
フィルトラン付注射筒をコンコエイト-HTの容量分引き,そのまま溶解液注入針の針部に深く刺し込み,押し子を押し込んでください(図8).

⑩コンコエイト-HT瓶を倒立させ,注射筒にコンコエイト-HTを取り出してください(図9).

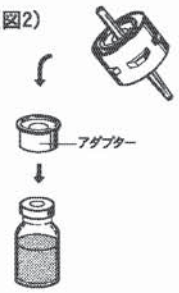
⑪注射筒からフィルトランを抜き取ってください(図10).

⑫翼状針を装着して静脈内に投与してください(図11).

この製品は献血血液から製造されています.

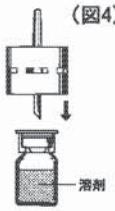
(図1)

(図2)

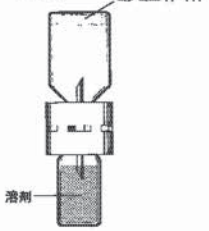


(図3)

(図4)

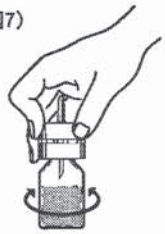


(図5)

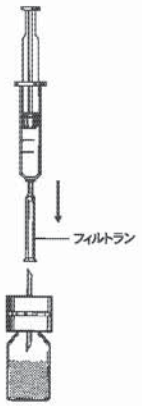


(図6)

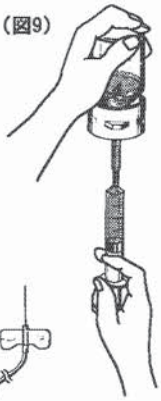
(図7)



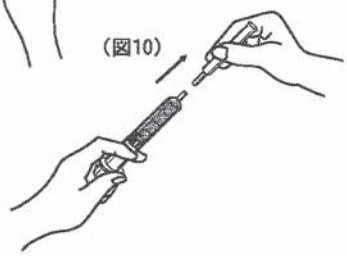
(図8)



(図9)



(図10)



(図11)

製造販売元
一般社団法人
日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2-4-1

J

(2016-5)

※※2019年 7月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第10版〉
※2015年 3月改訂(製剤の性状変更)
貯　　法:凍結を避け5℃以下に保存すること
使用期限:包装に表示の期限内に使用すること

IG

日本標準商品分類番号
872419

第Ⅷ因子放出型　血友病A・von Willebrand病用剤

劇薬、処方箋医薬品*

デスモプレシン注4 協和

承認番号	16300AMY00153
薬価収載	1988年11月
販売開始	1988年12月
再審査結果	2010年 3月
国際誕生	1972年12月

DESMOPRESSIN Injection 4 Kyowa
DDAVP注射液

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【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

【組　成・性　状】

1. 組成
デスモプレシン注4協和は、1管1mL中に次の成分を含有する。

有効成分	デスモプレシン酢酸塩水和物	4μg
添加物	日局クロロブタノール	5mg
	日局塩化ナトリウム、pH調整剤	

※2. 製剤の性状

外　観	規格pH域	浸透圧比
無色澄明･注射液	3.5～5.0	約1

【効　能・効　果】

下記疾患の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理
軽症･中等症血友病A(第Ⅷ因子凝固活性が2%以上の患者)
TypeⅠ･TypeⅡA のvon Willebrand病

【用　法・用　量】

1. 通常、デスモプレシン酢酸塩水和物として血友病Aは0.2～0.4μg/kgを、von Willebrand病は0.4μg/kgを生理食塩液約20mLに希釈し、10～20分かけて緩徐に静脈内投与する。
2. 本剤を術前に投与する場合は、予定される外科的処置の30分前に1と同様の方法で静脈内投与する。

【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) 高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者[血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある。]
2) 妊娠中毒症患者[症状が悪化するおそれがある。]
3) 慢性腎障害患者[症状が悪化するおそれがある。]
4) 下垂体前葉不全を伴う患者[水中毒等が発現しやすい。]

2. 重要な基本的注意
1) 本剤は、血液凝固因子を直接体内へ補充する血液製剤とは異なり、単回投与して**体内に生産･貯蔵されている第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子**を血中に放出させて止血をもたらすものである。
従って、これらの因子を全く欠く患者及び本剤を投与してもこれら因子の明らかな活性増加が期待できない患者へは使用しないこと。また、本剤は短期の止血に用いられるものであり、原則として**反復、継続して使用しない**こと。
2) 本剤の投与により**軽度の血圧上昇**及び**心拍数の増加**を認めることがあるので観察を十分に行うこと。
3) 本剤の投与により、頭痛、冷感、嘔気等の**水中毒症状**を来たすことがあるので、次の点に注意すること。
(1) **血清ナトリウム値**をモニターすることが望ましい。
(2) 過度の飲水を避け、**点滴・輸液による水分摂取**にも注意すること。

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
昇圧剤	血圧が過度に上昇するおそれがある。	本剤は弱い血圧上昇作用を有する。
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩等	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清Na、血漿浸透圧等をモニターすること。	左記薬剤は抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある。

4. 副作用
承認時までの調査95例(血友病A65例、von Willebrand病30例)中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は42例(発現率44.2%)、77件であった。
主な副作用は、のぼせ19件(20.0%)、熱感19件(20.0%)、顔面潮紅8件(8.4%)、頭痛7件(7.4%)、結膜充血5件(5.3%)等であった。
市販後の使用成績調査212例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は66例(発現率31.3%)、139件であった。
主な副作用は、顔面潮紅39件(18.4%)、熱感27件(12.7%)、のぼせ18件(8.5%)、頭痛13件(6.1%)等であった。
(再審査終了時)

1) 重大な副作用
脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒があらわれることがあるので、過量な水分の摂取には十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、高張食塩水の注入、フロセミドの投与等の適切な処置を行うこと。
(頻度不明:国外報告、国内自発報告に基づく)

2) その他の副作用
下記のような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減量･休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
代　謝		口渇、低ナトリウム血症	浮腫
精神神経系	頭痛	めまい	強直性痙攣、眠気
過敏症			全身瘙痒感、蕁麻疹、発疹
消化器		嘔気	腹痛、嘔吐
循環器	顔面潮紅、熱感、のぼせ	結膜充血、動悸、徐脈	顔面蒼白
その他		乏尿、全身倦怠感	投与部位の紅斑、腫脹又は灼熱感

5. 高齢者への投与
高齢者では生理機能が低下しているので症状を観察しながら慎重に投与すること。

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、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。]
2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、嘔気、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

処置：投与を中止し、水分を制限する。症状がある場合は等張もしくは高張食塩水の注入、フロセミドの投与等適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

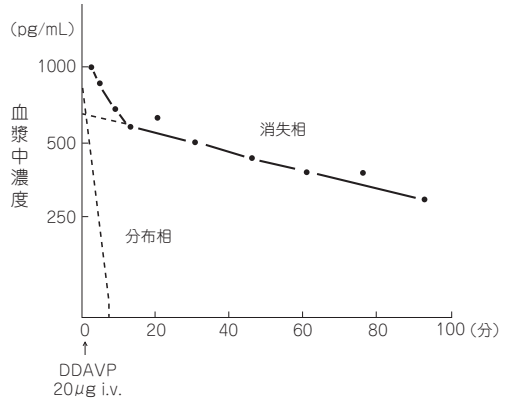
反復投与

本剤は反復投与しないことを原則とするが、やむを得ず24時間以内に反復投与する場合は反応性が減弱することがあるので、患者の反応性を十分観察すること。

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度（参考：オーストラリアでの試験成績）[1)]

中枢性尿崩症患者5名にデスモプレシン酢酸塩水和物（DDAVP）20μg静注後（bolus）の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。本剤の静脈内投与による血中動態は二相性を示した。



薬物動態パラメータ

$T_{1/2\beta}$(min)	Vd(L)	CL(mL/min)	$AUC_{0\sim\infty}$(pg·hr/mL)
124±31.6	29.5±8.0	75.2±23.7	1335*

*AUCはパラメータより算出した。　　mean±S.D.

● **作用発現時間と作用持続時間**[1)]

投与後1時間以内で発現し、4～6時間持続する。（血液凝固因子活性の上昇度を指標とする。）

2. 分布

● **体組織への分布**（参考：ラットでのデータ）[2)]

ラットに^{3}H-DDAVPを静脈内投与したところ、体組織への分布は腎臓＞小腸＞肝臓＞下垂体後葉＞下垂体前葉の順であった。

● **蛋白結合率**（限外ろ過法）[3)]

添加濃度（pg/mL）	2	50	100
血清蛋白結合率（%）	76.3±3.3	74.2±2.8	74.0±3.4

mean±S.D.

【臨 床 成 績】[4)]

国内における血友病A（中等症、軽症）、von Willebrand病（Type Ⅰ、Type ⅡA）を対象とした一般臨床試験（多施設臨床試験）成績の概要は次のとおりである。

● 重症度あるいは病型別止血効果

疾　病	重症度あるいは病型	有効以上/評価例数	有効率（%）
血友病A	中等症	7/9	77.8
	軽　症	17/20	85.0
von Willebrand病	TypeⅠ	7/7	100.0
	TypeⅡA	6/7	85.7

（効果判定対象：出血症例）

● 血友病A中等症例の投与前第Ⅷ因子活性別にみた第Ⅷ因子活性上昇率

投与前第Ⅷ因子凝固活性	症例数①	投与1時間後の活性値/投与前活性値		②/①%
		2倍以上の症例数②	2倍未満の症例数	
1～2%	6	2	4	33.3
2～5%	20	17	3	85.0

● 投与量別止血効果と因子活性上昇率

疾　病	投与量（μg/kg）	有効以上/評価例数	有効率	因子活性上昇率*
血友病A	0.2	7/8	87.5%	3.7倍
	0.4	17/21	81.0%	4.8倍
von Willebrand病	0.2	2/3	66.7%	1.7倍
	0.4	11/11	100.0%	8.0倍

*投与前値に対する本剤投与1時間後の上昇率　（効果判定対象：出血症例）

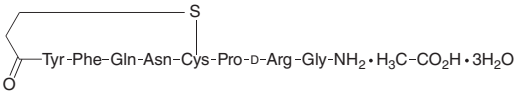
【薬 効 薬 理】[5)～9)]

本剤は「生体内」又は「血管内皮細胞」等にプールされている血液凝固第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子を放出させる作用を有し、自己由来の凝固因子により止血を可能とする薬剤である。健常人による用量反応試験（0.1、0.2、0.4μg/kg）では、第Ⅷ因子凝固活性及び von Willebrand 因子活性は用量依存性に増加し、投与30分～1時間後に最大ピークに達した。

また、血友病A患者における第Ⅷ因子凝固活性の増加及び von Willebrand 病患者における von Willebrand 因子活性の増加は、健常人と同様本剤投与後30分～1時間後に最大ピークに達した。なお、血友病A及びvon Willebrand 病患者に本剤を24時間ごと3回反復投与し反応性を検討した結果投与ごとに反応性が低下する例、第2回目以後反応性がなくなった例が確認されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デスモプレシン酢酸塩水和物
Desmopressin Acetate Hydrate
化学名：1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate
略　名：DDAVP
分子式：$C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2 \cdot C_2H_4O_2 \cdot 3H_2O$＝1183.31
構造式：



性　状：白色の粉末である。
溶解性：水、メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

【包　　装】

10管

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　〈文献請求No.〉

1）Pullan P. T., et al.：Clinical Endocrinology, **9**, 273, (1978)　008-600
2）Janaky T., et al.：Horm. metab. Res., **14**, 385, (1982)　013-073
3）社内資料：倉光智子，他：^{125}I-KW8008の*in vitro*蛋白結合　
4）吉田邦男，他：臨床と研究，**63**，(4)，329，(1986)　008-601
5）Mannucci P. M., et al.：Br. J. Haematol., **30**, 81, (1975)　008-595
6）高瀬俊夫，他：奈良医学雑誌，**35**，(5)，540，(1984)　008-596
7）Hoyu T., et al.：Tohoku. J. exp. Med., **132**, 133, (1980)　008-597
8）Mannucci P. M., et al.：Br. J. Haematol., **47**, 283, (1981)　008-598
9）安部　英，他：臨床と研究，**63**，(4)，312，(1986)　008-599

※※〈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下さい。

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間　9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

※※製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

プロモーション提携
フェリング・ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門2-3-17

提携
フェリング インターナショナルセンター SA
スイス

IG

目次

1. 添付文書（案）.....3
2. 添付文書（案）の設定根拠.....10
2.1 効能又は効果（案）の設定根拠.....10
2.1.1 効能又は効果（案）.....10
2.1.1.1 効能又は効果（案）の設定根拠.....10
2.2 用法及び用量の設定根拠.....14
2.2.1 用法及び用量（案）.....14
2.2.1.1 用法及び用量（案）の設定根拠.....14
2.3 用法及び用量に関連する注意（案）.....19
2.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠.....21
2.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠.....22
3. 参考文献.....27

表

表 1.8-1. 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....22

略語一覧

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADAMTS13	A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13	トロンボスポンジン 1 型モチーフ第 13 番を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DDAVP	1-desamino-8-D-arginine vasopressin	デスモプレシン
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FVIII:C	Factor VIII coagulation activity	血液凝固第 VIII 因子活性
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IR	Incremental recovery	上昇回収率
IU	International unit	国際単位
pdFVIII	Plasma-derived factor VIII	血漿由来血液凝固第 VIII 因子
pdVWF	Plasma-derived von Willebrand factor	血漿由来 von Willebrand 因子
pdVWF/FVIII	Plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII	血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第 VIII 因子
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
rFurin	Recombinant furin	遺伝子組換えフューリン
rFVIII	Recombinant factor VIII	遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子
rVWF	Recombinant von Willebrand factor	遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子
rVWF:rFVIII	Recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII	遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の併用
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
ULM	Ultra-large multimers	超巨大多量体
VWD	von Willebrand disease	von Willebrand 病
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子
VWF:Ag	von Willebrand factor antigen	von Willebrand 因子抗原
VWF:CB	von Willebrand factor collagen binding activity	von Willebrand 因子コラーゲン結合活性
VWF:RCo	von Willebrand Factor: Ristocetin cofactor activity	von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性

1. 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

2020 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
876349

生物由来製品
処方箋医薬品[注)]

遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子製剤

ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）

貯　法：凍結を避け室温保存
有効期間：36 ヵ月

ボンベンディ®静注用 1300

VONVENDI® Intravenous 1300

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

3. 組成・性状

3.1 組成

1 バイアル中

成 分 名	ボンベンディ静注用 1300	
有効成分［国際単位(IU)］	ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）	1300
添 加 剤	グリシン D-マンニトール トレハロース水和物 ポリソルベート 80	11.3 mg 200 mg 100 mg 1.0 mg

添付溶解液：日局注射用水	10 mL

本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。また、製造工程においてマウスハイブリドーマ細胞由来のモノクローナル抗体及び CHO 細胞由来の遺伝子組換えフューリン（rFurin）を使用している。

3.2　製剤の性状

性　　状（外観）	本剤は白色の塊又は粉末であり、溶解液を加えて溶かし、ろ過すると無色澄明の液となる。
pH	7.1～7.5
浸透圧	191～234 mOsmol/kg

4. 効能又は効果

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 患者の血漿第 VIII 因子活性（FVIII:C）レベルを測定し、必要に応じて、本剤と血液凝固第 VIII 因子（FVIII）製剤を併用投与すること。血液由来の FVIII 製剤（乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子）を併用する場合は、当該製剤の von Willebrand 因子（VWF）含有量に留意して本剤の用量を調整すること。

7.2 出血時の止血治療と管理

7.2.1 軽度出血及び大出血治療時の推奨用量を以下に示す。

軽度出血及び大出血治療時の推奨用量

出血の種類	初回投与量	初回以降の投与量（又は、臨床的に必要とされる期間）
軽度出血（鼻出血、口腔出血、月経過多など）	40～50 IU/kg	40～50 IU/kg を 8～24 時間ごと
大出血（重度又は難治性の鼻出血、月経過多、消化管出血、中枢神経系の外傷、関節出血、外傷性出血など）	50～80 IU/kg	40～60 IU/kg を約 2～3 日間、8～24 時間ごと

7.2.2 出血事象に対し、FVIII:C が 40%未満あるいは不明の場合は、本剤を初回投与後、10 分以内に FVIII 製剤を投与すること。

7.2.3 初回投与後の von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）及び FVIII:C の補充レベルは、それぞれ、60%超及び 40%超を達成するようにすること。大出血事象の場合、臨床的に必要とされる期間、VWF:RCo のトラフ値 50%超を維持すること。

7.3 周術期の止血管理

7.3.1 手術前に本剤及び必要に応じ FVIII 製剤を投与すること。用量は、術中及び術後の過度な出血を予

防するための、血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標値から算出する。手術の種類ごとの推奨目標ピーク値は以下のとおり。

手術の種類	血漿中目標ピーク値	
	VWF:RCo (%)	FVIII:C (%)
小手術	50～60	40～50
大手術	100	80～100

7.3.2 手術 1 時間前の本剤の投与量は以下の式で算出すること。

$$\text{必要量 [IU]} = \frac{[(\text{VWF:RCoの目標血漿レベル}) - (\text{VWF:RCoのベースライン血漿レベル})] \times \text{体重 (kg)}}{\text{IR}^*}$$

* 上昇回収率（IR）：患者の既存の薬物動態（PK）データより算出する。もし PK データ不明な場合あるいは緊急手術の場合には本剤の IR を 2.0 (IU/dL)/(IU/kg) として算出すること。

7.3.3 FVIII:C を目標値まで上昇させるために、FVIII 製剤の追加投与が必要となることがある。用量の算出は、FVIII 製剤の IR 及び添付文書に基づくこと。

7.3.4 手術開始後も、VWF:RCo 及び FVIII:C をモニタリングすること。術中及び術後の投与量と投与頻度は、患者の PK の測定結果、必要とされる止血効果とその期間、及び治療施設の標準治療に基づいて個別に考慮すること。

7.3.5 待期的手術の場合

(1) 本剤の単回投与により、内因性の FVIII:C が 24 時間後まで経時的に安定して上昇することが示されている。したがって、FVIII:C を術前に推奨目標値（小手術の場合：30%、大手術の場合：60%）以上に上昇させるため、手術を開始する 12～24 時間前に本剤を 40～60 IU/kg の用量で投与してもよい。［16.8.1 参照］

(2) 手術開始前の 3 時間以内に血漿中 FVIII:C を測定することが推奨される。FVIII:C が推奨目標値以上の場合は、手術開始 1 時間前までに本剤を単剤で投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C を適切なレベルに維持すること。FVIII:C が推奨目標値未満の場合は、本剤に加えて、FVIII 製剤を投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C を上昇させること。

7.3.6 緊急手術の場合

(1) 可能であれば、手術前 3 時間以内にベースライン VWF:RCo 及び FVIII:C を測定すること。もし測定できず、VWF:RCo 及び FVIII:C が不明な場合、手術 1 時間前の本剤の投与量は 40～60 IU/kg が推奨される。

(2) 手術の 1 時間前に本剤を単剤で、又は FVIII 製剤と併用して初回投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C が適切な止血レベルまで上昇するよう投与量を調節すること。

7.3.7 手術後の管理

(1) 手術後も血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを継続的にモニタリングすること。

(2) 通常、術後の補充療法における、手術の種類ごとの推奨目標トラフ値、及び維持投与の頻度とその最短投与期間について以下に示す。

推奨される血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の目標トラフ値並びに維持投与の頻度とその最短投与期間

手術の種類	血漿中目標トラフ値				最短投与期間	投与頻度
	VWF:RCo (%)		FVIII:C (%)			
	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降		
小手術	≥ 30	–	> 30	–	48 時間	12 ～ 24 時間ごとから隔日
大手術	> 50	> 30	> 50	> 30	72 時間	

7.4 出血時又は周術期以外における VWF の補充を目的とする定期的な投与に関する用法・用量の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、止血障害の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

8.2 患者の血中に von Willebrand 因子又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、上昇回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

8.3 インヒビターはアナフィラキシー反応に伴って発生することがある。アナフィラキシー反応の既往歴を有する患者においては、可能な限りインヒビターの有無を評価すること。

8.4 血栓塞栓症が疑われる場合などには必要に応じ血液凝固系検査（D-ダイマー等）のモニタリングを行うこと。［11.1.2 参照］

8.5 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもので実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分に説明し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 **血栓塞栓性事象のリスクのある患者**

ADAMTS13 [注)] 低値の患者、手術予定患者等では、本剤投与により、血栓塞栓症が起こる可能性がある。［11.1.2 及び 18.2 参照］

注）ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13)：トロンボスポンジン 1 型モチーフ第 13 番を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。生殖発生毒性試験は実施していない。

9.6 授乳婦

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、胸部不快感、呼吸困難、悪心等の症状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。［8.3 及び 9.1.1 参照］

11.1.2 **血栓塞栓症**（1.4%）

［8.4 及び 9.1.2 参照］

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	2%以上	2%未満	頻度不明
神経系障害	浮動性めまい、回転性めまい	味覚異常	
心臓障害		頻脈	
血管障害		深部静脈血栓症、高血圧、ほてり	
胃腸障害	嘔吐、悪心		
皮膚および皮下組織障害		全身性そう痒症	
一般・全身障害および投与部位の状態		胸部不快感、注入部位異常感覚	注入に伴う反応
臨床検査		心電図 T 波逆転、心拍数増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の溶解液以外は使用しないこと。

14.1.2 他の製剤と混合しないこと。

14.1.3 冷蔵庫で保管した場合は、溶解前に本剤及び注射用水（溶解液）を室温に戻しておくこと。

14.1.4 溶解した液を注射器に吸引する際は、必ず付属の溶解器（ボンベンディ溶解器）を用いること。

14.1.5 溶解後及びボンベンディ溶解器によるろ過前に粒子が認められることがある。それらの粒子はボンベンディ溶解器に装着されたフィルターにより除去される。

14.1.6 本剤の 1 回の投与で複数バイアルを要する場合は、各バイアルを個別に新たなボンベンディ溶解器を使用して溶解すること。前回使用したボンベンディ溶解器は再使用せずに廃棄すること。

14.1.7 溶解後は 3 時間以内に使用すること。また、溶解後 3 時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時のシリンジ内に沈殿や粒子が認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 光の影響を避けるため、個装箱のまま室温（30℃ 以下）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用すること。冷蔵保管する場合、凍結させないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 国際共同第 III 相試験

von Willebrand 病を有する成人患者（日本人を含む）を対象に、本剤 50 又は 80 IU/kg を静脈内単回投与した際の PK パラメータは以下のとおりであった [1]。

VWF:RCo の PK 評価

	50 IU/kg（14 例）	80 IU/kg（15 例）
$t_{1/2}$ [h]	22.6±5.34	19.1±4.32
Cl [dL/kg/h]	0.025±0.005	0.029±0.009
C_{max} 時点の IR [(IU/dL)/(IU VWF:RCo/kg)]	1.9±0.41	2.0±0.39
$AUC_{0\text{-}inf}$ [(h･IU/dL)]	2105.4±427.51	2939.0±732.72

平均値±標準偏差

16.8 その他

16.8.1 内因性 FVIII:C

大手術又は小手術を受ける重度の von Willebrand 病患者に、手術前に本剤 50 IU/kg を静脈内単回投与した際の内因性 FVIII:C は、24 時間後まで経時的に安定して上昇することが認められた [2]。

内因性 FVIII:C

測定時点	例数	FVIII:C（%）
本薬投与前	11 例	20.6 ± 23.65
投与 6 時間後	11 例	67.5 ± 18.35
投与 12 時間後	11 例	86.9 ± 16.15
投与 24 時間後	11 例	90.6 ± 20.17
投与 48 時間後	11 例	79.5 ± 21.90
投与 72 時間後	10 例	56.5 ± 25.36

平均値±標準偏差

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験

(1) 出血事象に対する止血効果

重度の von Willebrand 病患者を対象とし、本剤が投与された 37 例（日本人 3 例を含む）において、本剤による治療を受けた出血事象に対して止血効果判定の結果が 1 回以上得られた 22 例を Full Analysis Set（FAS）に含めた。FAS のうち出血事象に消化管出血を含む患者を除外した 18 例において、事前に投与回数が推定された出血事象について、治療が奏効した患者の割合は 100.0%（90%信頼区間［84.7, 100］）であった [1]。

(2) 副作用

安全性解析対象 37 例中 5 例に 8 件の副作用が報告された。そのうち、重篤な副作用として胸部不快感及び心拍数増加が 1 例に各 1 件報告された。von Willebrand 因子又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターは認められなかった [1]。

17.1.2 海外第 III 相試験

(1) 周術期の止血効果

大手術又は小手術を受ける重度の von Willebrand 病患者を対象とし、周術期の本剤最終投与の 24 時間後又は術後 14 日目の試験最終来院時のいずれか早い時点で、本剤単剤又は遺伝子組換え FVIII 製剤との併用の全般的止血効果を評価した。本剤を投与された 15 例すべての患者において、止血効果が「著効」又は「有効」とされた患者の割合は 100.0%（90%信頼区間［81.9, 100］）であった。その内訳は、「著効」が 11 例（73.3%）、「有効」が 4 例（26.7%）であった [3]。

(2) 副作用

安全性解析対象 15 例中 1 例に深部静脈血栓症が 1 件報告され、重篤な副作用とされた。von Willebrand 因子又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターは認められなかった [3]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の有効成分である rVWF は損傷を受けた血管内皮下基質（コラーゲンなど）への血小板粘着及び血小板凝集を介して止血を促進し、更に、止血の重要な補因子でありフィブリン塊の形成をもたらす FVIII のキャリアタンパク質として、FVIII を急速なタンパク質分解から保護する [4]。

18.2 血小板凝集塊形成に及ぼす影響

In vitro 薬理試験において、血小板のローリング凝集塊形成は、超巨大多量体含有 rVWF の存在下で促進され、本剤の止血作用は ADAMTS13 による多量体の切断によって制御されることが示された [5]。

18.3 止血効果

von Willebrand 因子（VWF）欠損イヌにおいて、本剤投与後に出血時間の短縮が示された。VWF 欠損マウスの動脈血栓モデル及び尾端出血モデルにおいて、本剤とアドベイトとの併用投与後に、閉塞時間の短縮及び失血量の減少がそれぞれ示された [6]。

18.4 rVWF の有効性に及ぼす rADAMTS13 の影響

VWF 欠損マウスの $FeCl_3$ 誘発性血栓モデルにおいて、rVWF は *in vivo* でヒト rADAMTS13 によって切断され、rVWF の *in vivo* での有効性は、VWF の多量体化の程度による影響を受けることが示唆された [6]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）
(Vonicog Alfa (Genetical Recombination))〔JAN〕

本　質: ボニコグ　アルファは、遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボニコグ　アルファは、2,050 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 260,000）の多量体である。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 日本人での投与経験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集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。

22. 包装

ボンベンディ静注用 1300：1300 国際単位［1 バイアル］

添付溶解液（日局　注射用水　10 mL）［1 バイアル］

ボンベンディ溶解器［1 個］

23. 主要文献

1) 社内資料：国際共同第 III 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.2）
2) 社内資料：海外第 III 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
3) 社内資料：海外第 IIII 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.3）
4) Stockschlaeder M, et al.: Blood Coagul Fibrinolysis. 2014; 25: 206–216.
5) 社内資料：*In vitro* 薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1）
6) 社内資料：*In vivo* 薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

シャイアー・ジャパン株式会社
くすり相談室
〒100-0005
東京都千代田区丸の内 1 丁目 8 番 2 号
TEL：0120-914-193
FAX：03-6737-0097

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

シャイアー・ジャパン株式会社
東京都千代田区丸の内 1 丁目 8 番 2 号

最新の添付文書を参照すること

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能又は効果（案）の設定根拠

2.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

2.1.1.1 効能又は効果（案）の設定根拠

von Willebrand 病（以下「VWD」）患者に対する最も効果的な治療法は von Willebrand 因子（以下、「VWF」）補充療法であり、血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第 VIII 因子（以下「pdVWF/FVIII」、VWF と FVIII の両方を含む製剤）又は遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）が利用可能である。

本剤は世界で初めて承認された、かつ本申請時点で唯一の rVWF 製剤である。遺伝子組換え製剤は高度に精製された製剤である。本剤は、動物及びヒトの血漿タンパク質を用いずに製造及び製剤化されるため、理論上、外来性感染性物質や血液由来病原体（プリオン等）を伝播するリスクがほとんどない。本剤の有効成分である rVWF タンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）細胞で、既承認の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）であるルリオクトコグ　アルファと共発現させて得られる[1]。rVWF タンパク質を単離し、遺伝子組換えフューリン（以下「rFurin」）を用いて完全に成熟させた後、有機溶媒／界面活性剤で処理し、濃縮する。したがって、最終製剤中には微量のルリオクトコグ　アルファ、ルリオクトコグ　アルファ及び rVWF のイムノアフィニティ精製由来のマウス免疫グロブリン G（以下「IgG」）、CHO 由来タンパク質及び＊不純物Cが存在する。

VWD の主要な病型には、1 型、2 型、3 型があり、病型によって表現型及び遺伝子型が異なる[2]。VWD 患者（特に 2 型及び 3 型 VWD 患者）では生命を脅かす出血のリスクは高いため、迅速な治療又は予防のための定期的治療によって VWF（特に粘膜出血の場合）又は FVIII（軟部組織及び術後出血の場合）を補う必要がある。VWD 治療の目的は、FVIII 低値に表される血液凝固異常と出血時間の延長に表される血小板粘着異常の両方の止血異常を補正することである。

デスモプレシン（1-deamino-8-D-arginine-vasopressin、以下「DDAVP」）は、細胞内区画からの VWF の放出を促すことで FVIII 活性及び VWF 活性を補正し、出血時間の延長を調節することから、大部分の 1 型 VWD に対する選択薬である[3]。しかし、DDAVP は 3 型 VWD 並びに重度の 1 型及び 2 型 VWD には無効である。そのため、3 型 VWD 並びに重度の 1 型及び 2 型 VWD に対しては、出血事象の治療、周術期管理及び予防のための二次的な長期治療として FVIII 及び VWF の両方を含む pdVWF/FVIII による補充療法が用いられる[4]。血中に放出された VWF は肝臓で産生される FVIII と直ちに結合し、FVIII 担体タンパク質として機能することで FVIII 活性を安定化する。その結果、FVIII が血管の損傷部位に輸送されて蓄積する。VWD 患者は VWF に異常を来しているため、FVIII の血中

＊新薬承認情報提供時に置き換え

半減期の短縮及び血漿中 FVIII 値の低下も認められる場合が多い。したがって、VWF に FVIII を併用する補充療法は、VWD 患者の出血時治療及び止血管理に有効かつ重要な治療戦略である。

現在、国内及び海外とも、VWD に対する補充療法には主に pdVWF/FVIII が使用されている。pdVWF/FVIII は血友病 A に対する治療薬として開発された製剤であるため、VWD の治療に用いる際には制約がある[5,6]。数種類の pdVWF/FVIII が市販されているが、原料の血漿及び製造工程に応じて、製剤ごとに VWF 及び FVIII のそれぞれの含有量が異なっている（FVIII に対する VWF の含有量の比は最大で 2.4 超）。そのため、VWD 患者に用いる際には FVIII の過量投与が生じる可能性がある。国内で市販されている VWD を適応とする pdVWF/FVIII はコンファクト®F 及びコンコエイト®-HT のみであり、血漿由来血液凝固第 VIII 因子（以下「pdFVIII」）［血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）］に対する pdVWF［von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）］の比は、それぞれ 1.6 及び 2.0 である[7,8]。

pdVWF 血液凝固因子濃縮製剤に関する前向き臨床データが近年公表されており、pdVWF の臨床研究に関するガイドラインの基礎となっている[9]。Baxalta 社は、pdVWF に対して確立されたこれらのガイドラインに基づき、本剤のグローバル開発を行ってきた。本申請資料には、VWD 患者に対する申請適応症を裏付ける評価資料として、070701 試験（VWD 患者を対象とした第 I 相臨床試験）、071001 試験（VWD 患者を対象とした第 III 相臨床試験）及び 071101 試験（VWD 患者を対象とした周術期の第 III 相臨床試験）の結果を含めた。

(1) 海外第 I 相臨床試験（070701 試験）

重度の VWD 患者を対象とした国際多施設共同、無作為化、単盲検、用量漸増、比較、第 I 相臨床試験を実施した。

本剤が投与された 32 例において、2、7.5、20 及び 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII を単回投与したとき（治験薬最終投与後 30 日まで）の忍容性及び安全性を評価した。その結果、rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象は 4 例に 8 件認められ、いずれも投与後 72 時間以内に発現した。これら 8 件の rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の内訳は、高血圧（2 件）、振戦（1 件）、全身性そう痒症（1 件）、悪心（1 件）、医薬品副作用（可溶性 P-セレクチンの変化）（1 件）、浮動性めまい（1 件）及び精神運動亢進（1 件）であった。pdVWF/FVIII との因果関係が否定できない有害事象は 4 例に 4 件認められ、その内訳は、頭痛（1 件）、浮動性めまい（2 件）及び抗体検査陽性（1 件）であった。

以上のように、rVWF:rFVIII は安全で忍容性も良好であり、薬物動態（以下「PK」）は概して pdVWF/FVIII と同様であり、内因性 FVIII の安定化を促進した。VWF 又は FVIII 投与に関連した理論上のリスク（アレルギー型の過敏症反応、血栓性事象、VWF 又は FVIII に対する中和抗体）の出現は認められなかった。rVWF 中に存在する超巨大多量体（以下「ULM」）は投与後速やかに消失した。高用量 (50 IU/kg) の rVWF を投与された 23 例中 22 例の被験者に ADAMTS13 による切断断片が

検出された。rVWF 投与時の VWF:RCo の PK プロファイルは pdVWF/FVIII 投与時と同様であり、内因性 FVIII の持続的な安定が示された。

(2) 海外第 III 相臨床試験（071001 試験）

重度の 3 型 VWD 患者及び重度の非 3 型 VWD 患者を対象とした、国際多施設共同、部分的無作為化、第 III 相臨床試験を実施した。

本剤が投与された 37 例（日本人 3 例を含む）において、本剤による治療を受けた出血事象に対して止血効果判定結果が 1 回以上得られた 22 例を Full Analysis Set (FAS) に含めた。FAS を対象として、事前に投与回数が推定された出血事象（消化管出血を除く）を解析した。その結果、治療が奏効した患者の割合（治療奏効率）は 100.0%（Clopper-Pearson の正確な 90%信頼区間：84.7 - 100.0）であった。

安全性については、安全性解析対象 37 例中 5 例に 8 件の副作用が報告された。そのうち、胸部不快感及び心拍数増加（1 例に各 1 件）が報告され、いずれも重篤と判定された。また、頻脈、注入部位異常感覚、味覚異常、心電図 T 波逆転、全身性そう痒症、ほてり（各 1 件）が報告されたが、いずれも非重篤であった。本試験において血栓性事象は認められず、VWF 又は FVIII に対する中和抗体、VWF、rFurin、又は CHO 由来タンパク質に対する抗体及び抗マウス IgG 抗体が検出された被験者はいなかった。

(3) 海外第 III 相臨床試験（071101 試験）

大手術又は小手術を受ける重度の VWD 患者を対象とした、国際多施設共同、前向き、非盲検、非対照、非無作為化、第 III 相臨床試験を実施した。

周術期の本剤最終投与の 24 時間後又は術後 14 日目の試験終了来院時のいずれか早い時点で、本剤単独投与又は rFVIII との併用投与の全般的止血効果を評価した。本剤が投与された 15 例すべての被験者（FAS）の全般的止血効果は「著効」又は「有効」であり（Clopper-Pearson の正確な 90%信頼区間：81.9 - 100.0）、その内訳は、「著効」が 11 例 (73.3%)、「有効」が 4 例 (26.7%) であった。

安全性については、安全性解析対象 15 例中、副作用の報告はなかったが、スポンサーにより深部静脈血栓症（1 件）が重篤な副作用として再評価された。試験期間中に重度のアレルギー反応と判定された副作用の発現はなかった。術中に濃厚赤血球の輸血を受けた 3 型 VWD 患者の 1 例において、術後 7、8、10、及び 11 日目の投与前 30 分以内並びに試験完了時に、VWF に対する抗体陽性を示した。FVIII に対する中和抗体の出現はなく、CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する抗体が出現した被験者はいなかった。

以上の試験結果に基づき、VWD 患者に対し、血漿中の VWF を補い、その出血傾向を抑制するための有効性が確認され、更に、VWD 患者の周術期の止血管理に関する有効性が確認された。又、安全性についても臨床的に問題となる事象は確認されなかったことから、本剤は VWD 患者に対して、

有効かつ安全な薬剤であると考えられ、本剤の効能・効果は「von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制」と設定した。

2.2　用法及び用量の設定根拠

2.2.1　　用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。通常、18 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

2.2.1.1　　用法及び用量（案）の設定根拠

(1) 海外第 I 相臨床試験（070701 試験）

重度の VWD 患者（32 例）を対象とした第 I 相臨床試験は、4 つの連続する組入れコホート［コホート 1、2、3、4（コホート 4 は、コホート 4A 及びコホート 4B のサブコホートから成る）］で構成された。コホート 1 では 2 IU/kg VWF:RCo、コホート 2 では 7.5 IU/kg VWF:RCo、コホート 3 では 20 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII を静脈内単回投与した。コホート 4 では 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII（コホート 4A）及び 50 IU/kg VWF:RCo の pdVWF/FVIII（コホート 4B）を無作為に割り付けた順序で静脈内単回投与した。

その結果、rVWF:rFVIII は安全で忍容性も良好であり、PK は概して pdVWF/FVIII と同様であり、内因性 FVIII の安定化を促進した。結論として、VWD 治療に用いられている既承認の pdVWF/FVIII と同程度の用量で rVWF を投与できることが示唆された。

(2) 海外第 III 相臨床試験（071001 試験）

重度の 3 型 VWD 患者及び重度の非 3 型 VWD 患者（37 例、日本人 3 例を含む）を対象とした第 III 相臨床試験において、補充療法としての VWF の用量は、患者の体重、病型、出血事象の重症度並びに適切な臨床的及び臨床検査指標のモニタリングに基づき個別に決定されるべきである。本試験において、出血事象の治療のために必要な pdVWF/FVIII の用量（個別又は 1 日用量）は初回が 20–60 IU/kg VWF:RCo（最大 40–80 IU/kg VWF:RCo）、その後は 20–40 IU/kg VWF:RCo（最大 40–80 IU/kg VWF:RCo）と報告されている[10,11,12]。そこで、HUMATE-P の過去の試験成績及び急性出血事象に対する推奨用量[13]を参考に、第 III 相臨床試験（071001 試験）で用いる出血事象に対する初回用量を 40–60 IU/kg VWF:RCo（大出血事象の場合は最大 80 IU/kg VWF:RCo）とした。大出血事象の場合、3 日間は VWF:RCo のトラフ値 50%超を維持し、それ以降も治験責任医師が必要と判断した期間維持することを推奨した。

被験者のベースラインの血漿中 FVIII:C 値が 40%を下回る場合、止血に必要な血漿中 FVIII:C 値である 0.4 IU/mL (40%) 以上を達成するため、rVWF の初回投与時に rFVIII も併用投与する必要がある[14]。そこで、FVIII 活性を止血活性レベルに速やかに到達させるため、出血事象に対する初回投与を rVWF と rFVIII との併用投与とした。rVWF 投与後数時間は内因性 FVIII 活性が 40%を超えるレベルで安定する。したがって、FVIII 活性が治療濃度域に維持されている場合、2 回目以降の投与を本

剤単独投与とした。ただし、rVWF の 2 回目以降の投与を rVWF の単独投与とするか、rVWF と rFVIII との併用投与とするかは、治験責任医師の判断に委ねた。

上記の用量選択に基づき、本試験は Part A 及び Part B の 2 部構成で実施した。Part A は以下の 4 群から構成され、被験者はいずれかの群に組み入れられた。

第 1 群：PK50 + 出血事象治療	PK 評価と 6 カ月間の出血事象治療	50 国際単位（以下「IU」）/kg　von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII の併用投与、又は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF とプラセボの併用投与のいずれかに無作為化した。
第 2 群：PK50 のみ	PK 評価のみ（出血事象に対する治療なし）	50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII の併用投与、又は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF とプラセボの併用投与のいずれかに無作為化した。
第 3 群：PK80 + 出血事象治療	PK 評価と 6 カ月間の出血事象治療	80 IU/kg VWF:RCo の rVWF の投与を受けた後、出血事象治療を 6 カ月間受けた。その後、80 IU/kg VWF:RCo の rVWF の 2 回目の投与を受け、さらに出血事象治療を 6 カ月間受けた。合計の出血事象治療期間は rVWF 初回投与後 12 カ月間であった。
第 4 群：出血事象治療のみ	出血事象治療のみ	Part A の 6 カ月間及び Part B の 6 カ月間、出血事象治療のみを受けた。合計の出血事象治療期間は、適格性確認及び rVWF 初回投与後 12 カ月間であった。

Part A で PK 評価又は出血事象治療のため治験薬を投与された第 1 群、第 3 群及び第 4 群の被験者は、Part B に移行して 6 カ月間の出血事象治療を受け、合計の出血事象治療期間は 12 カ月間であった。

PK 評価については、第 1 群及び第 2 群の被験者には、50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII（rVWF と rFVIII の比は 1.3：1 ± 0.2）又は生理食塩液（プラセボ）のいずれかを併用して静脈内投与した。第 3 群の被験者には、80 IU/kg VWF:RCo の rVWF を静脈内投与した。

VWD 患者の出血事象に対する rVWF の推奨用量を以下に示す。

VWD の病型	出血	用法・用量（IU/kg 体重 VWF:RCo）
1 型 重度（一般的にベースラインの VWF:RCo が 20%未満）	軽度出血（鼻出血、口腔出血、月経過多など）	40–50 IU/kg（1 回又は 2 回投与）
	大出血（重度又は難治性の鼻出血、月経過多、消化管出血、中枢神経系の外傷、関節出血、外傷性出血など）	初回投与量を 50–75 IU/kg とし、その後 3 日間は 40–60 IU/kg を 8–12 時間ごとに投与し VWF:RCo のトラフ値を 50%超に維持する。以降は 1 日あたり 40–60 IU/kg を投与し、合計で最長 7 日間投与する。
2 型（すべてのサブタイプ）及び 3 型	軽度出血（1 型と同様）	40–50 IU/kg（1 回又は 2 回投与）
	大出血（1 型と同様）	初回投与量を 60–80 IU/kg とし、その後 3 日間は 40–60 IU/kg を 8–12 時間ごとに投与し VWF:RCo のトラフ値

		を 50%超に維持する。以降は 1 日あたり 40–60 IU/kg を投与し、合計で最長 7 日間投与する。

出血事象に対して、初回は rVWF と rFVIII を併用投与し、その後は FVIII 活性に応じて rVWF と rFVIII を併用投与又は rVWF を単独投与した。初回投与の目標は VWF の完全補充、すなわち VWF:RCo が 0.6 IU/mL (60%) 超かつ FVIII:C が 0.4 IU/mL (40%) 超とした。その後は必要に応じて、治験責任医師が必要と判断する期間にわたり投与を継続し、VWF:RCo 値及び FVIII 活性を維持した。治療期間中に血漿中 FVIII 活性が 30 IU/dL を下回った場合、rVWF と併用して rFVIII を追加投与した。

出血事象に対して rVWF と rFVIII を併用する場合の投与方法は以下の 2 種類とした。

- rVWF と rFVIII を予め混合（プレミックス）して投与
- rVWF と rFVIII をそれぞれ調製して連続投与

rVWF と rFVIII の最終投与量はいずれも 1.3：1 ± 0.2 の比となるようにした。

その結果、rVWF を rFVIII と併用又は単独で投与したときの安全性及び忍容性は良好であることが確認された。血栓性事象は認められなかった。VWF 又は FVIII に対する中和抗体、VWF、CHO 由来タンパク質、若しくは rFurin に対する抗体、又は抗マウス IgG 抗体が発現した被験者はいなかった。VWF:RCo の PK プロファイルは既存のデータと一貫しており、rFVIII 併用の有無によらず同様であった。内因性 FVIII の安定化の維持が確認された。rVWF が単回投与されてから 6 時間以上循環すると FVIII:C 値が 40%超に増加する。そのため、ベースラインの血漿中 FVIII:C 値が 40%を下回る被験者では、止血に必要な血漿中 FVIII:C 値を得るため、rVWF 初回投与時に rFVIII の併用が必要となる。結論として、本試験の結果から rVWF の rFVIII との併用投与又は rVWF 単独投与が VWD 患者の出血に対する治療として安全かつ有効であることが支持された。

(3) 海外第 III 相臨床試験（071101 試験）

大手術又は小手術を受ける重度の VWD 患者（15 例）を対象とした本試験では、治験薬の用量及び投与頻度は、手術の種類、PK の結果、並びに VWF 及び FVIII の濃度に基づいて決定した。本試験で用いた用量は、大手術を受けた被験者で VWF:RCo 値が正常値の 100%、小手術を受けた被験者で正常値の 50–60%となるよう被験者ごとに設定した。目標ピーク値は、小手術を受けた被験者で 50–60 IU/dL (VWF:RCo) 及び 40–50 IU/dL (FVIII)、大手術を受けた被験者で 100 IU/dL (VWF:RCo) 及び 80–100 IU/dL (FVIII) とした。rFVIII については、術前 3 時間以内に測定した FVIII 活性に基づき必要と判断された場合のみ投与した。

<u>術前 PK 評価時の投与</u>

大手術の実施が予定された被験者でのみ、術前のプライミング用量を決定するため、手術実施前 42 日以内に PK 評価を実施し、50 ± 5 IU/kg VWF:RCo の rVWF を投与した。

<u>術前プライミング投与</u>

術前ボーラス投与の開始時点での内因性 FVIII 活性を 30 IU/dL 以上（小手術）又は 60 IU/dL 以上（大手術）まで上昇させるため、被験者ごとに rVWF 及び rFVIII の上昇回収率（以下「IR」）及び $t_{1/2}$ から算出した rVWF のプライミング用量を術前 12–24 時間に静脈内投与した。一般的なガイダンスに従い、プライミング用量として 40–60 IU/kg VWF:RCo を投与した。

術前ボーラス投与

術前 1 時間以内に rVWF を rFVIII と併用又は単独でボーラス投与した。術前ボーラス投与の開始前に内因性 FVIII 活性が 30 IU/dL 未満（小手術）又は 60 IU/dL 未満（大手術）であった場合、FVIII:C 値を推奨レベルまで上昇させるため、rVWF に加えて rFVIII を静脈内投与した。血漿中 VWF:RCo の目標ピーク値とベースライン値との差を IR で除して rVWF のボーラス投与量を算出した。小手術を受ける被験者に対しては、術前のプライミング投与で得られた IR を用いて算出した。用量の算出に用いる VWF:RCo 及び FVIII:C の目標値を以下に示す。

手術の種類	血漿中 VWF:RCo 目標ピーク値	血漿中 FVIII:C 目標ピーク値 [a]	rVWF ボーラス投与量の算出式（術前 1 時間以内に投与）(IU VWF:RCo)
小手術 [a]	50–60 IU/dL	40–50 IU/dL	Δ^{b}VWF:RCo × 体重 (kg)/IR[c]
大手術	100 IU/dL	80–100 IU/dL	Δ^{b}VWF:RCo × 体重 (kg)/IR[c]

a 血漿中 FVIII:C を目標ピーク値まで上昇させるために rFVIII の追加投与が必要となる場合がある。

b Δ = 血漿中 VWF:RCo 値の目標ピーク値 – ベースラインの血漿中 VWF:RCo 値

c 被験者ごとに測定される IR。測定値が得られない場合は、IR を 1.7 (IU/dL)/(IU/kg) と仮定し、初回用量を以下の式を用いて算出する：

（100 – ベースラインの血漿中 VWF:RCo 値）× 体重 (kg)/1.7

術中及び術後の維持投与

術前ボーラス投与後に、VWF:RCo 及び FVIII:C 値が目標値に達しなかった被験者には、VWF:RCo 及び FVIII:C 値に応じて、rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を継続した。術中及び術後の維持投与のレジメンは、PK の結果、出血の程度と止血が困難であった期間、並びに施設の標準治療に基づき、被験者ごとに決定された。維持投与の頻度は、目標トラフ値を維持することを目的として、被験者ごとに PK データに基づき決定された。投与頻度は 8、12、又は 24 時間を基準とした。術中及び術後の推奨投与方法を以下に示す。

手術の種類	血漿中 VWF:RCo 目標トラフ値		血漿中 FVIII:C 目標トラフ値		最短投与期間／投与頻度
	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降	
小手術	≥ 30 IU/dL	–	> 30 IU/dL	–	48 時間／12–24 時間ごと又は隔日

大手術	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	72 時間／ 12–24 時間ごと 又は隔日

本試験で得られたデータから、重度の VWD を有する成人被験者が大手又は小手術を受ける際の術中及び術後の止血に対して、rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与が安全かつ有効であることが裏付けられた。

以上の臨床試験成績に加え、本剤は添付の溶解液 10 mL で溶解して使用すること、更に、本剤の企業中核データシート［Company Core Data Sheet (CCDS)］に基づき、患者への投与時の負担を考慮した投与速度を含め、用法及び用量を設定した。

2.3　用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 患者の血漿第 VIII 因子活性（FVIII:C）レベルを測定し、必要に応じて、本剤と血液凝固第 VIII 因子（FVIII）製剤を併用投与すること。血液由来の FVIII 製剤（乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子）を併用する場合は、当該製剤の von Willebrand 因子（VWF）含有量に留意して本剤の用量を調整すること。

7.2 出血時の止血治療と管理

7.2.1 軽度出血及び大出血治療時の推奨用量を以下に示す

軽度出血及び大出血治療時の推奨用量

出血の種類	初回投与量	初回以降の投与量（又は、臨床的に必要とされる期間）
軽度出血 （鼻出血、口腔出血、月経過多など）	40～50 IU/kg	40～50 IU/kg を 8～24 時間ごと
大出血 （重度又は難治性の鼻出血、月経過多、消化管出血、中枢神経系の外傷、関節出血、外傷性出血など）	50～80 IU/kg	40～60 IU/kg を約 2～3 日間、8～24 時間ごと

7.2.2 出血事象に対し、FVIII:C が 40%未満あるいは不明の場合は、本剤を初回投与後、10 分以内に FVIII 製剤を投与すること。

7.2.3 初回投与後の von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）及び FVIII:C の補充レベルは、それぞれ、60%超及び 40%超を達成するようにすること。大出血事象の場合、臨床的に必要とされる期間、VWF:RCo のトラフ値 50%超を維持すること。

7.3 周術期の止血管理

7.3.1 手術前に本剤及び必要に応じ FVIII 製剤を投与すること。用量は、術中及び術後の過度な出血を予防するための、血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標値から算出する。手術の種類ごとの推奨目標ピーク値は以下のとおり。

手術の種類	血漿中目標ピーク値	
	VWF:RCo (%)	FVIII:C (%)
小手術	50～60	40～50
大手術	100	80～100

7.3.2 手術 1 時間前の本剤の投与量は以下の式で算出すること。

$$\text{必要量 [IU]} = \frac{[(\text{VWF:RCoの目標血漿レベル}) - (\text{VWF:RCoのベースライン血漿レベル})] \times \text{体重 (kg)}}{\text{IR}^*}$$

* 上昇回収率（IR）：患者の既存の薬物動態（PK）データより算出する。もし PK データ不明な場合あるいは緊急手術の場合には本剤の IR を 2.0 (IU/dL)/(IU/kg) として算出すること。

7.3.3 FVIII:C を目標値まで上昇させるために、FVIII 製剤の追加投与が必要となることがある。用量の算出は、FVIII 製剤の IR 及び添付文書に基づくこと。

7.3.4 手術開始後も、VWF:RCo 及び FVIII:C をモニタリングすること。術中及び術後の投与量と投与頻度は、患者の PK の測定結果、必要とされる止血効果とその期間、及び治療施設の標準治療に基づいて個別に考慮すること。

7.3.5 待期的手術の場合

(1) 本剤の単回投与により、内因性の FVIII:C が 24 時間後まで経時的に安定して上昇することが示されている。したがって、FVIII:C を術前に推奨目標値（小手術の場合：30%、大手術の場合：60%）以上に上昇させるため、手術を開始する 12～24 時間前に本剤を 40～60 IU/kg の用量で投与してもよい。［16.8.1 参照］

(2) 手術開始前の 3 時間以内に血漿中 FVIII:C を測定することが推奨される。FVIII:C が推奨目標値以上の場合は、手術開始 1 時間前までに本剤を単剤で投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C を適切なレベルに維持すること。FVIII:C が推奨目標値未満の場合は、本剤に加えて、FVIII 製剤を投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C を上昇させること。

7.3.6 緊急手術の場合

(1) 可能であれば、手術前 3 時間以内にベースライン VWF:RCo 及び FVIII:C を測定すること。もし測定できず、VWF:RCo 及び FVIII:C が不明な場合、手術 1 時間前の本剤の投与量は 40～60 IU/kg が推奨される。

(2) 手術の 1 時間前に本剤を単剤で、又は FVIII 製剤と併用して初回投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C が適切な止血レベルまで上昇するよう投与量を調節すること。

7.3.7 手術後の管理

(1) 手術後も血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを継続的にモニタリングすること。

(2) 通常、術後の補充療法における、手術の種類ごとの推奨目標トラフ値、及び維持投与の頻度とその最短投与期間について以下に示す。

推奨される血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の目標トラフ値並びに維持投与の頻度とその最短投与期間

手術の種類	血漿中目標トラフ値				最短投与期間	投与頻度
	VWF:RCo (%)		FVIII:C (%)			
	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降		
小手術	≥ 30 IU/dL	-	> 30 IU/dL	-	48 時間	12～24 時間ごとから隔日
大手術	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	72 時間	

7.4 出血時又は周術期以外における VWF の補充を目的とする定期的な投与に関する用法・用量の有

効性及び安全性は確立していない。

2.3.1　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

本剤の海外臨床試験成績並びに CCDS に基づき、rVWF の用法・用量を算出する上で必要な事項を設定した。

2.4　使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）及び使用上の注意（案）の設定根拠を表 1.8-1 に示す。

表 1.8-1. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
8. 重要な基本的注意	
8.1 本剤の投与は、止血障害の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。	本剤の投与開始時は、止血障害の治療経験をもつ医師が治療レジメや治療方針を決める必要があることから設定した。
8.2 患者の血中に von Willebrand 因子又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、上昇回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。	本剤の CCDS に基づき設定した。 VWF 及び FVIII に対するインヒビターに関する知見に基づき、注意喚起した。
8.3 インヒビターはアナフィラキシー反応に伴って発生することがある。アナフィラキシー反応の既往歴を有する患者においては、可能な限りインヒビターの有無を評価すること。	von Willebrand 因子 (VWF) に対する中和抗体（インヒビター）は、von Willebrand 病の、主に 3 型 von Willebrand 病患者の 5～10%に出現するとの報告がある。 また、インヒビターを発生した患者では、血漿由来 VWF 製剤 (pdVWF) の効果が減弱あるいは消失することがあり、ときにアナフィラキシー反応を伴う場合があるとの報告がある。本剤の臨床試験で rVWF のインヒビターの発生は認められていないが、インヒビターの発生は重要な潜在的リスクと考えられることから、設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
8.4 血栓塞栓症が疑われる場合などには必要に応じ血液凝固系検査（D-ダイマー等）のモニタリングを行うこと。［11.1.2 参照］	本剤の臨床試験において、重篤な深部静脈血栓症が本剤との因果関係が否定できない事象として報告された。 また、ADAMTS13 低値の患者、手術予定患者等のリスク因子を有する患者への投与、及び血液凝固第 VIII 因子製剤との併用下における過剰な血液凝固第 VIII 因子レベル及び／又は VWF レベルが持続した場合に、血栓塞栓症のリスクが上昇する可能性があることから、適切に血液凝固系検査を行うことを注意喚起するため設定した。
8.5 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもので実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分に説明し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。	本剤は在宅自己投与により使用される可能性があることから、患者や介護者に対する在宅自己投与時の注意喚起を設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の海外の市販後副作用情報及び CCDS に基づき設定した。 遺伝子組換えタンパク製剤である本剤を患者に初めて静脈内投与する際には、潜在的な過敏症反応に対して注意喚起するよう設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
9.1.2 血栓塞栓性事象のリスクのある患者 ADAMTS13 注) 低値の患者、手術予定患者等では、本剤投与により、血栓塞栓症が起こる可能性がある。［11.1.2 及び 18.2 参照］ 注）ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13)：トロンボスポンジン 1 型モチーフ第 13 番を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	本剤の CCDS に基づき設定した。 理論上、VWF に含有される超巨大多量体（以下「ULM」）が血小板凝集性を高めることによって、微小血管血栓症が生じるリスクがあると考えられている。ULM は、循環血中に放出されると、血漿中のメタロプロテアーゼである ADAMTS13 により速やかに切断される。このことから、ADAMTS13 低値の患者や手術予定患者等を含む、血栓症の既知の危険因子を有する患者における本剤投与により、血栓症を引き起こす可能性あることから、注意喚起した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。生殖発生毒性試験は実施していない。	本剤の CCDS に基づき、一般的注意として設定した。 生殖発生毒性試験は実施していない。
9.6 授乳婦 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 CCDS に基づき、一般的注意として設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。	本剤の CCDS に基づき設定した。 海外で小児を対象とした試験を実施中であるが、試験成績がまだ得られていない。
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。	本剤の CCDS に基づき、一般的注意として設定した。
11. 副作用 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。	
11.1 重大な副作用	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>使用上の注意（案）の設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
発疹、蕁麻疹、胸部不快感、呼吸困難、悪心等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。［8.3 及び 9.1.1 参照］</td><td>本剤の臨床試験成績、海外の市販後副作用情報及び CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>11.1.2 血栓塞栓症（1.4%）
［8.4 及び 9.1.2 参照］</td><td>海外第 III 相臨床試験において、深部静脈血栓症（1 例、1 件）が報告されていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>2%以上</th><th>2%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい、回転性めまい</td><td>味覚異常</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>頻脈</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>深部静脈血栓症、高血圧、ほてり</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐、悪心</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>全身性そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>胸部不快感、注入部位異常感覚</td><td>注入に伴う反応</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>心電図 T 波逆転、心拍数増加</td><td></td></tr>
</table></td><td>海外臨床試験／製造販売後調査成績、並びに CCDS に基づき設定した。
発現頻度は VWD を有する患者を対象とした、1 つの第 I 相臨床試験及び 2 つの第 III 相臨床試験（日本人を含む）で推奨用量の範囲内で発現した副作用発現頻度に基づき記載した。海外製造販売後報告のみで報告されたその他の副作用を頻度不明として記載した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意</td><td></td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 添付の溶解液以外は使用しないこと。 14.1.2 他の製剤と混合しないこと。 14.1.3 冷蔵庫で保管した場合は、溶解前に本剤及び注射用水（溶解液）を室温に戻しておくこと。 14.1.4 溶解した液を注射器に吸引する際、必ず付属の溶解器（ボンベンディ溶解器）を用いること。 14.1.5 溶解後及びボンベンディ溶解器によるろ過前に粒子が認められることがある。それらの粒子はボンベンディ溶解器に装着されたフィルターにより除去される。 14.1.6 本剤の 1 回の投与で複数バイアルを要する場合は、各バイアルを個別に新たなボンベンディ溶解器を使用して溶解すること。前回使用したボンベンディ溶解器は再使用せずに廃棄すること。 14.1.7 溶解後は 3 時間以内に使用すること。また、溶解後 3 時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。	本剤の製剤的特性を考慮し、CCDS 並びに海外添付文書を参照し設定した。
14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 投与時のシリンジ内に沈殿や粒子が認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。	CCDS 並びに海外添付文書に基づき設定した。
14.3 薬剤交付時の注意 14.3.1 光の影響を避けるため、個装箱のまま室温（30℃ 以下）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用すること。冷蔵保管する場合、凍結させないこと。	安定性試験データに基づき、CCDS を参照して設定した。

3. 参考文献

1. Turecek PL, Schrenk G, Rottensteiner H, Varadi K, Bevers E, Lenting P, et al. Structure and function of a recombinant von Willebrand factor drug candidate. Semin Thromb Hemost. 2010;36:510-21.
2. Gill JC. Treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease. Thromb Res. 2007;120 Suppl 1:S21-5.
3. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. Haematologica. 2003;88:94-108.
4. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2004;351:683-94.
5. 西野正人．von Willebrand 病の診断と治療．日小血会誌 1999；13 巻 6 号 410-20.
6. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. J Thromb Haemost. 2007;5:1420-30.
7. コンファクト®F 注射用 250／コンファクト®F 注射用 500／コンファクト®F 注射用 1000 添付文書．アステラス製薬株式会社、2018 年 10 月改訂（第 16 版）．
8. コンコエイト®-HT 添付文書．一般社団法人日本血液製剤機構、2016 年 5 月改訂（第 20 版）．
9. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of human plasma derived von Willebrand factor products. CPMP/BPWG/220/02 (Nov. 17, 2005).
10. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. Blood. 2002;99:450-6.
11. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. J Thromb Haemost. 2007;5:1115-24.
12. Sixma JJ, Sakariassen KS, Beeser-Visser NH, Ottenhof-Rovers M, Bolhuis PA. Adhesion of platelets to human artery subendothelium: effect of factor VIII-von Willebrand factor of various multimeric composition. Blood. 1984;63:128-39.
13. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2002;87:224-30.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the core SPC for human plasma derived von Willebrand factor. CPMP/BPWG/278/02 (Nov. 17, 2005).

目次

1. JAN 2
2. INN.....2

1. JAN

令和元年 6 月 26 日付薬生薬審発 0626 第 1 号により以下のとおり通知された。

（日本名）ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）

（英名）Vonicog Alfa (Genetical Recombination)

2. INN

以下のとおり WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019, List 81 に掲載された。

vonicog alfa

薬生薬審発 0626 第１号
令 和 元 年 ６ 月 26 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す。今般、我が国における医薬品の一般的名称（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ます。

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

別添

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

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

登録番号　30-5-B5

JAN（日本名）：ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vonicog Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMSMG CVSGCLCPPG
MVRHENRCVA LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC
DATCSTIGMA HYLTFDGLKY LFPGECQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNKG
CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV KRPMKDETHF EVVESGRYII
LLLGKALSVV WDRHLSISVV LKQTYQEKVC GLCGNFDGIQ NNDLTSSNLQ
VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPLDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL
TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSCES IGDCACFCDT IAAYAHVCAQ
HGKVVTWRTA TLCPQSCEER NLRENGYECE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL
ACPVQCVEGC HAHCPPGKIL DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT
LNPSDPEHCQ ICHCDVVNLT CEACQEPGGL VVPPTDAPVS PTTLYVEDIS
EPPLHDFYCS RLLDLVFLLD GSSRLSEAEF EVLKAFVVDM MERLRISQKW
VRVAVVEYHD GSHAYIGLKD RKRPSELRRI ASQVKYAGSQ VASTSEVLKY
TLFQIFSKID RPEASRIALL LMASQEPQRM SRNFVRYVQG LKKKKVIVIP
VGIGPHANLK QIRLIEKQAP ENKAFVLSSV DELEQQRDEI VSYLCDLAPE
APPPTLPPHM AQVTVGPGLL GVSTLGPKRN SMVLDVAFVL EGSDKIGEAD
FNRSKEFMEE VIQRMDVGQD SIHVTVLQYS YMVTVEYPFS EAQSKGDILQ
RVREIRYQGG NRTNTGLALR YLSDHSFLVS QGDREQAPNL VYMVTGNPAS
DEIKRLPGDI QVVPIGVGPN ANVQELERIG WPNAPILIQD FETLPREAPD
LVLQRCCSGE GLQIPTLSPA PDCSQPLDVI LLLDGSSSFP ASYFDEMKSF
AKAFISKANI GPRLTQVSVL QYGSITTIDV PWNVVPEKAH LLSLVDVMQR
EGGPSQIGDA LGFAVRYLTS EMHGARPGAS KAVVILVTDV SVDSVDAAAD
AARSNRVTVF PIGIGDRYDA AQLRILAGPA GDSNVVKLQR IEDLPTMVTL
GNSFLHKLCS GFVRICMDED GNEKRPGDVW TLPDQCHTVT CQPDGQTLLK
SHRVNCDRGL RPSCPNSQSP VKVEETCGCR WTCPCVCTGS STRHIVTFDG
QNFKLTGSCS YVLFQNKEQD LEVILHNGAC SPGARQGCMK SIEVKHSALS
VELHSDMEVT VNGRLVSVPY VGGNMEVNVY GAIMHEVRFN HLGHIFTFTP
QNNEFQLQLS PKTFASKTYG LCGICDENGA NDFMLRDGTV TTDWKTLVQE
WTVQRPGQTC QPILEEQCLV PDSSHCQVLL LPLFAECHKV LAPATFYAIC
QQDSCHQEQV CEVIASYAHL CRTNGVCVDW RTPDFCAMSC PPSLVYNHCE
HGCPRHCDGN VSSCGDHPSE GCFCPPDKVM LEGSCVPEEA CTQCIGEDGV
QHQFLEAWVP DHQPCQICTC LSGRKVNCTT QPCPTAKAPT CGLCEVARLR
QNADQCCPEY ECVCDPVSCD LPPVPHCERG LQPTLTNPGE CRPNFTCACR

KEECKRVSPP SCPPHRLPTL RKTQCCDEYE CACNCVNSTV SCPLGYLAST
ATNDCGCTTT TCLPDKVCVH RSTIYPVGQF WEEGCDVCTC TDMEDAVMGL
RVAQCSQKPC EDSCRSGFTY VLHEGECCGR CLPSACEVVT GSPRGDSQSS
WKSVGSQWAS PENPCLINEC VRVKEEVFIQ QRNVSCPQLE VPVCPSGFQL
SCKTSACCPS CRCERMEACM LNGTVIGPGK TVMIDVCTTC RCMVQVGVIS
GFKLECRKTT CNPCPLGYKE ENNTGECCGR CLPTACTIQL RGGQIMTLKR
DETLQDGCDT HFCKVNERGE YFWEKRVTGC PPFDEHKCLA EGGKIMKIPG
TCCDTCEEPE CNDITARLQY VKVGSCKSEV EVDIHYCQGK CASKAMYSID
INDVQDQCSC CSPTRTEPMQ VALHCTNGSV VYHEVLNAME CKCSPRKCSK

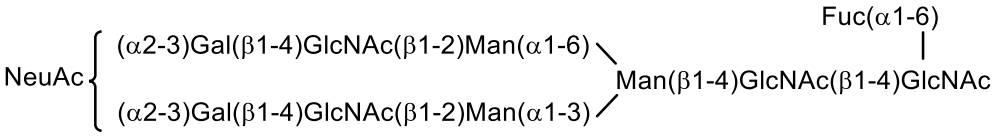
N94，N384，N752，N811，N1460，N1527，N1594，N1637，N1783，N1822，N1872，N2027：糖鎖結合

T485，S490，T492，T493，S500，S692，T705，T714，S723，T724，S908，T916，S918，S924，S936，S937，S938，S942，T1529，T1530，T1535：糖鎖結合可能部位

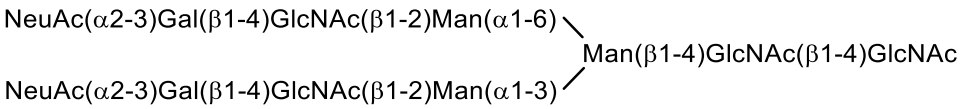
主な糖鎖の推定構造

N 結合型糖鎖

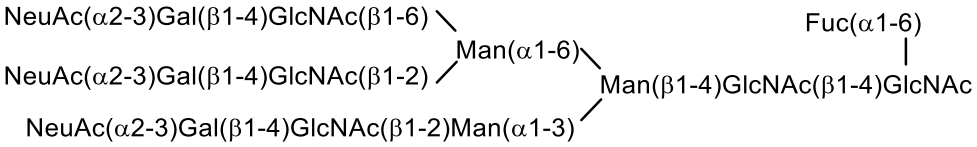
N94，N1637



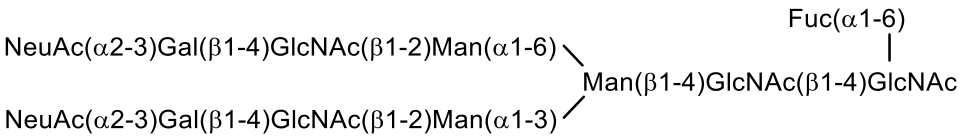
N384，N752，N1527



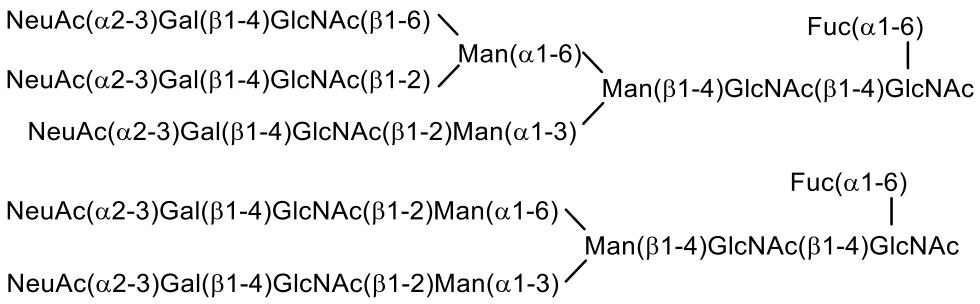
N811



N1460，N1594，N1783，N1822，N2027

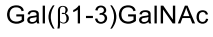


N1872

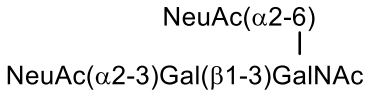


O 結合型糖鎖

T485，S490，T492，T493，S692，T705，T714，S723，T724



S500，T1529，T1530，T1535



S908，T916，S918，S924，S936，S937，S938，S942

ボニコグ　アルファは，遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子であり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ボニコグ　アルファは，2,050 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 260,000）の多量体である．

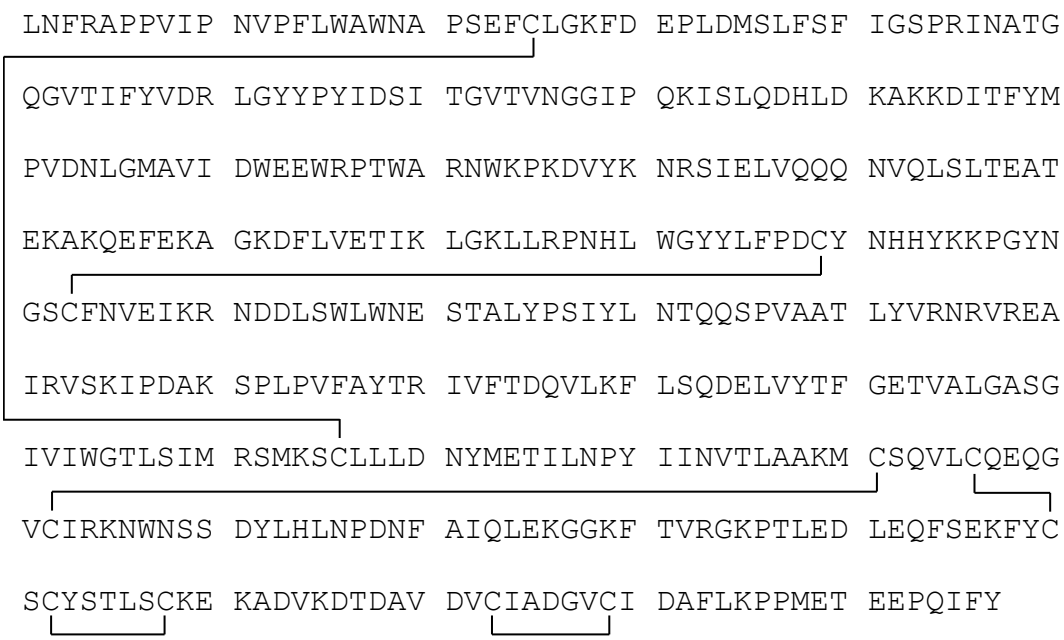
Vonicog Alfa is a human recombinant von Willebrand factor produced in Chinese hamster ovary cells. Vonicog Alfa is multimers of a glycoprotein (molecular weight: ca. 260,000) composed of 2,050 amino acid residues.

登録番号　30-5-B7

JAN（日本名）：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

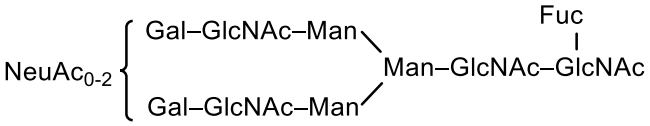


N47，N131，N200，N219，N333，N358，T440：糖鎖結合

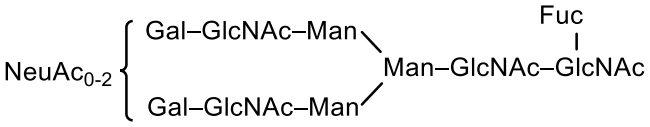
Q444～Y447，I445～Y447，F446～Y447，または Y447：部分的プロセシング

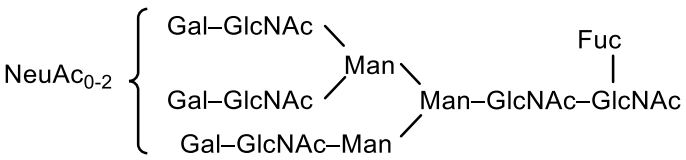
主な糖鎖の推定構造

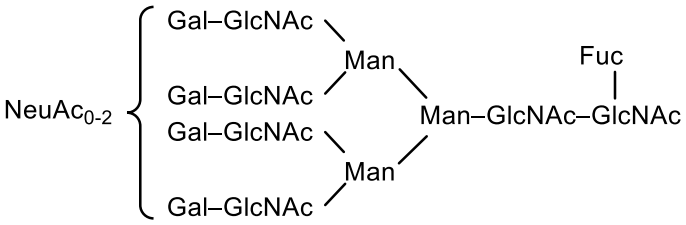
N47，N219



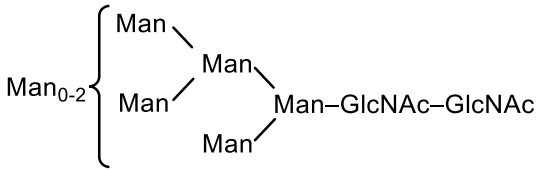
N131



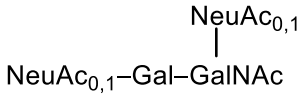




N200，N333，N358



T440



$C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$（タンパク質部分）

ボルヒアルロニダーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり，ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する．ボルヒアルロニダーゼ　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ボルヒアルロニダーゼ　アルファは，447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である．

Vorhyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to the amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 36 – 482. Vorhyaluronidase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Vorhyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 60,000 – 65,000) consisting of 447 amino acid residues.

登録番号　30-5-B8

JAN（日本名）：ビメキズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Bimekizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖　AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRADESVR TLMHWYQQKP GKAPKLLIYL

VSNSEIGVPD RFSGSGSGTD FRLTISSLQP EDFATYYCQQ TWSDPWTFGQ

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖　EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYNMAWVRQA PGKGLEWVAT

ITYEGRNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASPP

QYYEGSIYRL WFAHWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL

GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS

LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL

FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR

EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ

PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK

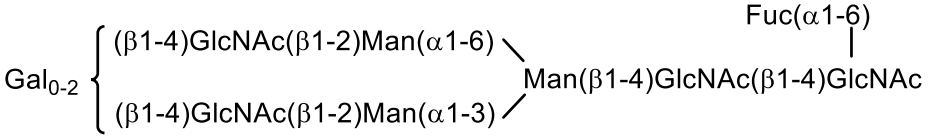
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS

LSPGK

H 鎖 N305：糖鎖結合；H 鎖 K455：プロセシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C228，H 鎖 C234 – H 鎖 C234，H 鎖 C237 – H 鎖 C237：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6540}H_{10082}N_{1746}O_{2030}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2230}H_{3430}N_{592}O_{680}S_{15}$

L 鎖　$C_{1040}H_{1615}N_{281}O_{335}S_{6}$

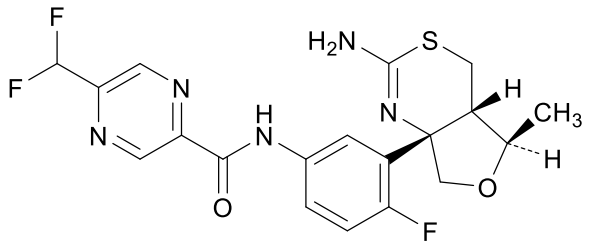
ビメキズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，ラット抗ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）及び IL-17F 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる．ビメキズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ビメキズマブは，455 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Bimekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Bimekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Bimekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 455 amino acid residues each, and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　30-6-B9

JAN（日本名）：エレンベセスタット

JAN（英　名）：Elenbecestat



$C_{19}H_{18}F_3N_5O_2S$

N-{3-[(4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-アミノ-5-メチル-4a,5-ジヒドロ-4*H*-フロ[3,4-*d*][1,3]チアジン-7a(7*H*)-イル]-4-フルオロフェニル}-5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシアミド

N-{3-[(4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-Amino-5-methyl-4a,5-dihydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a(7*H*)-yl]-4-fluorophenyl}-5-(difluoromethyl)pyrazine-2-carboxamide

※　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 81

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 81

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 (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 81

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

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

abelacimabum #	
abelacimab	immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* F11 (coagulation factor XI, FXI, plasma thromboplastin antecedent, PTA)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), hinge (221-235), CH2 D27>A (270), P114>A (334) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-215')-disulfide with lambda light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.5%) -IGLJ2*01 (100%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (111'-216')]; dimer (231-231'':234-234'')-bisdisulfide
abélacimab	immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* F11 (facteur de coagulation XI, FXI, antécédent de la thromboplastine plasmatique, PTA)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), charnière (221-235), CH2 D27>A (270), P114>A (334) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.5%) -IGLJ2*01 (100%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (111'-216')]; dimère (231-231'':234-234'')-bisdisulfure
abelacimab	inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* F11 (factor de coagulación XI, FXI, antecedente de la tromboplastina plasmática, PTA)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), bisagra (221-235), CH2 D27>A (270), P114>A (334) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.5%) -IGLJ2*01 (100%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (111'-216')]; dímero (231-231'':234-234'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TAAMSWVRQA PGKGLEWVSG  50
ISGSGSSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAREL 100
SYLYSGYYFD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVA VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALAAPIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
GK                                                      452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG SNDVSWYQQL PGTAPKLLIY  50
KNYNRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCS AWDQRQFDVV 100
FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150
AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200
HEGSTVEKTV APTECS                                      216
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 149-205 266-326 372-430
22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 22'-89' 138'-197'
22'"-89'" 138'"-197'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 225-215' 225"-215'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 231-231" 234-234"

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

N-terminal glutamine cyclization to pyroglutamate (pE, 5-oxoproline)
H VH Q1: 1, 1"
L VL Q1: 1, 1"

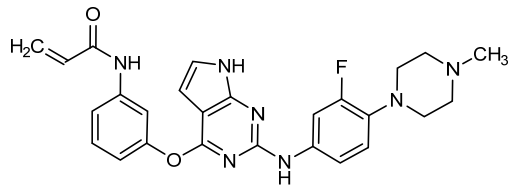
C-terminal lysine clipping
H CHS K2: 452, 452"

abivertinibum
abivertinib — *N*-[3-({2-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}oxy)phenyl]prop-2-enamide

abivertinib — *N*-[3-({2-[3-fluoro-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)anilino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}oxy)phényl]prop-2-énamide

abivertinib — *N*-[3-({2-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida

$C_{26}H_{26}FN_7O_2$



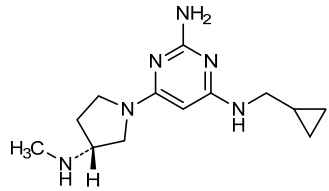
adriforantum
adriforant — N^4-(cyclopropylmethyl)-6-[(3*R*)-3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine

adriforant — N^4-(cyclopropylméthyl)-6-[(3*R*)-3-(méthylamino)pyrrolidin-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine

adriforant

N^4-(ciclopropilmetil)-6-[(3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina

$C_{13}H_{22}N_6$



alteminostatum

alteminostat

N-[7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl]-4-methyl-*N*-[4-(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)phenyl]piperazine-1-carboxamide

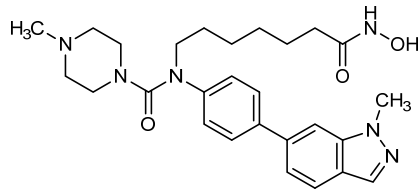
altéminostat

N-[7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl]-4-méthyl-*N*-[4-(1-méthyl-1*H*-indazol-6-yl)phényl]pipérazine-1-carboxamide

alteminostat

N-[7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil]-4-metil-*N*-[4-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)fenil]piperazina-1-carboxamida

$C_{27}H_{36}N_6O_3$



amelparibum

amelparib

10-ethoxy-8-[(morpholin-4-yl)methyl]-2,3,4,6-tetrahydrobenzo[*h*][1,6]naphthyridin-5(1*H*)-one

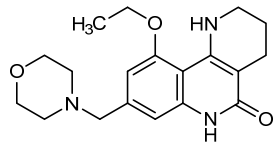
amelparib

10-éthoxy-8-[(morpholin-4-yl)méthyl]-2,3,4,6-tétrahydrobenzo[*h*][1,6]naphtyridin-5(1*H*)-one

amelparib

10-etoxi-8-[(morfolin-4-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidrobenzo[*h*][1,6]naftiridin-5(1*H*)-ona

$C_{19}H_{25}N_3O_3$



amlivirsenum

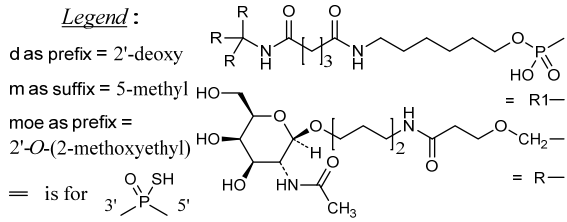
amlivirsen — *all-P-ambo*-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidine 5'-(1-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-13,13-bis{[3-({6-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]hexyl}amino)-3-oxopropoxy]methyl}-8,15,19-trioxo-11-oxa-7,14,20-triazahexacosan-26-yl hydrogen phosphate)

amlivirsen — 5'-(hydrogénophosphate de 1-[(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-13,13-bis{[3-({6-[(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]hexyl}amino)-3-oxopropoxy]méthyl}-8,15,19-trioxo-11-oxa-7,14,20-triazahexacosan-26-yle) de *tout-P-ambo*-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidine

amlivirsén — 5'-(hidrogenofosfato de 1-[(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)oxi]-13,13-bis{[3-({6-[(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)oxi]hexil}amino)-3-oxopropoxi]metil}-8,15,19-trioxo-11-oxa-7,14,20-triazahexacosan-26-ilo) de *todo-P-ambo*-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metilcitidina

$C_{296}H_{428}N_{96}O_{144}P_{20}S_{19}$

R1-moeG=moeCm=moeA=moeG=moeA=dG=dG=dT=dG=dA=dA=dG=dCm=dG=dA=moeA=moeG=moeUm=moeG=moeCm



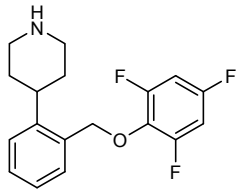
ampreloxetinum

ampreloxetine — 4-{2-[(2,4,6-trifluorophenoxy)methyl]phenyl}piperidine

ampréloxétine — 4-{2-[(2,4,6-trifluorophénoxy)méthyl]phényl}pipéridine

ampreloxetina — 4-{2-[(2,4,6-trifluorofenoxi)metil]fenil}piperidina

$C_{18}H_{18}F_3NO$



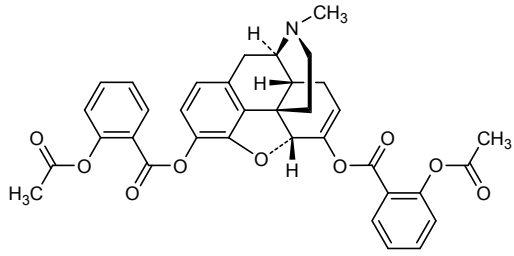
asalhydromorphonum

asalhydromorphone — 17-methyl-4,5α-epoxy-6,7-didehydromorphinan-3,6-diyl bis[2-(acetyloxy)benzoate]

asalhydromorphone — bis[2-(acétyloxy)benzoate] de 17-méthyl-4,5α-époxy-6,7-didéshydromorphinane-3,6-diyle

asalhidromorfona — bis[2-(acetiloxi)benzoato] de 17-metil-4,5α-epoxi-6,7-dideshidromorfinano-3,6-diilo

$C_{35}H_{31}NO_9$



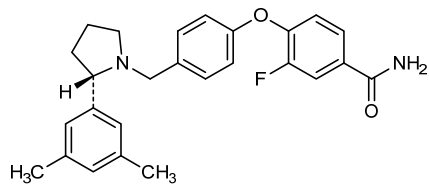
aticaprantum

aticaprant — 4-(4-{[(2*S*)-2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl]methyl}phenoxy)-3-fluorobenzamide

aticaprant — 4-(4-{[(2*S*)-2-(3,5-diméthylphényl)pyrrolidin-1-yl]méthyl}phénoxy)-3-fluorobenzamide

aticaprant — 4-(4-{[(2*S*)-2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il]metil}fenoxi)-3-fluorobenzamida

$C_{26}H_{27}FN_2O_2$



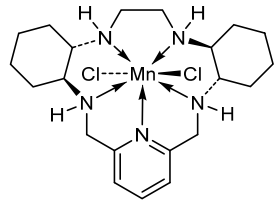
avasopasemum manganum

avasopasem manganese — (*PBPY*-7-11-2344'3')-dichlorido[(1^{1}*S*,1^{2}*S*,7^{1}*S*,7^{2}*S*)-2,6,8,11-tetraaza-4(2,6)-pyridina-1,7(1,2)-dicyclohexanacycloundecaphane-κ^{5}*N*^{2},*N*^{4},*N*^{6},*N*^{8},*N*^{11}]manganese

avasopasem manganèse — (*PBPY*-7-11-2344'3')-dichlorido[(1^{1}*S*,1^{2}*S*,7^{1}*S*,7^{2}*S*)-2,6,8,11-tetraaza-4(2,6)-pyridina-1,7(1,2)-dicyclohexanacycloundécaphane-κ^{5}*N*^{2},*N*^{4},*N*^{6},*N*^{8},*N*^{11}]manganese

avasopasem manganeso — (*PBPY*-7-11-2344'3')-diclorido[(1^{1}*S*,1^{2}*S*,7^{1}*S*,7^{2}*S*)-2,6,8,11-tetraaza-4(2,6)-piridina-1,7(1,2)-diciclohexanacicloundecafano-κ^{5}*N*^{2},*N*^{4},*N*^{6},*N*^{8},*N*^{11}]manganese

$C_{21}H_{35}Cl_2MnN_5$



avoplacelum

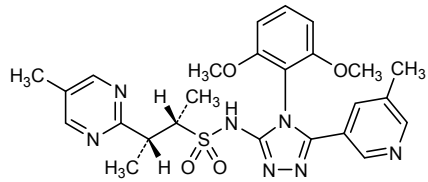
avoplacel — human culture expanded allogenic adherent mesenchymal-like stromal cells for cell-based therapy. Cells are of fetal origin and derived from isolated placentae of healthy donors following a cesarean section. Cells express cell surface markers CD29, CD73, and CD105 and exhibit immunomodulatory, and pro-angiogenic and muscle regeneration effects.

avoplacel	cellules stromales semblables au mésenchyme, humaines, allogéniques, adhérentes, en culture d'expansion, pour thérapie cellulaire. Les cellules sont d'origine fœtale et dérivent du placenta isolé de donneuses en bonne santé, à la suite d'une césarienne. Les cellules expriment les marqueurs de surface CD29, CD73 et CD105 et montrent des effets immunomodulateurs, pro-angiogéniques et de regénération musculaire.
avoplacel	células similares a mesenquimales, estromales, alogénicas, humanas, expandidas en cultivo para terapia celular. Las células son de origen fetal y derivadas de placentas aisladas de donantes sanas tras una cesárea. Las células expresan los marcadores de superficie CD29, CD73 y CD105, y poseen efectos inmunomoduladores, pro-angiogénicos y de regeneración muscular.

azelapragum

azelaprag	(2*S*,3*R*)-*N*-[4-(2,6-dimethoxyphenyl)-5-(5-methylpyridin-3-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(5-methylpyrimidin-2-yl)butane-2-sulfonamide
azélaprag	(2*S*,3*R*)-*N*-[4-(2,6-diméthoxyphényl)-5-(5-méthylpyridin-3-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(5-méthylpyrimidin-2-yl)butane-2-sulfonamide
azelaprag	(2*S*,3*R*)-*N*-[4-(2,6-dimetoxifenil)-5-(5-metilpiridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-3-(5-metilpirimidin-2-il)butano-2-sulfonamida

$C_{25}H_{29}N_7O_4S$



bamadutidum

bamadutide	L-histidyl-D-seryl-L-glutaminylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-L-α-aspartyl-L-leucyl-L-seryl-L-lysyl-L-glutaminyl-N^6-(*N*-hexadecanoyl-L-γ-glutamyl)-L-lysyl-L-α-glutamyl-L-seryl-L-lysyl-L-alanyl-L-alanyl-L-glutaminyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl-L-α-glutamyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-lysyl-L-alanylglycylglycyl-L-prolyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-serinamide

bamadutide

L-histidyl-D-séryl-L-glutaminylglycyl-L-thréonyl-L-phénylalanyl-L-thréonyl-L-séryl-L-α-aspartyl-L-leucyl-L-séryl-L-lysyl-L-glutaminyl-N^6-(*N*-hexadécanoyl-L-γ-glutamyl)-L-lysyl-L-α-glutamyl-L-séryl-L-lysyl-L-alanyl-L-alanyl-L-glutaminyl-L-α-aspartyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-α-glutamyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-lysyl-L-alanylglycylglycyl-L-prolyl-L-séryl-L-sérylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-sérinamide

bamadutida

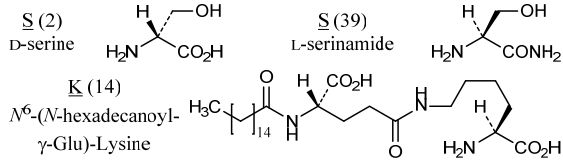
L-histidil-D-seril-L-glutaminilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-L-α-aspartil-L-leucil-L-seril-L-lisil-L-glutaminil-N^6-(*N*-hexadecanoil-L-γ-glutamil)-L-lisil-L-α-glutamil-L-seril-L-lisil-L-alanil-L-alanil-L-glutaminil-L-α-aspartil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-α-glutamil-L-triptofil-L-leucil-L-lisil-L-alanilglicilglicil-L-prolil-L-seril-L-serilglicil-L-alanil-L-prolil-L-prolil-L-prolil-L-serinamida

$C_{200}H_{313}N_{51}O_{63}$

Sequence / Séquence / Secuencia

HSQGTFTSDL SKQKESKAAQ DFIEWLKAGG PSSGAPPPS 39

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



bempegaldesleukinum #

bempegaldesleukin

human interleukin-2 variant (Ala[1] removed, C^{125}>S) produced in *Escherichia coli*, in which an average of 6 lysine residues are N^6 substituted with [(2,7-bis{[methylpoly(oxyethylene)]carbamoyl}-9*H*-fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl

bempégaldesleukine

variant de l'interleukine 2 humaine (Ala1 supprimée, C^{125}>S), produit par *Escherichia coli,* dans lequel environ 6 lysines sont N^6 substituées par le radical [(2,7-bis{[méthylpoly(oxyéthylène)]carbamoyl}-9*H*-fluorén-9-yl)méthoxy]carbonyle

bempegaldesleukina

variante de la interleukina 2 humana (Ala1 suprimida, C^{125}>S), producida por *Escherichia coli,* en la que una media de 6 lisinas son N^6 sustituidas por el radical [(2,7-bis{[metilpoli(oxietileno)]carbamoil}-9*H*-fluoren-9-il)metoxi]carbonilo

$C_{690}H_{1113}N_{177}O_{203}S_6$ $(C_{19}H_{16}N_2O_4$ $[C_2H_4O]_{2n})_6$

Sequence (132 residues) / Séquence (132 résidus) / Secuencia (132 restos)

```
 PTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA 50
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE 100
TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFSQSIIS TLT                   133
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
58-105

Pegylated residues / Résidus pégylés / Restos pegilados

#6 K
N^6-peg-Lys
n # 230

bevifimodum #

bevifimod	staphylococcal protein A (SpA), purified from *Staphylococcus aureus* strain A676 culture medium
bévifimod	protéine A staphylococcique (SpA), purifiée à partir de milieu de culture de la souche A676 de *Staphylococcus aureus*
bevifimod	proteína A estafilocócica (SpA), purificada a partir del medio de cultivo de la cepa A676 de *Staphylococcus aureus*

Sequence / Séquence / Secuencia

```
AQHDEAQQNA FYQVLNMPNL NADQRNGFIQ SLKDDPSQSA NVLGEAQKLN 50
DSQAPKADAQ QNNFNKDQQS AFYEILNMPN LNEAQRNGFI QSLKDDPSQS 100
TNVLGEAKKL NESQAPKADN NFNKEQQNAF YEILNMPNLN EEQRNGFIQS 150
LKDDPSQSAN LLSEAKKLNE SQAPKADNKF NKEQQNAFYE ILHLPNLNEE 200
QRNGFIQSLK DDPSQSANLL AEAKKLNDAQ APKADNKFNK EQQNAFYEIL 250
HLPNLTEEQR NGFIQSLKDD PSVSKEILAE AKKLNDAQAP KEEDNNKPGK 300
EDNNKPGKED NNKPGKEDNN KPGKEDGNKP GKEDNKKPGK EDGNKPGKED 350
NKKPGKEDGN KPGKEDGNKP GKEDGNGVHV VKPGDTVNDI AKANGTTADK 400
IAADNKLADK NMIKPGQEGS VAK                              423
```

bintrafuspum alfa #

bintrafusp alfa	immunoglobulin G1-lambda, anti-[human programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1, programmed death ligand 1, PDCD1 ligand 1, B7 homolog 1, B7-H1, CD274)], human monoclonal antibody, fused at the C-terminus of both heavy chains via a peptidyl linker (450-471), to a fragment of the mature human extracellular domain of human TGF-beta receptor type-2 (TGFR-2, TGFBR2, transforming growth factor-beta receptor type II)TGFβ type II receptor (472-607), dimer, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa; gamma1 heavy chain fused to TGFR-2 (1-607) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 -(IGHD) -IGHJ4*01) [CDRKabatH1: SYIMM (31-35); CDRKabatH2: SIYPSGGITFYADTVKG (50-66); CDRKabatH3: IKLGTVTTVDY (99-109)] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03, (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-449, K450del)) (121-449)], (223-215')-disulfide with lambda light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 -IGLJ1*01) [CDRKabatL1: TGTSSDVGGYNYVS (23-36); CDRKabatL2: DVSNRPS (52-58); CDRKabatL3: SSYTSSSTRV (91-100)] (1'-110') -IGLC1*02 (111'-216')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

bintrafusp alfa	immunoglobuline G1-lambda, anti-[ligand 1 de la protéine 1 de mort cellulaire programmée humain (PD-L1, ligand 1 de mort programmée, ligand 1 PDCD1, homologue 1 de B7, B7-H1, CD274)], anticorps monoclonal humain, fusionnée à l'extrémité C-terminale des deux chaînes lourdes via un linker peptidique (450-471), à un fragment du domaine extracellulaire du récepteur de type-2 du TGF-bêta humain (TGFR-2, TGFBR2, récepteur de type-2 du facteur de croissance transformant-bêta) (472-607), dimère, produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), glycoforme alfa; chaîne lourde gamma1 fusionnée au TGFR-2 (1-607) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 -(IGHD) -IGHJ4*01) [CDRKabatH1: SYIMM (31-35); CDRKabatH2: SIYPSGGITFYADTVKG (50-66); CDRKabatH3: IKLGTVTTVDY (99-109)] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03, (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-449, K450del)) (121-449)], (223-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 -IGLJ1*01) [CDRKabatL1: TGTSSDVGGYNYVS (23-36); CDRKabatL2: DVSNRPS (52-58); CDRKabatL3: SSYTSSSTRV (91-100)] (1'-110') -IGLC1*02 (111'-216')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), glycoforme alfa
bintrafusp alfa	inmunoglobulina G1-lambda, anti-[ligando 1 de la proteína 1 de muerte celular programada humana (PD-L1, ligando 1 de muerte programada, ligando 1 PDCD1, homólogo 1 de B7, B7-H1, CD274)], anticuerpo monoclonal humano, fusionado en el extremo C-terminal de las diez cadenas pesadas mediante un conector peptídico (451-471), a un fragmento del dominio mature human extracelular del receptor tipo-2 del TGF-beta humano (TGFR-2, TGFBR2, receptor tipo-2 del factor de crecimiento transformante-beta)TGFβ type II receptor (472-607), dímero, producido en las células ováricas de hamsters chinos (CHO), glicoforma alfa; cadena pesada gamma1 fusionada al TGFR-2 (1-607) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 -(IGHD) -IGHJ4*01) [CDRKabatH1: SYIMM (31-35); CDRKabatH2: SIYPSGGITFYADTVKG (50-66); CDRKabatH3: IKLGTVTTVDY (99-109)] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03, (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-449, K450del)) (121-449)], (223-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 -IGLJ1*01) [CDRKabatL1: TGTSSDVGGYNYVS (23-36); CDRKabatL2: DVSNRPS (52-58); CDRKabatL3: SSYTSSSTRV (91-100)] (1'-110') -IGLC1*02 (111'-216')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamsters chinos (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYIMMWVRQA PGKGLEWVSS  50
IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK 100
LGTVTTVDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGA 450
GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GIPPHVQKSV NNDMIVTDNN GAVKFPQLCK 500
FCDVRFSTCD NQKSCMSNCS ITSICEKPQE VCVAVWRKND ENITLETVCH 550
DPKLPYHDFI LEDAASPKCI MKEKKKPGET FFMCSCSSDE CNDNIIFSEE 600
YNTSNPD                                                 607
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

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

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

```
Intra-H:  22-96    147-203   264-324   370-428
          22"-96"  147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-H (TGFR-2)  499-532  502-519   509-515   525-549   569-584   586-591
                  499"-532" 502"-519" 509"-515" 525"-549" 569"-584" 586"-591"
Intra-L:  22'-90'   138'-197'
          22'"-90"' 138'"-197'"
Inter-H-L:  223-215'  223"-215'"
Inter-H-H:  229-229"  232-232"
```

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

H CH2: Asn-300
TGFR-2: Asn-518, Asn-542, Asn-602

birtamimabum #

birtamimab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* serum amyloid A (AA) and immunoglobulin amyloid light chain (AL)], monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (89.8%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (84.0%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ4*01 (92.9%)) [8.10.10] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (216) (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-110*01 (91.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-30*02 (87.0%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (91.7%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3A45.1 (158), V101 (196)(113'-219')]; dimer (228-228'':231-231'')-bisdisulfide
birtamimab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloïde A sérique (AA) et chaîne légère amyloïde (AL) d'immunoglobuline)], anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (89.8%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (84.0%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ4*01 (92.9%)) [8.10.10] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (216) (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-219') -disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-110*01 (91.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-30*02 (87.0%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (91.7%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3A45.1 (158), V101 (196)(113'-219')]; dimère (228-228'':231-231'')-bisdisulfure

birtamimab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amiloide A sérica (AA) y cadena ligera amiloide (AL) de inmunoglobulina)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (89.8%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (84.0%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ4*01 (92.9%)) [8.10.10] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (216) (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-219') -disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-110*01 (91.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-30*02 (87.0%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (91.7%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3A45.1 (158), V101 (196)(113'-219')]; dímero (228-228'':231-231'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN TYAMYWIRQA PGKGLEWVAR  50
IRSKSNNYAI YYADSVKDRF TISRDDSKNS LYLQMNSLKT EDTAVYYCAR 100
PYSDSFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLV HSTGNTYLHW YLQKPGQSPQ  50
LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHVP 100
FTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-98 146-202 263-323 369-427
22"-98" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-219' 222"-219'"
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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

brilaroxazinum

brilaroxazine

6-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one

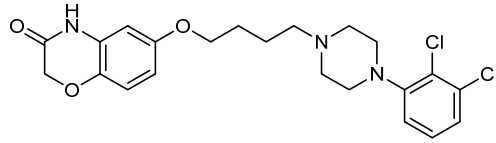
brilaroxazine

6-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butoxy}-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one

brilaroxazina

6-{4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi}-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona

$C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_3$



budigalimabum #

budigalimab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-448) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (76.5%) -(IGHD) -IGHJ6*03 (90.9%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (215) (119-216), hinge (217-231), CH2 L1.3>A (235), L1.2>A (236) (232-341), CH3 E12 (357), M14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-117*01 (89.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-28*01 or IGKV2-29*02 (85.0%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (227-227":230-230")-bisdisulfide
budigalimab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-448) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (76.5%) -(IGHD) -IGHJ6*03 (90.9%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (215) (119-216), charnière (217-231), CH2 L1.3>A (235), L1.2>A (236) (232-341), CH3 E12 (357), M14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-117*01 (89.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-28*01 or IGKV2-29*02 (85.0%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure
budigalimab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-448) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (76.5%) -(IGHD) -IGHJ6*03 (90.9%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (215) (119-216), bisagra (217-231), CH2 L1.3>A (235), L1.2>A (236) (232-341), CH3 E12 (357), M14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-117*01 (89.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-28*01 or IGKV2-29*02 (85.0%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EIQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT HYGMNWVRQA PGQGLEWVGW  50
VNTYTGEPTY ADDFKGRLTF TLDTSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTREG 100
EGLGFGDWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPEAAGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSIV HSHGDTYLEW YLQKPGQSPQ  50
LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSHIP 100
VTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications

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'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-219' 221"-219'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

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

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

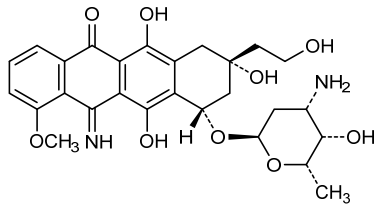
camsirubicinum

camsirubicin (8*R*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyethyl)-12-imino-1-methoxy-7,9,10,12-tetrahydrotetracen-5(8*H*)-one

camsirubicine (8*R*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyéthyl)-12-imino-1-méthoxy-7,9,10,12-tétrahydrotétracén-5(8*H*)-one

camsirubicina (8*R*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-*lixo*-hexopiranosil)oxi]-6,8,11-trihidroxi-8-(2-hidroxietil)-12-imino-1-metoxi-7,9,10,12-tetrahidrotetracen-5(8*H*)-ona

$C_{27}H_{32}N_2O_9$



cemiplimabum #

cemiplimab immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), hinge S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (86.3%) -IGKJ3*01 (75.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (223-223'':226-226'')-bisdisulfide

cémiplimab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), charnière S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (86.3%) -IGKJ3*01 (75.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimère (223-223'':226-226'')-bisdisulfure

cemiplimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma4 (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), bisagra S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (86.3%) -IGKJ3*01 (75.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dímero (223-223'':226-226'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGV LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NFGMTWVRQA PGKGLEWVSG  50
ISGGGRDTYF ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLKGED TAVYYCVKWG 100
NIYFDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC 200
NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV 300
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP 350
SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS 400
FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK       444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDSIT ITCRASLSIN TFLNWYQQKP GKAPNLLIYA  50
ASSLHGGVPS RFSGSGSGTD FTLTIRTLQP EDFATYYCQQ SSNTPFTFGP 100
GTVVDFRRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 144-200 258-318 364-422
22"-96" 144"-200" 258"-318" 364"-422"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 131-214' 131"-214'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 223-223" 226-226"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
294, 294"
C-terminal lysine clipping:
H CHS K2: 444, 444"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

cenupatidum

cenupatide

N^2-acetyl-L-arginyl-2-methylalanyl-L-arginyl-α-methyl-L-phenylalaninamide

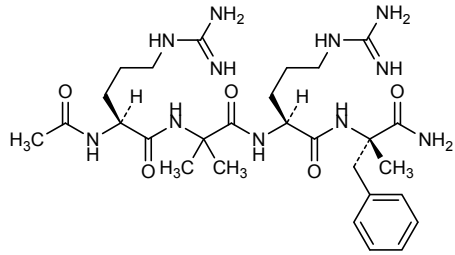
cénupatide

N^2-acétyl-L-arginyl-2-méthylalanyl-L-arginyl-α-méthyl-L-phénylalaninamide

cenupatida

N^2-acetil-L-arginil-2-metilalanil-L-arginil-α-metil-L-fenilalaninamida

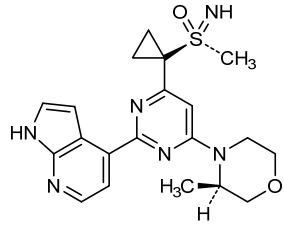
$C_{28}H_{47}N_{11}O_5$



ceralasertibum

ceralasertib	(*R*)-imino(methyl)(1-{6-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl}cyclopropyl)-λ^6-sulfanone
céralasertib	(*R*)-imino(méthyl)(1-{6-[(3*R*)-3-méthylmorpholin-4-yl]-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl}cyclopropyl)-λ^6-sulfanone
ceralasertib	(*R*)-imino(metil)(1-{6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il}ciclopropil)-λ^6-sulfanona

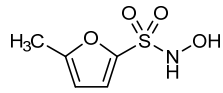
$C_{20}H_{24}N_6O_2S$



cimlanodum

cimlanod	*N*-hydroxy-5-methylfuran-2-sulfonamide
cimlanod	*N*-hydroxy-5-méthylfurane-2-sulfonamide
cimlanod	*N*-hidroxi-5-metilfurano-2-sulfonamida

$C_5H_7NO_4S$



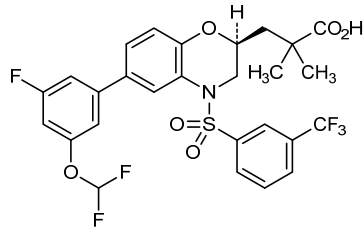
cintirorgonum

cintirorgon	3-{(2*S*)-6-[3-(difluoromethoxy)-5-fluorophenyl]-4-[3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl}-2,2-dimethylpropanoic acid
cintirorgon	acide 3-{(2*S*)-6-[3-(difluorométhoxy)-5-fluorophényl]-4-[3-(trifluorométhyl)ben-zène-1-sulfonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl}-2,2-diméthylpropanoïque

cintirorgón

ácido 3-{(2*S*)-6-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]-4-[3-(trifluorometil)ben-ceno-1-sulfonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-il}-2,2-dimetilpropanoico

$C_{27}H_{23}F_6NO_6S$



coblopasvirum

coblopasvir

methyl {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[7-(2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl)-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl]phenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

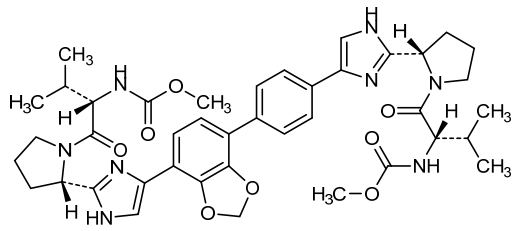
coblopasvir

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[7-(2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl)-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl]phényl}-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate de méthyle

coblopasvir

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[7-(2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il)-2*H*-1,3-benzodioxol-4-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

$C_{41}H_{50}N_8O_8$



cotadutidum

cotadutide

L-histidyl-L-seryl-L-glutaminylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-L-α-aspartyl-N^6-(*N*-hexadecanoyl-L-γ-glutamyl)-L-lysyl-L-seryl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-seryl-L-α-glutamyl-L-arginyl-L-alanyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-alanyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-α-glutamyl-L-alanylglycylglycine

cotadutide

L-histidyl-L-séryl-L-glutaminylglycyl-L-thréonyl-L-phénylalanyl-L-thréonyl-L-séryl-L-α-aspartyl-*N*^{6}-(*N*-hexadécanoyl-L-γ-glutamyl)-L-lysyl-L-séryl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-séryl-L-α-glutamyl-L-arginyl-L-alanyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-alanyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-α-glutamyl-L-alanylglycylglycine

cotadutida

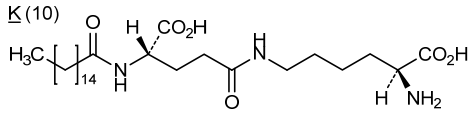
L-histidil-L-seril-L-glutaminilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-L-α-aspartil-*N*^{6}-(*N*-hexadecanoil-L-γ-glutamil)-L-lisil-L-seril-L-α-glutamil-L-tirosil-L-leucil-L-α-aspartil-L-seril-L-α-glutamil-L-arginil-L-alanil-L-arginil-L-α-aspartil-L-fenilalanil-L-valil-L-alanil-L-triptofil-L-leucil-L-α-glutamil-L-alanilglicilglicina

$C_{167}H_{252}N_{42}O_{55}$

Sequence / Séquence / Secuencia

HSQGTFTSDK SEYLDSERAR DFVAWLEAGG 30

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado



crovalimabum #

crovalimab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* C5 (complement 5)], monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-451) [VH (*Vicugna pacos* IGHV3S1*01 (70.4%)/*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (69.4%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [9.8.15] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (220) (124-221), hinge (222-236), CH2 L1.2>R (241), G1.1>R (242), S3>K (245), A110>G (333), A115>S (336), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364), M107>L (434), N114>A (440), Q118>R (444), S120>E (446) (347-451), CHS G1>del, K2>del) (124-451)], (226-217')-disulfide with kappa light chain (1'-217') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 or IGKV1D-13*01 (94.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (156), V101 (194) (111'-217')]; dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide

crovalimab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* C5 (complément 5)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH (*Vicugna pacos* IGHV3S1*01 (70.4%)/*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (69.4%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [9.8.15] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (220) (124-221), charnière (222-236), CH2 L1.2>R (241), G1.1>R (242), S3>K (245), A110>G (333), A115>S (336), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364), M107>L (434), N114>A (440), Q118>R (444), S120>E (446) (347-451), CHS G1>del, K2>del) (124-451)], (226-217')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-217') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 or IGKV1D-13*01 (94.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (156), V101 (194) (111'-217')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure

crovalimab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* C5 (complemento 5)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-451) [VH (*Vicugna pacos* IGHV3S1*01 (70.4%)/*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (69.4%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [9.8.15] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (220) (124-221), bisagra (222-236), CH2 L1.2>R (241), G1.1>R (242), S3>K (245), A110>G (333), A115>S (336), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364), M107>L (434), N114>A (440), Q118>R (444), S120>E (446) (347-451), CHS G1>del, K2>del) (124-451)], (226-217')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-217') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 or IGKV1D-13*01 (94.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (156), V101 (194) (111'-217')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG  50
AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD 100
AGYDYPTHAM HYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS 450
P                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG  50
ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT 100
FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ 150
WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT 200
HQGLSSPVTK SFNRGEC                                     217
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 150-206 267-327 373-431
22"-97" 150"-206" 267"-327" 373"-431"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 137'-197'
23'"-88'" 137'"-197'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 226-217' 226"-217'"
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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

danicopanum

danicopan

(2*S*,4*R*)-1-{[3-acetyl-5-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1*H*-indazol-1-yl]acetyl}-*N*-(6-bromopyridin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide

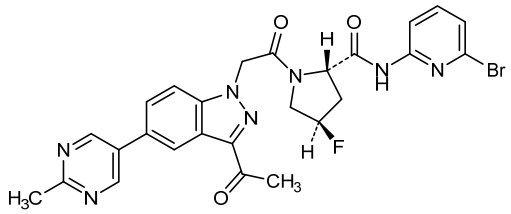
danicopan

(2*S*,4*R*)-1-{[3-acétyl-5-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-1*H*-indazol-1-yl]acétyl}-*N*-(6-bromopyridin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide

danicopán

(2*S*,4*R*)-1-{[3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1*H*-indazol-1-il]acetil}-*N*-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

$C_{26}H_{23}BrFN_7O_3$



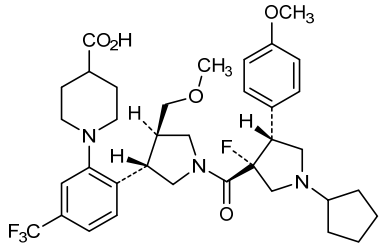
dersimelagonum

dersimelagon — 1-{2-[(3*S*,4*R*)-1-[(3*R*,4*R*)-1-cyclopentyl-3-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-3-carbonyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl}piperidine-4-carboxylic acid

dersimélagon — acide 1-{2-[(3*S*,4*R*)-1-[(3*R*,4*R*)-1-cyclopentyl-3-fluoro-4-(4-méthoxyphényl)pyrrolidine-3-carbonyl]-4-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-3-yl]-5-(trifluorométhyl)phényl}pipéridine-4-carboxylique

dersimelagón — ácido 1-{2-[(3*S*,4*R*)-1-[(3*R*,4*R*)-1-ciclopentil-3-fluoro-4-(4-metoxifenil)pirrolidina-3-carbonil]-4-(metoximetil)pirrolidin-3-il]-5-(trifluorometil)fenil}piperidina-4-carboxílico

$C_{36}H_{45}F_4N_3O_5$



dilanubicelum

dilanubicel — Allogeneic umbilical cord CD34$^+$ enriched blood cells. The drug substance consists of the total progeny generated from culture of enriched CD34$^+$ umbilical cord blood cells that have been cultured *ex vivo* in the presence of immobilised engineered Notch ligand Delta1$^{ext\text{-}IgG}$ (DXI) and recombinant cytokines. Cell phenotype distribution: CD3, CD7, CD14, CD15, CD16+CD56+ (both stained together), CD34, CD41, CD45RA, CD56, and CD90. Cells are intended to enhance reconstitution in hematopoietic stem cell transplantation patients with high risk of iatrogenic conditioning-related prolonged pancytopenia.

dilanubicel — cellules du sang de cordon ombilical, allogéniques, enrichies en CD34+. Le principe actif consiste en la totalité de la descendance générée par la culture des cellules de sang de cordon ombilical enrichies en CD34+ mises en culture *ex vivo* en présence de ligand Notch Delta1$^{ext\text{-}IgG}$ (DXI) immobile et de cytokines recombinantes. Distribution du phénotype cellulaire: CD3, CD7, CD14, CD15, CD16+CD56+ (les deux teintés ensemble), CD34, CD41, CD45RA, CD56, et CD90. Les cellules sont destinées à accroitre la récupération après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, des patients avec un fort risque de pancytopénie prolongée lié à la condition iatrogénique.

dilanubicel

Células de sangre de cordón umbilical, alogénicas, enriquecidas en CD34+. El principio activo consta del total de la progenie generada en el cultivo de células de sangre de cordón umbilical enriquecidas en CD34+ que se han cultivado *ex vivo* en presencia del ligando ingenierizado de Notch Delta1$^{ext\text{-}IgG}$ (DXI) inmovilizado y de citoquinas recombinantes. Distribución del fenotipo celular: CD3, CD7, CD14, CD15, CD16+CD56+ (ambos teñidos juntos), CD34, CD41, CD45RA, CD56 y CD90. Las células se pretenden usar para potenciar la reconstitución en pacientes sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas con alto riesgo de pancitopenia prolongada, relacionada con el acondicionamiento iatrogénico.

dilpacimabum #

dilpacimab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)] and anti-[*Homo sapiens* VEGFA (vascular endothelial growth factor A,VEGF-A, VEGF)], dual-variable domain humanized monoclonal antibody, bispecific;
dual-variable gamma1 heavy chain (1-577) [humanized VH anti-DLL4 (*Homo sapiens* IGHV3-48*01 (89.8%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.11] (1-118) -6-mer linker (119-124) -humanized VH anti-VEGFA (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 or IGHV3-30*02 (76.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.16] (125-247) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (344) (248-345), hinge (346-360), CH2 L1.3>A (364), L1.2>A (365) (361-470), CH3 E12 (486), M14 (488) (471-575), CHS (576-577)) (248-577)], (350-334')-disulfide with dual-variable kappa light chain (1'-334') [humanized V-KAPPA anti-DLL4 (*Homo sapiens* IGKV1D-13*01 (88.3%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -13-mer linker (108-120) -humanized V-KAPPA anti-VEGFA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (88.4%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (121-227) -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (273), V101 (311)(228'-334')]; dimer (356-356":359-359")-bisdisulfide

dilpacimab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)] et anti-[*Homo sapiens* VEGFA (facteur de croissance A de l'endothélium vasculaire, VEGF-A, VEGF)], anticorps monoclonal humanisé double-variable domaine, bispécifique;
chaîne lourde gamma1 avec double-variable (1-577) [VH humanisé anti-DLL4 (*Homo sapiens* IGHV3-48*01 (89.8%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.11] (1-118) -6-mer linker (119-124) -VH humanisé anti-VEGFA (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 ou IGHV3-30*02 (76.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.16] (125-247) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (344) (248-345), charnière (346-360), CH2 L1.3>A (364), L1.2>A (365) (361-470), CH3 E12 (486), M14 (488) (471-575), CHS (576-577)) (248-577)], (350-334')-disulfure à la chaîne légère kappa avec double-variable (1'-334') [V-KAPPA humanisé anti-DLL4 (*Homo sapiens* IGKV1D-13*01 (88.3%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -13-mer linker (108-120) -V-KAPPA humanisé anti-VEGFA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (88.4%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (121-227) -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (273), V101 (311) (228'-334')]; dimère (356-356":359-359")-bisdisulfure

dilpacimab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)] y anti-[*Homo sapiens* VEGFA (factor de crecimiento A del endotelio vascular, VEGF-A, VEGF)], anticuerpo monoclonal humanizado doble-variable dominio, biespecífico;
cadena pesada gamma1 con doble-variable (1-577) [VH humanizado anti-DLL4 (*Homo sapiens* IGHV3-48*01 (89.8%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.11] (1-118) -6-mer espaciador (119-124) -VH humanizado anti-VEGFA (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 orIGHV3-30*02 (76.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.16] (125-247) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (344) (248-345), bisagra (346-360), CH2 L1.3>A (364), L1.2>A (365) (361-470), CH3 E12 (486), M14 (488) (471-575), CHS (576-577)) (248-577)], (350-334')-disulfuro con la cadena ligera kappa con doble-variable (1'-334') [V-KAPPA humanizado anti-DLL4 (*Homo sapiens* IGKV1D-13*01 (88.3%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -13-mer espaciador (108-120) -V-KAPPA humanizado anti-VEGFA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (88.4%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (121-227) -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (273), V101 (311) (228'-334')]; dímero (356-356":359-359")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NFPMAWVRQA PGKGLEWVAT  50
ISSSDGTTYY RDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARGY 100
YNSPFAYWGQ GTLVTVSSAS TKGPEVQLVE SGGGLVQPGG SLRLSCAASG 150
YTFTNYGMNW VRQAPGKGLE WVGWINTYTG EPTYAADFKR RFTFSLDTSK 200
STAYLQMNSL RAEDTAVYYC AKYPHYYGSS HWYFDVWGQG TLVTVSSAST 250
KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF 300
PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC 350
DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED 400
PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK 450
CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK 500
GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 550
NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK                         577
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASEDIY SNLAWYQQKP GKAPKLLIYD  50
TNNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNNYPPTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS 150
NYLNWYQQKP GKAPKVLIYF TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP 200
EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA 250
SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT 300
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC                  334
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 146-220 274-330 391-451 497-555
22"-96" 146"-220" 274"-330" 391"-451" 497"-555"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 143'-208' 254'-314'
23'"-88'" 143'"-208'" 254'"-314'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 350-334' 350"-334'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 356-356" 359-359"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
427, 427"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

dostarlimabum #
dostarlimab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], humanized monoclonal antibody;

gamma4 heavy chain (1-443) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (93.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.3%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), hinge S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-9*01 (85.3%) -IGKJ2*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (222-222'':225-225'')-bisdisulfide

dostarlimab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 (1-443) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (93.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.3%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), charnière S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-9*01 (85.3%) -IGKJ2*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (222-222'':225-225'')-bisdisulfure

dostarlimab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-443) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (93.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.3%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), bisagra S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-9*01 (85.3%) -IGKJ2*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (222-222'':225-225'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYDMSWVRQA PGKGLEWVST  50
ISGGGSYTYY QDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASPY 100
YAMDYWGQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTKTYTCN 200
VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS 250
RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTYRVVS 300
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 350
QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF 400
FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS LGK        443
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQLTQSPSF LSAYVGDRVT ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW  50
ASTLHTGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQH YSSYPWTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	143-199	257-317	363-421
	22"-96"	143"-199"	257"-317"	363"-421"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	130-214'	130"-214'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	222-222"	225-225"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
293, 293"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados
C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
443, 443"

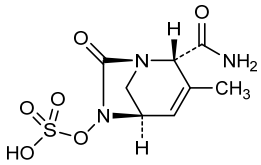
durlobactamum

durlobactam — (1*R*,2*S*,5*R*)-2-carbamoyl-3-methyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-yl hydrogen sulfate

durlobactam — hydrogénosulfate de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-carbamoyl-3-méthyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-én-6-yle

durlobactam — hidrogenosulfato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-en-6-ile

$C_8H_{11}N_3O_6S$



eftozanerminum alfa #

eftozanermin alfa — Gln[1]-human single-chain tumor necrosis factor ligand superfamily member 10 (TNFSF10, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) receptor binding domain fragment, repeat of three identical chains (2-161, 171-330, 340-499) fused together via glycosylated linkers (162-170 connecting chain I to chain II and 331-339 connecting chain II to chain III), fused via linker (500-511) to an Fc fragment of human immunoglobulin G1 (512-740) [*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH2 (524-633 (Asn[590]>Ser)), CH3 (634-738),CHS (739-740))], dimer, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

eftozanermine alfa — Gln[1]-chaîne unique du membre 10 de la superfamille des ligands du facteur de nécrose tumorale humain (TNFSF10, ligand inducteur d'apoptose apparenté au TNF, TRAIL) fragment du domaine se liant au récepteur, répétition de trois chaînes identiques, (2-161, 171-330, 340-499) fusionnées via des linkers glycosylés (162-170 liant la chaîne I à la chaîne II et 331-339 liant la chaîne II à la chaîne III), fusionné via un linker (500-511) au fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (512-740) [*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH2 (524-633 (Asn[590]>Ser)), CH3 (634-738),CHS (739-740))], dimère, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

eftozanermina alfa — Gln[1]-cadena única del miembro 10 de la superfamilia de los ligandos del factor de necrosis tumoral humano (TNFSF10, ligando inductor de la apoptosis relacionado con el TNF, TRAIL) fragmento del dominio que se une al receptor, repetición de tres cadenas idénticas, (2-161, 171-330, 340-499) fusionadas mediante los conectores glicosilados (162-170 que une la cadena I a la cadena II y 331-339 que une la cadena II a la cadena III), fusionado mediante un enlace (500-511) al fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana (512-740) [*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH2 (524-633 (Asn[590]>Ser)), CH3 (634-738),CHS (739-740))], dímero, producido en las células ováricas de hamster chinos (CHO), glicoforma alfa

Monomer / monomère / monómero

```
QRVAAHITGT RGRSNTLSSP NSKNEKALGR KINSWESSRS GHSFLSNLHL  50
RNGELVIHEK GFYYIYSQTY FRFQEEIKEN TKNDKQMVQY IYKYTSYPDP 100
ILLMKSARNS CWSKDAEYGL YSIYQGGIFE LKENDRIFVS VTNEHLIDMD 150
HEASFFGAFL VGGSGSGNGS RVAAHITGTR GRSNTLSSPN SKNEKALGRK 200
INSWESSRSG HSFLSNLHLR NGELVIHEKG FYYIYSQTYF RFQEEIKENT 250
KNDKQMVQYI YKYTSYPDPI LLMKSARNSC WSKDAEYGLY SIYQGGIFEL 300
KENDRIFVSV TNEHLIDMDH EASFFGAFLV GGSGSGNGSR VAAHITGTRG 350
RSNTLSSPNS KNEKALGRKI NSWESSRSGH SFLSNLHLRN GELVIHEKGF 400
YYIYSQTYFR FQEEIKENTK NDKQMVQYIY KYTSYPDPIL LMKSARNSCW 450
SKDAEYGLYS IYQGGIFELK ENDRIFVSVT NEHLIDMDHE ASFFGAFLVG 500
GPGSSSSSSS GSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP 550
EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYS STYRVVSVLT 600
VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE 650
MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY 700
SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK           740
```

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

Intra-chain	111-280	554-614	660-718
	111-280'	554'-614'	660'-718'
Inter-chain	513-513'	519-519'	522-522'

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-168 Asn-337

eladocagenum exuparvovecum #

eladocagene exuparvovec — a recombinant non-replicating adeno-associated virus serotype 2 (AAV2) vector comprising a dopa decarboxylase (DDC, AADC) variant 2 cDNA transcript, which encodes human aromatic-L-amino-acid decarboxylase isoform 1, under the control of the cytomegalovirus (CMV) intermediate-early (IE) promoter and SV40 poly A transcription terminator.

éladocagène exuparvovec — vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) non-répliquant recombinant contenant une transcription ADNc du variant 2 de la dopa décarboxylase (DDC, AADC) codant pour l'isoforme 1 de l'acide L-aminé aromatique décarboxylase humaine, sous le contrôle d'un promoteur intermédiaire précoce de cytomegalovirus (CMV) et une séquence poly-A de SV40 de terminaison de la transcription

eladocagén exuparvovec — Un vector de virus adenoasociado recombinante no replicativo de serotipo 2 (AAV2) que consta de un tránscrito cDNA de la variante 2 de la dopa descarboxilasa, que codifica para la isoforma 1 de la L-aminoácido aromático descarboxilasa humana, bajo el control del promotor intermedio temprano del citomegalovirus y un terminador de la transcripción poli A de SV40.

elopultidum

elopultide — L-isoleucyl-L-prolyl-L-seryl-L-seryl-L-prolyl-L-valyl-L-histidyl-L-leucyl-L-lysyl-L-arginyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucylglycyl-L-leucine

élopultide — L-isoleucyl-L-prolyl-L-séryl-L-séryl-L-prolyl-L-valyl-L-histidyl-L-leucyl-L-lysyl-L-arginyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-leucylglycyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucylglycyl-L-leucine

elopultida

L-isoleucil-L-prolil-L-seril-L-seril-L-prolil-L-valil-L-histidil-L-leucil-L-lisil-L-arginil-L-leucil-L-lisil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-isoleucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-isoleucil-L-leucilglycil-L-alanil-L-leucil-L-leucil-L-leucilglicil-L-leucina

$C_{178}H_{320}N_{40}O_{36}$

IPSSPVHLKR LKLLLLLLLL ILLLILGALL LGL 33

eluforsenum

eluforsen

all-P-ambo-[1-33]tritriaconta-2'-*O*-methyl-[1-32]dotriaconta-*P*-thio-AUCAUAGGAA ACACCAAAGA UGAUAUUUUC UUU;
all-P-ambo-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridine

éluforsen

tout-P-ambo-[1-33]tritriaconta-2'-*O*-méthyl-[1-32]dotriaconta-*P*-thio-AUCAUAGGAA ACACCAAAGA UGAUAUUUUC UUU;
tout-P-ambo-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridine

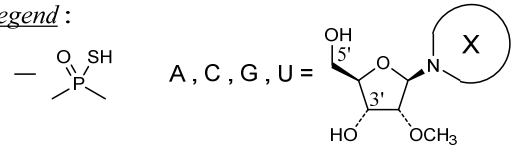
eluforsén

todo-P-ambo-[1-33]tritriaconta-2'-*O*-metil-[1-32]dotriaconta-*P*-tio-AUCAUAGGAA ACACCAAAGA UGAUAUUUUC UUU;
todo-P-ambo-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridina

$C_{347}H_{452}N_{122}O_{195}P_{32}S_{32}$

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

Legend :



encequidarum

encequidar

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)ethyl]phenyl}-2*H*-tetrazol-5-yl)-4,5-dimethoxyphenyl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-carboxamide

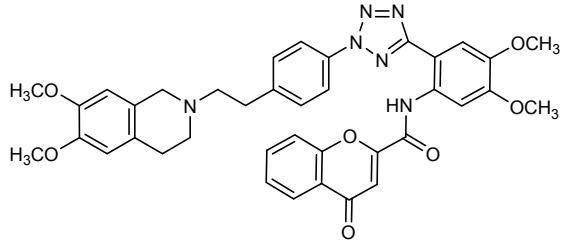
encéquidar

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl)éthyl]phényl}-2*H*-tétrazol-5-yl)-4,5-diméthoxyphényl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyrane-2-carboxamide

encequidar

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolein-2(1*H*)-il)etil]fenil}-2*H*-tetrazol-5-il)-4,5-dimetoxifenil]-4-oxo-4*H*-1-benzopirano-2-carboxamida

$C_{38}H_{36}N_6O_7$



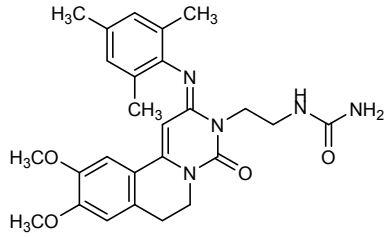
ensifentrinum

ensifentrine — *N*-(2-{(2*E*)-9,10-dimethoxy-4-oxo-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)imino]-6,7-dihydro-2*H*-pyrimido[6,1-*a*]isoquinolin-3(4*H*)-yl}ethyl)urea

ensifentrine — *N*-(2-{(2*E*)-9,10-diméthoxy-4-oxo-2-[(2,4,6-triméthylphényl)imino]-6,7-dihydro-2*H*-pyrimido[6,1-*a*]isoquinoléin-3(4*H*)-yl}éthyl)urée

ensifentrina — *N*-(2-{(2*E*)-9,10-dimetoxi-4-oxo-2-[(2,4,6-trimetilfenil)imino]-6,7-dihidro-2*H*-pirimido[6,1-*a*]isoquinolein-3(4*H*)-il}etil)urea

$C_{26}H_{31}N_5O_4$



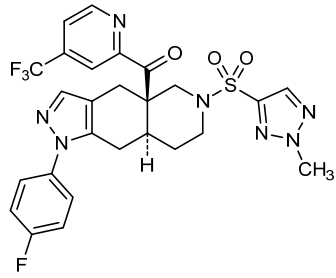
exicorilantum

exicorilant — [(4a*R*,8a*S*)-1-(4-fluorophenyl)-6-(2-methyl-2*H*-1,2,3-triazole-4-sulfonyl)-1,4,5,6,7,8,8a,9-octahydro-4a*H*-pyrazolo[3,4-*g*]isoquinolin-4a-yl][4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]methanone

exicorilant — [(4a*R*,8a*S*)-1-(4-fluorophényl)-6-(2-méthyl-2*H*-1,2,3-triazole-4-sulfonyl)-1,4,5,6,7,8,8a,9-octahydro-4a*H*-pyrazolo[3,4-*g*]isoquinoléin-4a-yl][4-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthanone

exicorilant — [(4a*R*,8a*S*)-1-(4-fluorofenil)-6-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-sulfonil)-1,4,5,6,7,8,8a,9-octahidro-4a*H*-pirazolo[3,4-*g*]isoquinolein-4a-il][4-(trifluorometil)piridin-2-il]metanona

$C_{26}H_{23}F_4N_7O_3S$



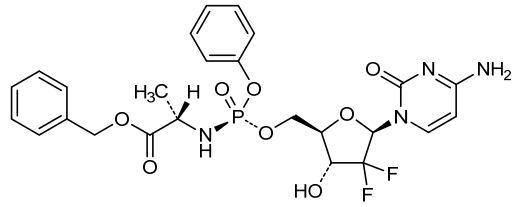
fosgemcitabinum palabenamidum

fosgemcitabine palabenamide — benzyl *N*-[(*P*$^{5'}$*S*)-2'-deoxy-2',2'-difluoro-*O*$^{5'}$-phenyl-5'-cytidylyl]-L-alaninate

fosgemcitabine palabénamide — *N*-[(*P*$^{5'}$*S*)-2'-désoxy-2',2'-difluoro-*O*$^{5'}$-phényl-5'-cytidylyl]-L-alaninate de benzyle

fosgemcitabina palabenamida — *N*-[(*P*$^{5'}$*S*)-2'-desoxi-2',2'-difluoro-*O*$^{5'}$-fenil-5'-citidilil]-L-alaninato de bencilo

$C_{25}H_{27}F_2N_4O_8P$



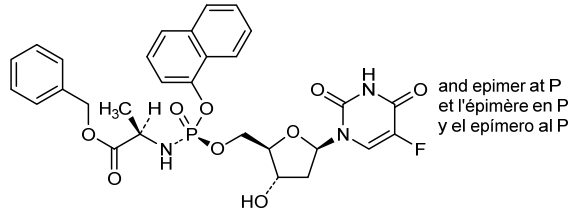
fosifloxuridinum nafalbenamidum

fosifloxuridine nafalbenamide — benzyl *N*-[*P*-*ambo*-2'-deoxy-5-fluoro-*O*$^{5'}$-(naphthalen-1-yl)-5'-uridylyl]-L-alaninate

fosifloxuridine nafalbénamide — *N*-[*P*-*ambo*-2'-désoxy-5-fluoro-*O*$^{5'}$-(naphtalén-1-yl)-5'-uridylyl]-L-alaninate de benzyle

fosifloxuridina nafalbenamida — *N*-[*P*-*ambo*-2'-desoxi-5-fluoro-*O*$^{5'}$-(naftalen-1-il)-5'-uridilil]-L-alaninato de bencilo

$C_{29}H_{29}FN_3O_9P$



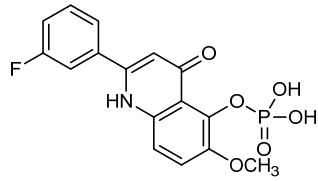
foslinanibum

foslinanib — 2-(3-fluorophenyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-5-yl dihydrogen phosphate

foslinanib — dihydrogénophosphate de 2-(3-fluorophényl)-6-méthoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoléin-5-yle

foslinanib — dihidrogenofosfato de 2-(3-fluorofenil)-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-ilo

$C_{16}H_{13}FNO_6P$



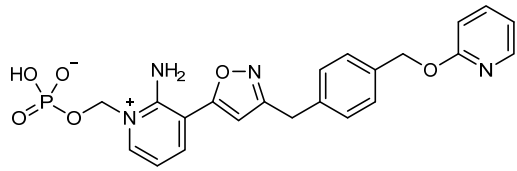
fosmanogepixum

fosmanogepix — [1^2-amino-6-oxa-1(3),7(2)-dipyridina-2(5,3)-[1,2]oxazola-4(1,4)-benzenaheptaphan-1^1-ium-1^1-yl]methyl hydrogen phosphate

fosmanogépix — hydrogénophosphate de [1^2-amino-6-oxa-1(3),7(2)-dipyridina-2(5,3)-[1,2]oxazola-4(1,4)-benzénaheptaphan-1^1-ium-1^1-yl]méthyle

fosmanogepix — hidrogenofosfato de [1^2-amino-6-oxa-1(3),7(2)-dipiridina-2(5,3)-[1,2]oxazola-4(1,4)-bencenaheptafan-1^1-ium-1^1-il]metilo

$C_{22}H_{21}N_4O_6P$



frovocimabum #

frovocimab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, neural apoptosis-regulated convertase 1, NARC1, NARC-1, proprotein convertase 9, PC9) catalytic domain], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-451) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-21*01 (88.8%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (100%)) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (126-223), hinge S10>P (233) (224-235), CH2 F1.3>A (239), L1.2>A (240) (236-345), CH3 (346-450), CHS K2>del (451)) (126-451)], (139-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (87.00%) -IGKJ1*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (231-231":234-234")-bisdisulfide

frovocimab — immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9, convertase 1 régulée par l'apoptose neuronale, NARC1, NARC-1, proprotéine convertase 9, PC9)], anticorps monoclonal humanisé;

chaîne lourde gamma4 (1-451) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-21*01 (88.8%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (100%)) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (126-223), charnière S10>P (233) (224-235), CH2 F1.3>A (239), L1.2>A (240) (236-345), CH3 (346-450), CHS K2>del (451)) (126-451)], (139-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (87.00%) -IGKJ1*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure

frovocimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, convertasa 1 regulada por la apoptosa neuronal, NARC1, NARC-1, proproteína convertasa 9, PC9)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-451) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-21*01 (88.8%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (100%)) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (126-223), bisagra S10>P (233) (224-235), CH2 F1.3>A (239), L1.2>A (240) (236-345), CH3 (346-450), CHS K2>del (451)) (126-451)], (139-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (87.00%) -IGKJ1*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFPFS KLGMVWVRQA PGKGLEWVST  50
ISSGGGYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG 100
ISFQGGTYTY VMDYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL 450
G                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSLL HRNGITYSYW YLQKPGQSPQ  50
LLIYQLSNLA SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCYQNLELP 100
LTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 152-208 266-326 372-430
22"-96" 152"-208" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 139-219' 139"-219'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 231-231" 234-234"

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

futibatinibum

futibatinib

1-[(3*S*)-3-{4-amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one

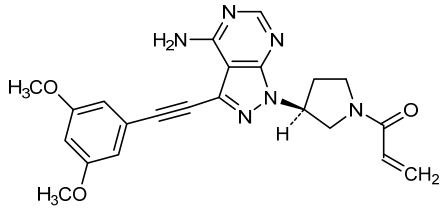
futibatinib

1-[(3*S*)-3-{4-amino-3-[(3,5-diméthoxyphényl)éthynyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-én-1-one

futibatinib

1-[(3*S*)-3-{4-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)etinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il}pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona

$C_{22}H_{22}N_6O_3$



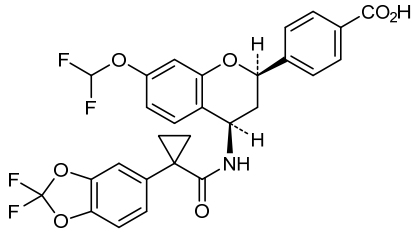
galicaftorum

galicaftor — 4-[(2*R*,4*R*)-4-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)cyclopropane-1-carboxamido]-7-(difluoromethoxy)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-yl]benzoic acid

galicaftor — acide 4-[(2*R*,4*R*)-4-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)cyclopropane-1-carboxamido]-7-(difluorométhoxy)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-yl]benzoïque

galicaftor — ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropano-1-carboxamido]-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico

$C_{28}H_{21}F_4NO_7$



gancotamabum #

gancotamab — immunoglobulin scFv, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (epidermal growth factor receptor 2, receptor tyrosine-protein kinase erbB-2, EGFR2, HER2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, CD340)], *Homo sapiens* monoclonal antibody single chain;
scFv (1-251) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1-119) -15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (120-134) -*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01(97.0%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.11] (135-245) -6-mer bisglycyl-seryl-bisglycyl-cysteinyl (246-251)]

gancotamab — immunoglobuline scFv, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique, récepteur tyrosine-protéine kinase erbB-2, EGFR2, HER2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, CD340)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal à chaîne unique;
scFv (1-251) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1-119) -15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (120-134) -*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01(97.0%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.11] (135-245) -6-mer bisglycyl-séryl-bisglycyl-cystéinyl (246-251)]

gancotamab

inmunoglobulina scFv, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, receptor tirosina-proteína kinasa erbB-2, EGFR2, HER2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, CD340)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal con cadena única;
scFv (1-251) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1-119) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector (120-134) -*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01(97.0%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.11] (135-245) -6-mer bisglicil-seril-bisglicil-cisteinil (246-251)]

```
QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFR SYAMSWVRQA PGKGLEWVSA  50
ISGRGDNTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKMT 100
SNAFAFDYWG QGTLVTVSSG GGGSGGGGSG GGGSQSVLTQ PPSVSGAPGQ 150
RVTISCTGSS SNIGAGYGVH WYQQLPGTAP KLLIYGNTNR PSGVPDRFSG 200
FKSGTSASLA ITGLQAEDEA DYYCQSYDSS LSGWVFGGGT KLTVLGGSGG 250
C                                                       251
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-scFv (C23-C104) 22-96 156-224

golexanolonum

golexanolone

(17*E*)-3α-ethynyl-17-(hydroxyimino)-5α-androstan-3β-ol

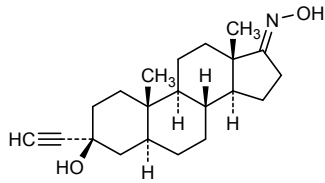
golexanolone

(17*E*)-3α-éthynyl-17-(hydroxyimino)-5α-androstan-3β-ol

golexanolona

(17*E*)-3α-etinil-17-(hidroxiimino)-5α-androstan-3β-ol

$C_{21}H_{31}NO_2$



gosuranemabum #

gosuranemab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (microtubule-associated protein tau, tau)], monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-443)[VH (*Mus musculus* IGHV5-6*01 (85.6%)/*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (84.5%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ6*01 (92.9%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), hinge S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS K2>del (443)) (118-443)], (131-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-117*01 (89.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-30*02 (84.0%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (223-223'':226-226'')-bisdisulfide

gosuranémab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (protéine tau associée aux microtubules, tau)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-443) [VH (*Mus musculus* IGHV5-6*01 (85.6%)/*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (84.5%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ6*01 (92.9%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), charnière S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS K2>del (443)) (118-443)], (131-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-117*01 (89.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-30*02 (84.0%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (223-223'':226-226'')-bisdisulfure

gosuranemab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (proteína tau asociada con microtúbulos, tau)], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma4 (1-443) [VH (*Mus musculus* IGHV5-6*01 (85.6%)/*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (84.5%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ6*01 (92.9%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), bisagra S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS K2>del (443)) (118-443)], (131-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-117*01 (89.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-30*02 (84.0%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (223-223'':226-226'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVHLVESGGA LVKPGGSLRL SCAASGFSFS KYGMSWVRQA PGKGLEWVAT  50
ISSSGSRTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAMYYCSISW 100
DGAMDYWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC 200
NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV 300
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP 350
SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS 400
FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLG        443
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ  50
LLVYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGT YYCFQGSLVP 100
WAFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 144-200 258-318 364-422
22"-96" 144"-200" 258"-318" 364"-422"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 131-219' 131"-219'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 223-223" 226-226"

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

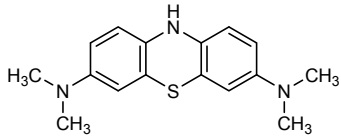
hydromethylthioninum

hydromethylthionine — N^3,N^3,N^7,N^7-tetramethyl-10*H*-phenothiazine-3,7-diamine

hydrométhylthionine — N^3,N^3,N^7,N^7-tétraméthyl-10*H*-phénothiazine-3,7-diamine

hidrometiltionina — N^3,N^3,N^7,N^7-tetrametil-10*H*-fenotiazina-3,7-diamina

$C_{16}H_{19}N_3S$



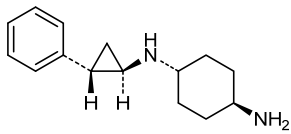
iadademstatum

iadademstat — *trans*-N^1-[(1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl]cyclohexane-1,4-diamine

iadademstat — *trans*-N^1-[(1*R*,2*S*)-2-phénylcyclopropyl]cyclohexane-1,4-diamine

iadademstat — *trans*-N^1-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]ciclohexano-1,4-diamina

$C_{15}H_{22}N_2$



idecabtagenum vicleucelum #

idecabtagene vicleucel — human culture expanded genetically modified autologous T cells for cell-based gene therapy. Cells are derived from isolated blood of the patient and are transduced with non-replicative self-inactivating (SIN) human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) based lentiviral vector (LVV) pseudotyped with the vesicular stomatitis virus glycoprotein G (VSV-G) envelope protein, and encoding the C11D5.3 anti-TNF receptor superfamily member 17 (TNFRSF17, BCMA) single chain variable fragment (scFv) CD8/4-1BB/CD3zeta chimeric antigen receptor (CAR) under the transcriptional control of the myeloproliferative sarcoma virus enhancer, negative control region deleted, dl587rev primer-binding site substituted (MND) promoter. Cells exhibit anti-tumoral activity in patients with multiple myeloma.

idécabtagène vicleucel — lymphocytes T humains, autologues, génétiquement modifiés, en culture d'expansion pour thérapie génique avec cellules. Les cellules sont dérivées du sang prélevé chez le patient et sont transduites avec un vecteur lentiviral basé sur le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) non-répliquant auto-inactivant, pseudotypé avec la

glycoprotéine G de l'enveloppe de du virus de la stomatite vésiculaire (VSV-G) et codant pour le récepteur de l'antigène chimérique (CAR) consistant en un fragment variable de la chaîne unique de l'anticoprs CD11D5.3 anti-membre 17 de la superfamille des récepteurs du TNF (TNFRSF17, BCMA)/CD8/4-1BB/CD3zêta sous le contrôle transcriptionnel d'un promoteur du virus du sarcome myéloprolifératif dont la région de contrôle négatif a été supprimée, et le site de liaison de l'amorce substitué par dl587rev (MND). Les cellules montrent une activité anti-tumorale chez de patients atteints de multiples myélomes.

idecabtagén vicleucel

Linfocitos T autólogos, modificados genéticamente, humanos, expandidos en cultivo para terapia génica con células. Las células se derivan de sangre aislada del paciente y se transducen con un vector lentiviral basado en el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) no replicativo y autoinactivante, seudotipado con la glicoproteina G de la envuelta del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G), y que codifica para el receptor de antígeno quimérico (CAR) consistente en un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) del anticuerpo CD11D5.3 anti-miembro 17 de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF17, BCMA)/CD8/4-1BB/CD3zeta bajo el control transcripcional del enhancer del virus del sarcoma mieloproliferativo, y el promotor con la región de control negativo delecionada y el sitio de unión del cebador dl587rev sustituido (MND). Las células poseen actividad antitumoral en pacientes con mieloma múltiple.

ilginatinibum

ilginatinib

N^{2}-[(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*^{6}-(pyrazin-2-yl)pyridine-2,6-diamine

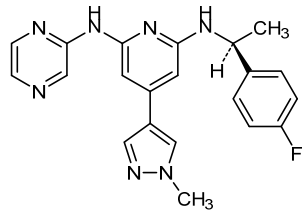
ilginatinib

N^{2}-[(1*S*)-1-(4-fluorophényl)éthyl]-4-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*^{6}-(pyrazin-2-yl)pyridine-2,6-diamine

ilginatinib

N^{2}-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*^{6}-(pirazin-2-il)piridina-2,6-diamina

$C_{21}H_{20}FN_7$



iodinum (^{131}I) apamistamabum #

iodine (^{131}I) apamistamab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PTPRC (protein tyrosine phosphatase receptor type C, GP180, LCA, T200, CD45)], *Mus musculus* monoclonal antibody, conjugated on six tyrosyl, to iodine (^{131}I);
gamma1 heavy chain (1-444) [*Mus musculus* VH (IGHV4-1*02 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Mus musculus* IGHG1*02 (CH1 Q100>E (199) (122-218), hinge (219-231), CH2 K81>Q (288), I84.3>F (294) (232-338), CH3 N27>D (369) (339-443), CHS (444-445)) (122-445)], (223-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV3-12*01 (98.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Mus musculus* IGKC*01 (100%) (112'-218')]; dimer (225-225'':228-228'':230-230'')-trisdisulfide; conjugated on 6 tyrosyl (2 per H chain and 1 per L chain), to iodine (^{131}I)

iodine (^{131}I) apamistamab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PTPRC (protéine tyrosine phosphatase de type récepteur C, GP180, LCA, T200, CD45)], *Mus musculus* anticorps monoclonal, conjugué sur 6 tyrosyl, à l'iode (^{131}I);
chaîne lourde gamma1 (1-444) [*Mus musculus* VH (IGHV4-1*02 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Mus musculus* IGHG1*02 (CH1 Q100>E (199) (122-218), charnière (219-231), CH2 K81>Q (288), I84.3>F (294) (232-338), CH3 N27>D (369) (339-443), CHS (444-445)) (122-445)], (223-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV3-12*01 (98.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Mus musculus* IGKC*01 (100%) (112'-218')]; dimère (225-225'':228-228'':230-230'')-trisdisulfure; conjugué sur 6 tyrosyl (2 par chaîne H et 1 par chaîne L) à l'iode (^{131}I)

iodo (^{131}I) apamistamab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PTPRC (proteína tirosina fosfatasa de tipo receptor C, GP180, LCA, T200, CD45)], *Mus musculus* anticuerpo monoclonal, conjugado con 6 restos tirosil, al iodo (^{131}I);
cadena pesada gamma1 (1-444) [*Mus musculus* VH (IGHV4-1*02 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Mus musculus* IGHG1*02 (CH1 Q100>E (199) (122-218), bisagra (219-231), CH2 K81>Q (288), I84.3>F (294) (232-338), CH3 N27>D (369) (339-443), CHS (444-445)) (122-445)], (223-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV3-12*01 (98.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Mus musculus* IGKC*01 (100%) (112'-218')]; dímero (225-225'':228-228'':230-230'')-trisdisulfuro; conjugado con 6 restos tirosil (2 por cadena H y 1 por cadena L) al iodo (^{131}I)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVKLLESGGG LVQPGGSLKL SCAASGFDFS RYWMSWVRQA PGKGLEWIGE  50
INPTSSTINF TPSLKDKVFI SRDNAKNTLY LQMSKVRSED TALYYCARGN 100
YYRYGDAMDY WGQGTSVTVS SAKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV 150
KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSET 200
VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLT 250
ITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTQPR EEQFNSTFRS 300
VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP 350
PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG 400
SYFVYSKLNV QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSLS HSPGK      445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIALTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASKSVS TSGYSYLHWY QQKPGQPPKL  50
LIYLASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCQHSRELPF 100
TFGSGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV 150
KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA 200
THKTSTSPIV KSFNRNEC                                    218
```

Post-translational modifications

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

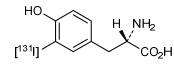
Intra-H (C23-C104) 22-96 148-203 259-319 365-423
22"-96" 148"-203" 259"-319" 365"-423"
Intra-L (C23-C104) 23'-92' 138'-198'
23'"-92'" 138'"-198'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-218' 223"-218'"
Inter-H-H (h7, h 10, h 12) 225-225" 228-228" 230-230"

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

H CH2 N84.4:
295, 295"
Mus musculus hybridoma-type glycans / glycanes de type hybridome de *Mus musculus* / glicanos de tipo híbridoma de *Mus musculus*

Iodination sites / Sites d'iodation / Posiciones de yodación

radiolabeled 3-[^{131}I]iodotyrosine
H VH Y109, Y110: 101 or 102, 101" or 102"
H CH3 Y85.2, Y86: 402 or 405, 402" or 405"
L V-KAPPA Y36, Y38, Y42: 334' or 36' or 40', 34'" or 36'" or 40'"



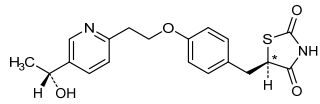
lenzumestrocelum

lenzumestrocel	human culture expanded autologous mesenchymal stromal cells for cell-based therapy. Cells are derived from isolated bone marrow of the patient. Cells express surface markers CD29, CD44, CD73, CD105 and CD49 and are intended to mediate immunomodulatory and neuroprotective effects
lenzumestrocel	cellules mésenchymales stromales humaines, autologues, expansées pour thérapie cellulaire. Les cellules sont dérivées de la moelle osseuse du patient. Les cellules expriment les marqueurs de surface CD29, CD44, CD73, CD105 et CD49, et sont destinées à avoir des effets immunomodulateurs et neuroprotecteurs.
lenzumestrocel	células mesenquimales estromales, autólogas, humanas, expandidas en cultivo para terapia celular. Las células derivan de médula ósea aislada del paciente. Las células expresan los marcadores de superficie CD29, CD44, CD73, CD105 y CD49, y se pretende que medien en efectos inmunomoduladores y neuroprotectores.

leriglitazonum

leriglitazone	*rac*-(5*R*)-5-{[4-(2-{5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]pyridin-2-yl}ethoxy)phenyl]methyl}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
lériglitazone	*rac*-(5*R*)-5-{[4-(2-{5-[(1*RS*)-1-hydroxyéthyl]pyridin-2-yl}éthoxy)phényl]méthyl}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
leriglitazona	*rac*-(5*R*)-5-{[4-(2-{5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]piridin-2-il}etoxi)fenil]metil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona

$C_{19}H_{20}N_2O_4S$



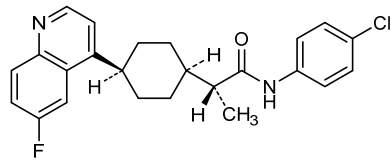
linrodostatum

linrodostat (2*R*)-*N*-(4-chlorophenyl)-2-[*cis*-4-(6-fluoroquinolin-4-yl)cyclohexyl]propenamide

linrodostat (2*R*)-*N*-(4-chlorophényl)-2-[*cis*-4-(6-fluoroquinoléin-4-yl)cyclohexyl]propenamide

linrodostat (2*R*)-*N*-(4-clorofenil)-2-[*cis*-4-(6-fluoroquinolein-4-il)ciclohexil]propanamida

$C_{24}H_{24}ClFN_2O$



lisocabtagenum maraleucelum #

lisocabtagene maraleucel human culture expanded genetically modified autologous T cells for cell-based gene therapy. CD4+ CD8+ T Cells are derived from isolated blood of the patient and are transduced with non-replicative self-inactivating (SIM) lentiviral vector encoding an FMC63 anti-CD19 single chain variable fragment (scFv) IgG4 hinge region/CD28/CD137 (4-1BB)/CD3zeta chimeric antigen receptor (CAR) and a truncated form of the human epidermal growth factor receptor (EGFRt) under the control of the elongation factor 1-alpha (EF1-alpha)/R region from the human T cell leukaemia virus 1 (HTLV-1 R) composite promoter. Cells exhibit anti-tumoral activity in patients with CD19-expressing B cell malignancies.

lisocabtagène maraleucel lymphocytes T humains autologues en culture d'expansion et génétiquement modifiés pour thérapie génique avec cellules. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont dérivés du sang prélevé chez le patient et sont transduits avec un vecteur lentiviral non-répliquant et auto-inactivant codant pour un récepteur de l'antigène chimérique (CAR) consistant en un fragment variable de la chaîne unique (scFv) de l'anticorps FMC63 anti-CD-19, une région charnière de IgG4/CD28/CD137 (4-1BB)/CD3zêta et une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFRt) sous le contrôle d'un promoteur composé du facteur d'élongation 1-alpha (EF1-alfa)/région R du virus T-lymphotrope humain (HTLV-1 R). Les cellules montrent une activité anti-tumorale chez les patients atteints de tumeurs malignes des lymphocytes B exprimant le CD-19.

lisocabtagén maraleucel

Linfocitos T autólogos, modificados genéticamente, humanos, expandidos en cultivo para terapia génica con células. Los linfocitos T CD4+ y CD8+ se derivan de sangre aislada del paciente y se transducen con un vector lentiviral no replicativo y autoinactivante que codifica para un receptor de antígeno quimérico (CAR) consistente en un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) del anticuerpo FMC63 anti-CD19, una región bisagra de IgG4/CD28/CD137 (4-1BB)/CD3zeta y una forma truncada del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFRt) bajo el control de un promotor compuesto del factor de elongación 1-alfa (EF1-alfa)/región R del virus de la leucemia humana de linfocitos T (HTLV-1 R). Las células poseen actividad anti-tumoral en pacientes con cánceres de linfocitos B que expresan CD19.

lorecivivintum

lorecivivint

N-(5-{3-[7-(3-fluorophenyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-1*H*-indazol-5-yl}pyridin-3-yl)-3-methylbutanamide

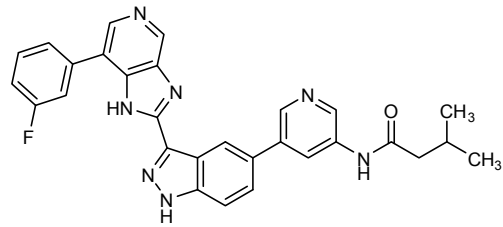
lorécivivint

N-(5-{3-[7-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-1*H*-indazol-5-yl}pyridin-3-yl)-3-méthylbutanamide

lorecivivint

N-(5-{3-[7-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-1*H*-indazol-5-yl}pyridin-3-yl)-3-méthylbutanamide

$C_{29}H_{24}FN_7O$



marstacimabum #

marstacimab

immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* TFPI (tissue factor pathway inhibitor, extrinsic pathway inhibitor, EPI, lipoprotein-associated coagulation inhibitor, LACI)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (100%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), hinge (219-233), CH2 L1.4>A (237), L1.3>A (238), G1>A (240) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-217')-disulfide with lambda light chain (1'-218') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01 (100%) -IGLJ2*01 (100%)) [9.3.12] (1'-112') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (113-218')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide

marstacimab

immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, inhibiteur de la voie extrinsèque, EPI, inhibiteur de la coagulation associé aux lipoprotéines, LACI)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (100%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), charnière (219-233), CH2 L1.4>A (237), L1.3>A (238), G1>A (240) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-217')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-218') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01 (100%) -IGLJ2*01 (100%)) [9.3.12] (1'-112') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (113-218')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure

marstacimab

inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular, inhibidor de la vía extrínseca, EPI, inhibidor de la coagulación asociado a las lipoproteínas, LACI)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (100%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), bisagra (219-233), CH2 L1.4>A (237), L1.3>A (238), G1>A (240) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-217')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-218') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01 (100%) -IGLJ2*01 (100%)) [9.3.12] (1'-112') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (113-218')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSA  50
ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAILG 100
ATSLSAFDIW GQGTMVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGA PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG AGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI  50
YGNSNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QAEDEADYYC QSYDSSLSGS 100
GVFGGGTKLT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEE LQANKATLVC LISDFYPGAV 150
TVAWKADSSP VKAGVETTTP SKQSNNKYAA SSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQ 200
VTHEGSTVEK TVAPTECS                                    218
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L (C23-C104) 22'-90' 140'-199'
22'"-90'" 140'"-199'"
Inter-H-L (h5-CL 126) 223-217' 223"-217'"
Inter-H-H (h11, h 14) 229-229" 232-232"

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

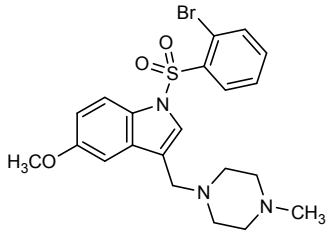
masupirdinum

masupirdine — 1-(2-bromobenzene-1-sulfonyl)-5-methoxy-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1*H*-indole

masupirdine — 1-(2-bromobenzène-1-sulfonyl)-5-méthoxy-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-1*H*-indole

masupirdina — 1-(2-bromobenceno-1-sulfonil)-5-metoxi-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1*H*-indol

$C_{21}H_{24}BrN_3O_3S$



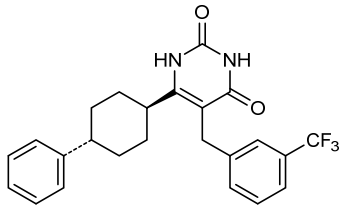
miricorilantum

miricorilant — 6-(*trans*-4-phenylcyclohexyl)-5-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

miricorilant — 6-(*trans*-4-phénylcyclohexyl)-5-{[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl}pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

miricorilant — 6-(*trans*-4-fenilciclohexil)-5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

$C_{24}H_{23}N_2O_2F_3$



mitazalimabum #

mitazalimab — immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD40 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 5, TNFRSF5)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (IGHV3-48*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (100%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (216) (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 D12 (358), L14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-216')-disulfide with lambda light chain (1'-217') [humanized V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV1-47*02 (90.9%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.4.11] (1'-111') -*Homo sapiens* IGLC3*04 (112'-217')]; dimer (228-228'':231-231'')-bisdisulfide

mitazalimab

immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD40 (membre 5 de la superfamille des récepteurs du TNF, TNFRSF5)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (IGHV3-48*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (100%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (216) (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 D12 (358), L14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-217') [V-LAMBDA humanisé (*Homo sapiens* IGLV1-47*02 (90.9%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.4.11] (1'-111') -*Homo sapiens* IGLC3*04 (112'-217')]; dimère (228-228'':231-231'')-bisdisulfure

mitazalimab

inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD40 (miembro 5 de la superfamilia de los receptores del TNF, TNFRSF5)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizado (IGHV3-48*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (100%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (216) (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 D12 (358), L14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-216')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-217') [V-LAMBDA humanizado (*Homo sapiens* IGLV1-47*02 (90.9%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.4.11] (1'-111') -*Homo sapiens* IGLC3*04 (112'-217')]; dímero (228-228'':231-231'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYGMHWVRQA PGKGLEWLSY  50
ISGGSSYIFY ADSVRGRFTI SRDNSENALY LQMNSLRAED TAVYYCARIL 100
RGGSGMDLWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCTGSSSNIG AGYNVYWYQQ LPGTAPKLLI  50
YGNINRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAISGL RSEDEADYYC AAWDKSISGL 100
VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT 150
VAWKADSSPV KAGVETTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200
THEGSTVEKT VAPTECS                                     217
```

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) 22'-90' 139'-198'
22'"-90'" 139'"-198'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-216' 222"-216'"
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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

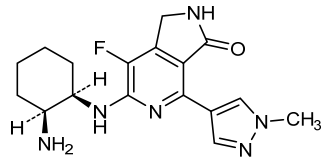
mivavotinibum

mivavotinib — 6-{[(1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]amino}-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one

mivavotinib — 6-{[(1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]amino}-7-fluoro-4-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one

mivavotinib — 6-{[(1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil]amino}-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3-ona

$C_{17}H_{21}FN_6O$



murlentamabum #

murlentamab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* AMHR2 (anti-Müllerian hormone (AMH) receptor type 2, Müllerian inhibiting substance type II receptor, MISRII, MISR2)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-445) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (90.8%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (212) (116-213), hinge (214-228), CH2 (229-338), CH3 D12 (354), M14 (356) (339-443), CHS (444-445)) (116-445)], (218-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (86.2%) -IGKJ4*01 (100%)) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191)(107'-213')]; dimer (224-224":227-227")-bisdisulfide

murlentamab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* AMHR2 (récepteur de type 2 de l'hormone anti-müllérienne, récepteur de type II de la substance inhibitrice müllérienne, MISRII, MISR2)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-445) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (212) (116-213), charnière (214-228), CH2 (229-338), CH3 D12 (354), M14 (356) (339-443), CHS (444-445)) (116-445)], (218-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (86.2%) -IGKJ4*01 (100%)) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (107'-213')]; dimère (224-224":227-227")-bisdisulfure

murlentamab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* AMHR2 (receptor de tipo 2 de la hormona anti-mülleriana, receptor de tipo II de la sustancia inhibidora mülleriana, MISRII, MISR2)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-445) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (212) (116-213), bisagra (214-228), CH2 (229-338), CH3 D12 (354), M14 (356) (339-443), CHS (444-445)) (116-445)], (218-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (86.2%) -IGKJ4*01 (100%)) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (107'-213')]; dímero (224-224":227-227")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVRLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYHIHWVRQA PGQRLEWMGW  50
IYPGDDSTKY SQKFQGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCTRGD 100
RFAYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV 200
NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV 300
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 350
PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400
SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK      445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASSSVR YIAWYQQKPG KAPKLLTYPT  50
SSLKSGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPD DFATYYCLQW SSYPWTFGGG 100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 259-319 365-423
22"-96" 142"-198" 259"-319" 365"-423"
Intra-L (C23-C104) 23'-87' 133'-193'
23'"-87'" 133'"-193'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 218-213' 218"-213'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 224-224" 227-227"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4: 295, 295"
Low fucosylated complex bi-antennary rat myeloma YB2/0-type glycans / glycanes de type myélome de rat YB2/0 bi-antennaires complexes faiblement fucosylés / glicanos de tipo mieloma de rata YB2/0 biantenarios complejos bajo fucosilados

neluxicaponum

neluxicapone

4,5-dihydroxy-2-[(4-methylphenyl)methyl]benzene-1,3-dicarbonitrile

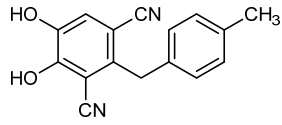
néluxicapone

4,5-dihydroxy-2-[(4-méthylphényl)méthyl]benzène-1,3-dicarbonitrile

neluxicapona

4,5-dihidroxi-2-[(4-metilfenil)metil]benzeno-1,3-dicarbonitrilo

$C_{16}H_{12}N_2O_2$



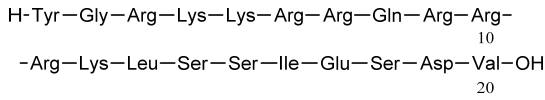
nerinetidum

nerinetide — L-tyrosylglycyl-L-arginyl-L-lysyl-L-lysyl-L-arginyl-L-arginyl-L-glutaminyl-L-arginyl-L-arginyl-L-arginyl-L-lysyl-L-leucyl-L-seryl-L-seryl-L-isoleucyl-L-α-glutamyl-L-seryl-L-α-aspartyl-L-valine

nérinétide — L-tyrosylglycyl-L-arginyl-L-lysyl-L-lysyl-L-arginyl-L-arginyl-L-glutaminyl-L-arginyl-L-arginyl-L-arginyl-L-lysyl-L-leucyl-L-séryl-L-séryl-L-isoleucyl-L-α-glutamyl-L-séryl-L-α-aspartyl-L-valine

nerinetida — L-tirosilglicil-L-arginil-L-lisil-L-lisil-L-arginil-L-arginil-L-glutaminil-L-arginil-L-arginil-L-arginil-L-lisil-L-leucil-L-seril-L-seril-L-isoleucil-L-α-glutamil-L-seril-L-α-aspartil-L-valina

$C_{105}H_{188}N_{42}O_{30}$



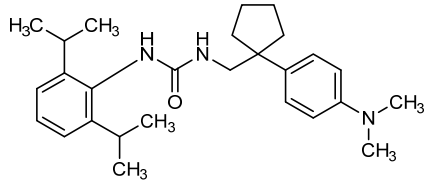
nevanimibum

nevanimibe — *N*-({1-[4-(dimethylamino)phenyl]cyclopentyl}methyl)-*N*-[2,6-di(propan-2-yl)phenyl]urea

névanimibe — *N*-({1-[4-(diméthylamino)phényl]cyclopentyl}méthyl)-*N*-[2,6-di(propan-2-yl)phényl]urée

nevanimiba — *N*-({1-[4-(dimetilamino)fenil]ciclopentil}metil)-*N*-[2,6-di(propan-2-il)fenil]urea

$C_{27}H_{39}N_3O$



nirsevimabum #

nirsevimab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[human respiratory virus (RSV) fusion glycoprotein F], monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-456) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*01 (82.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.19] (1-126) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (223) (127-224), hinge (225-239), CH2 M15.1>Y (261), S16>T (263), T18>E (265) (240-349), CH3 E12 (365), M14 (367) (350-454), CHS (455-456)) (127-456)], (229-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (93.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (235-235'':238-238'')-bisdisulfide

nirsévimab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[glycoprotéine de fusion F du virus respiratoire syncytial (VRS) humain], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-456) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*01 (82.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.19] (1-126) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (223) (127-224), charnière (225-239), CH2 M15.1>Y (261), S16>T (263), T18>E (265) (240-349), CH3 E12 (365), M14 (367) (350-454), CHS (455-456)) (127-456)], (229-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (93.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (235-235'':238-238'')-bisdisulfure

nirsevimab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[glicoproteína de fusión F del virus respiratorio sincitial (VRS) humano], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 (1-456) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*01 (82.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.19] (1-126) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (223) (127-224), bisagra (225-239), CH2 M15.1>Y (261), S16>T (263), T18>E (265) (240-349), CH3 E12 (365), M14 (367) (350-454), CHS (455-456)) (127-456)], (229-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (93.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (235-235'':238-238'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG  50
IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET 100
ALVVSETYLP HYFDNWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA 150
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS 200
SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF 250
LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP 300
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG 350
QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY 400
KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL 450
SLSPGK                                                 456
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSAAVGDRVT ITCQASQDIV NYLNWYQQKP GKAPKLLIYV  50
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 153-209 270-330 376-434
22"-96" 153"-209" 270"-330" 376"-434"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h5-CL 126) 229-214' 229"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 235-235" 238-238"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
306, 306"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

nomacopanum #

nomacopan — complement inhibitor from *Ornithodoros moubata* (soft tick or Argasid tick), produced in *Escherichia coli*

nomacopan — inhibiteur du complément de *Ornithodoros moubata* (tique molle ou Argasidé), produit dans *Escherichia coli*

nomacopán — inhibidor del complemento de *Ornithodoros moubata* (garrapata o Argásido), producido en *Escherichia coli*

$C_{720}H_{1107}N_{197}O_{244}S_{11}$

Sequence / Séquence / Secuencia

```
DSESDCTGSE PVDAFQAFSE GKEAYVLVRS TDPKARDCLK GEPAGEKQDN 50
TLPVMMTFKN GTDWASTDWT FTLDGAKVTA TLGNLTQNRE VVYDSQSHHC 100
HVDKVEKEVP DYEMWWMLDAG GLEVEVECCR QKLEELASGR NQMYPHLKDC 150
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
6-128 38-150 100-129

obexelimabum #

obexelimab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)], monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (218) (122-219), hinge (220-234), CH2 S29>E (271), L113>F (332) (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

obéxélimab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (218) (122-219), charnière (220-234), CH2 S29>E (271), L113>F (332) (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

obexelimab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal;

cadena pesada gamma1 (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (218) (122-219), bisagra (220-234), CH2 S29>E (271), L113>F (332) (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAASGYTFT SYVMHWVRQA PGKGLEWIGY  50
INPYNDGTKY NEKFQGRVTI SSDKSISTAY MELSSLRSED TAMYYCARGT 100
YYYGTRVFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV EHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK AFPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRSSKSLQ NVNGNTYLYW FQQKPGQSPQ  50
LLIYRMSNLN SGVPDRFSGS GSGTEFTLTI SSLEPEDFAV YYCMQHLEYP 100
ITFGAGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 265-325 371-429
22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-219' 224"-219'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 230-230" 233-233"

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

odevixibatum

odevixibat

(2*S*)-2-[(2*R*)-2-(2-{[3,3-dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ⁶,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]butanoic acid

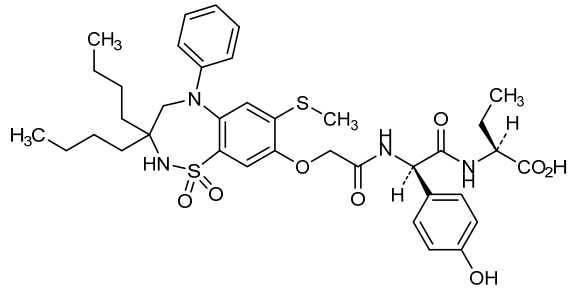
odévixibat

acide (2*S*)-2-[(2*R*)-2-(2-{[3,3-dibutyl-7-(méthylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phényl-2,3,4,5-tétrahyd-ro-1*H*-1λ⁶,2,5-benzothiadiazépin-8-yl]oxy}acétamido)-2-(4-hydroxyphényl)acétamido]butanoïque

odevixibat

ácido (2*S*)-2-[(2*R*)-2-(2-{[3,3-dibutil-7-(metilsulfanil)-1,1-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahid-ro-1*H*-1λ⁶,2,5-benzotiadiazepin-8-il]oxi}acetamido)-2-(4-hidroxifenil)acetamido]butanoico

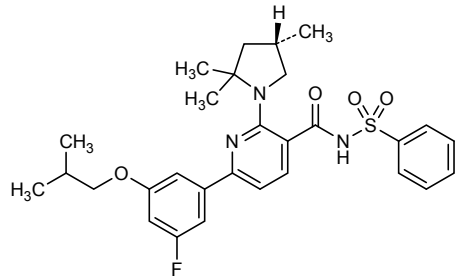
$C_{37}H_{48}N_4O_8S_2$



olacaftorum

olacaftor	*N*-(benzenesulfonyl)-6-[3-fluoro-5-(2-methylpropoxy)phenyl]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide
olacaftor	*N*-(benzènesulfonyl)-6-[3-fluoro-5-(2-méthylpropoxy)phényl]-2-[(4*S*)-2,2,4-triméthylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide
olacaftor	*N*-(bencenosulfonil)-6-[3-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida

$C_{29}H_{34}FN_3O_4S$



olenasufligenum relduparvovecum #

olenasufligene relduparvovec	A recombinant non-replicating adeno-associated virus serotype rh.10 (AAVrh.10) vector, comprised of a recombinant genome with the AAV2 Inverted Terminal Repeats (ITR) packaged into an AAVrh.10 capsid, expressing the human N-sulfoglucosamine sulfohydrolase (hSGSH) cDNA, under the control of the CMV immediate early enhancer/chicken β actin (CAG) promoter and a bovine hGH polyA transcription termination site.
olénasufligène relduparvovec	vecteur viraladéno-associé de sérotype rh.10 recombinant non-répliquant (AAVrh.10), comprenant un génome fait de séquences inverses terminales répétées (ITR) de AAV2 empaquetées dans une capside de AAVrh.10, exprimant l'ADNc de la N-sulfoglucosamine sulfohydrolase humaine (hSGSH), sous le contrôle du promoteur du CMV (cytomégalovirus) immédiat précoce / du promoteur de l'actine β du poulet et une séquence poly A de la hGH bovine comme terminaison de la transcription.

olenasufligén relduparvovec	Un vector de virus adenoasociado recombinante no replicativo de serotipo rh.10 (AAVrh.10), compuesto por un genoma recombinante con las Repeticiones Terminales Invertidas (ITR) empaquetadas en una cápside de AAVrh.10, expresando el cDNA de la N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa humana, bajo el control del enhancer inmediato temprano del CMV/promotor de la b actina de pollo y un sitio poli A de la hGH bovina como terminación de la transcripción.
olinvacimabum #	
olinvacimab	immunoglobulin G1_V-lambda-C-kappa, anti-[*Homo sapiens* KDR (kinase insert domain receptor, vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2, VEGF-R2, FLK1, CD309)], monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-462) [N-terminal 6-mer (1-6) -VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (7-127) -5-mer linker (128-132) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (229) (133-230), hinge(231-245), CH2(246-355), CH3E12 (371), M14 (373) (356-460), CHS (461-462)) (133-462)], (235-227')-disulfide with V-lambda-C-kappa light chain (1'-227') [N-terminal 5-mer (1'-5') -V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*01 (81.2%) -IGLJ1*01 (100%)) [6.3.10] (6'-112') -8-mer linker(113'-120') -*Homo sapiens* IGKC*01 T1.3>S (122), Km3 A45.1 (166), V101 (204) (121'-227')]; dimer (241-241'':244-244'')-bisdisulfide
olinvacimab	immunoglobuline G1_V-lambda-C-kappa, anti-[*Homo sapiens* KDR (récepteur à domaine insert kinase, récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGFR2, VEGF-R2, FLK1, CD309)], anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-462) [6-mer N-terminal (1-6) -VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (7-127) -5-mer linker (128-132) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (229) (133-230), charnière (231-245), CH2(246-355), CH3E12 (371), M14 (373) (356-460), CHS (461-462)) (133-462)], (235-227')-disulfure avec la chaîne légère V-lambda-C-kappa (1'-227') [5-mer N-terminal (1'-5') -V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*01 (81.2%) -IGLJ1*01 (100%)) [6.3.10] (6'-112') -8-mer linker (113'-120') -*Homo sapiens* IGKC*01 T1.3>S (122), Km3 A45.1 (166), V101 (204) (121'-227')]; dimère (241-241'':244-244'')-bisdisulfure
olinvacimab	inmunoglobulina G1_V-lambda-C-kappa, anti-[*Homo sapiens* KDR (receptor con dominio inserto kinasa, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR2, VEGF-R2, FLK1, CD309)], anticuerpo monoclonal;

cadena pesada gamma1 (1-462) [6-mer N-terminal (1-6) -VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (84.7%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (7-127) -5-mer ligante (128-132) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (229) (133-230), bisagra(231-245), CH2(246-355), CH3E12 (371), M14 (373) (356-460), CHS (461-462)) (133-462)], (235-227')-disulfuro con la cadena ligera V-lambda-C-kappa (1'-227') [5-mer N-terminal (1'-5') -V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*01 (81.2%) -IGLJ1*01 (100%)) [6.3.10] (6'-112') -8-mer ligante (113'-120') - *Homo sapiens* IGKC*01 T1.3>S (122), Km3 A45.1 (166), V101 (204) (121'-227')]; dímero (241-241'':244-244'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
AQPAMAQMQL VQSGAEVKKP GASVKLSCKA SGYTFSSYWM HWVRQAPGQR  50
LEWMGEINPG NGHTNYNEKF KSRVTITVDK SASTAYMELS SLRSEDTAVY 100
YCAKIWGPSL TSPFDYWGQG TLVTVSSGLG GLASTKGPSV FPLAPSSKST 150
SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV 200
VTVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL 250
GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH 300
NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT 350
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG 400
QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH 450
YTQKSLSLSP GK                                          462
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
SGVGSNFMLT QPPSVSVSPG KTARITCRGD NLGDVNVHWY QQRPGQAPVL  50
VMYYDADRPS GIPERFSGSN SGNTATLTIS GVEAGDEADY YCQVWDRTSE 100
YVFGTGTKVT VLGGGASLVE RSVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN 150
NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE 200
KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC                          227
```

Post-translational modifications

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

Intra-H (C23-C104) 28-102 159-215 276-336 382-440
28"-102" 159"-215" 276"-336" 382"-440"

Intra-L (C23-C104) 27'-92' 147'-207'
27'"-92'" 147'"-207'"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 235-227' 235"-227'"

Inter-H-H (h 11, h 14) 241-241" 244-244"

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

H CH2 N84.4:
312, 312"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

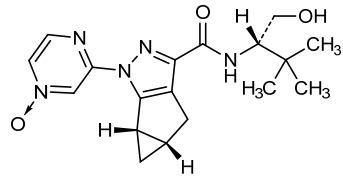
olorinabum

olorinab — 3-[(4a*S*,5a*S*)-3-{[(2*S*)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl]carbamoyl}-4,4a,5,5a-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[4,5]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]pyrazine 1-oxide

olorinab — 1-oxyde de 3-[(4a*S*,5a*S*)-3-{[(2*S*)-1-hydroxy-3,3-diméthylbutan-2-yl]carbamoyl}-4,4a,5,5a-tétrahydro-1*H*-cyclopropa[4,5]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]pyrazine

olorinab — 1-óxido de 3-[(4a*S*,5a*S*)-3-{[(2*S*)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]carbamoil}-4,4a,5,5a-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il]pirazina

$C_{18}H_{23}N_5O_3$



omburtamabum #

omburtamab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD276 (B7H3, B7-H3, B7RP-2)], *Mus musculus* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-442) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Mus musculus* IGHG1*02 (CH1 Q100>E (196) (119-215), hinge (216-228), CH2 K81>Q (285), I84.3>F (291) (229-335), CH3 N27>D (366) (336-440), CHS (441-442)) (119-442)], (220-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV5-39*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Mus musculus* IGKC*01 (100%) (108'-214')]; dimer (222-222'':225-225'':227-227'')-trisdisulfide
omburtamab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD276 (B7H3, B7-H3, B7RP-2)], *Mus musculus* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-442) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Mus musculus* IGHG1*02 (CH1 Q100>E (196) (119-215), charnière (216-228), CH2 K81>Q (285), I84.3>F (291) (229-335), CH3 N27>D (366) (336-440), CHS (441-442)) (119-442)], (220-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV5-39*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Mus musculus* IGKC*01 (100%) (108'-214')]; dimère (222-222'':225-225'':227-227'')-trisdisulfure
omburtamab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD276 (B7H3, B7-H3, B7RP-2)], *Mus musculus* anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-442) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Mus musculus* IGHG1*02 (CH1 Q100>E (196) (119-215), bisagra (216-228), CH2 K81>Q (285), I84.3>F (291) (229-335), CH3 N27>D (366) (336-440), CHS (441-442)) (119-442)], (220-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV5-39*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Mus musculus* IGKC*01 (100%) (108'-214')]; dímero (222-222'':225-225'':227-227'')-trisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQQSGAE LVKPGASVKL SCKASGYTFT NYDINWVRQR PEQGLEWIGW  50
IFPGDGSTQY NEKFKGKATL TTDTSSSTAY MQLSRLTSED SAVYFCARQT 100
TATWFAYWGQ GTLVTVSAAK TTPPSVYPLA PGSAAQTNSM VTLGCLVKGY 150
FPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS STWPSETVTC 200
NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP KPKDVLTITL 250
TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE 300
LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK 350
EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF 400
VYSKLNVQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP GK         442
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPAT LSVTPGDRVS LSCRASQSIS DYLHWYQQKS HESPRLLIKY  50
ASQSISGIPS RFSGSGSGSD FTLSINSVEP EDVGVYYCQN GHSFPLTFGA 100
GTKLELKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI 150
DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT 200
STSPIVKSFN RNEC                                        214
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-200 256-316 362-420
22"-96" 145"-200" 256"-316" 362"-420"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 220-214' 220"-214'"
Inter-H-H (h 7, h 10, h 12) 222-222" 225-225" 227-227"

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

H CH2 N84.4:
292, 292"
Mus musculus hybridoma-type glycans / glycanes de type hybridome de *Mus musculus* / glicanos de tipo hibridoma de *Mus musculus*

C-terminal lysine clipping:

H CHS K2:
442, 442"
(14.7% of H chain without the C-terminal lysine)

ontamalimabum #

ontamalimab	immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* MADCAM1 (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1, mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1, MACAM1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG2*01, G2m.. (CH1 (125-222), hinge (223-234), CH2 V45.1 (285) (235-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (125-450)], (138-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2D-29*1 (96.0%) -IGKJ1*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (226-226":227-227":230-230":233-233")-tetrakisdisulfide
ontamalimab	immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* MADCAM1 (molécule 1 d'adhésion cellulaire adressine de muqueuse vasculaire, molécule-1 d'adhésion cellulaire adressine de muqueuse, MAdCAM-1, MACAM1)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG2*01, G2m.. (CH1 (125-222), charnière (223-234), CH2 V45.1 (285) (235-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (125-450)], (138-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2D-29*1 (96.0%) -IGKJ1*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (226-226":227-227":230-230":233-233")-tétrakisdisulfure

ontamalimab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* MADCAM1 (molécula 1 de adhesión celular adresina de mucosa vascular, molécula-1 de adhesión celular adresina de mucosa, MAdCAM-1, MACAM1)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma2 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG2*01, G2m.. (CH1 (125-222), bisagra (223-234), CH2 V45.1 (285) (235-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (125-450)], (138-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2D-29*1 (96.0%) -IGKJ1*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (226-226":227-227":230-230":233-233")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYGINWVRQA PGQGLEWMGW  50
ISVYSGNTNY AQKVQGRVTM TADTSTSTAY MDLRSLRSDD TAVYYCAREG 100
SSSSGDYYYG MDVWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPCSR STSESTAALG 150
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSNF 200
GTQTYTCNVD HKPSNTKVDK TVERKCCVEC PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN 300
STFRVVSVLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPM 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL HTDGTTYLYW YLQKPGQPPQ  50
LLIYEVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGI YYCMQNIQLP 100
WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 151-207 264-324 370-428
22"-96" 151"-207" 264"-324" 370"-428"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 138-219' 138"-219'"
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 226-226" 227-227" 230-230" 233-233"

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

orilanolimabum #
orilanolimab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* FCGRT (Fc fragment of IgG receptor and transporter, neonatal Fc receptor, FcRn, transmembrane alpha chain of the neonatal receptor)], monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-444) [VH (*Mus musculus* IGHV1-81*01 (92.9%)/*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (77.6%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ3*02 (83.3%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), hinge S10>P (226) (217-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS K2>del (444)) (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV13-85*01 (88.4%)/*Homo sapiens* IGKV1-NL1*01 (83.2%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191)(108'-214')]; dimer (224-224":227-227")-bisdisulfide

orilanolimab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* FCGRT (transporteur et récepteur du fragment Fc des IgG, récepteur Fc néonatal, FcRn, chaîne alpha transmembranaire du récepteur néonatal)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-444) [VH (*Mus musculus* IGHV1-81*01 (92.9%)/*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (77.6%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ3*02 (83.3%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), charnière S10>P (226) (217-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS K2>del (444)) (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV13-85*01 (88.4%)/*Homo sapiens* IGKV1-NL1*01 (83.2%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191)(108'-214')]; dimère (224-224'':227-227'')-bisdisulfure

orilanolimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* FCGRT (transportador y receptor del fragmento Fc de las IgG, receptor Fc neonatal, FcRn, cadena alfa transmembranaria del receptor neonatal)], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma4 (1-444) [VH (*Mus musculus* IGHV1-81*01 (92.9%)/*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (77.6%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ3*02 (83.3%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), bisagra S10>P (226) (217-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS K2>del (444)) (119-444)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV13-85*01 (88.4%)/*Homo sapiens* IGKV1-NL1*01 (83.2%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191)(108'-214')]; dímero (224-224'':227-227'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE LKKPGASVKL SCKASGYTFT SYGISWVKQA TGQGLEWIGE  50
IYPRSGNTYY NEKFKGRATL TADKSTSTAY MELRSLRSED SAVYFCARST 100
TVRPPGIWGT GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTKTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EFLGGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV 300
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 350
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400
SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLG       444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASDHIN NWLAWYQQKP GQAPRLLISG  50
ATSLETGVPS RFSGSGTGKD YTLTISSLQP EDFATYYCQQ YWSTPYTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 259-319 365-423
22"-96" 145"-201" 259"-319" 365"-423"
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 8, h 11) 224-224" 227-227"
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
295, 295"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

osocimabum #

osocimab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* F11 (coagulation factor XI, FXI, plasma thromboplastin antecedent, PTA) activated], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (90.8%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS K2>del (449)) (120-449)], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-33*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide

osocimab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* F11 (facteur de coagulation XI, FXI, antécédent de la thromboplastine plasmatique, PTA) activé], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (90.8%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS K2>del (449)) (120-449)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-33*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure

osocimab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* F11 (factor de coagulación XI, FXI, antecedente de la tromboplastina plasmática, PTA) activada], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (90.8%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS K2>del (449)) (120-449)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-33*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS QYGMDWVRQA PGKGLEWVSG  50
IGPSGGSTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRGG 100
PYYYYGMDVW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ ADSFPVTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	147-203	264-324	370-428
	22"-96"	147"-203"	264"-324"	370"-428"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (h5-CL 126)	223-214'	223"-214'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)	229-229"	232-232"		

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

otilimabum #

otilimab — immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage), granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-NL1*01 (88.1%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (100%)) [8.10.8] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (214) (118-215), hinge (216-230), CH2 (231-340), CH3 E12 (356), M14 (358) (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-209')-disulfide with lambda light chain (1'-210') -[*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-1*01 (85.2%) -IGLJ3*02 (100%)) [6.1.9] (1'-104') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (105'-210')]; dimer (226-226'':229-229'')-bisdisulfide

otilimab — immunoglobuline G1-lambda, 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 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-NL1*01 (88.1%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (100%)) [8.10.8] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (214) (118-215), charnière (216-230), CH2 (231-340), CH3 E12 (356), M14 (358) (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-209')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-210') -[*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-1*01 (85.2%) -IGLJ3*02 (100%)) [6.1.9] (1'-104') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (105'-210')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure

otilimab — inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (factor 2 estimulante de colonias (granulocito-macrófago), factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, GM-CSF)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-NL1*01 (88.1%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (100%)) [8.10.8] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (214) (118-215), bisagra (216-230), CH2 (231-340), CH3 E12 (356), M14 (358) (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-209')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-210') -[*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-1*01 (85.2%) -IGLJ3*02 (100%)) [6.1.9] (1'-104') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (105'-210')]; dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMNWVRQA PGKGLEWVSG  50
IENKYAGGAT YYAASVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR 100
GFGTDFWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIGKK YAYWYQQKPG QAPVLVIYKK  50
RPSGIPERFS GSNSGNTATL TISGTQAEDE ADYYCSAWGD KGMVFGGGTK 100
LTVLGQPKAA PSVTLFPPSS EELQANKATL VCLISDFYPG AVTVAWKADS 150
SPVKAGVETT TPSKQSNNKY AASSYLSLTP EQWKSHRSYS CQVTHEGSTV 200
EKTVAPTECS                                             210
```

Post-translational modifications

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

Intra-H (C23-C104) 22-98 144-200 261-321 367-425
22"-98" 144"-200" 261"-321" 367"-425"
Intra-L (C23-C104) 22'-85' 132'-191'
22'"-85'" 132'"-191'"
Inter-H-L (h5-CL 126) 220-209' 220"-209'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 226-226" 229-229"

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

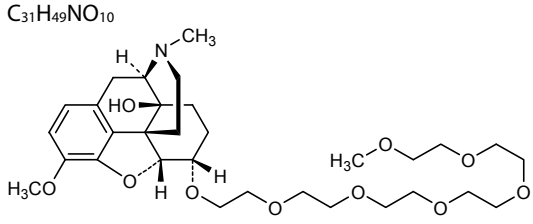
H CH2 N84.4:
297, 297"
Fucosylated complex bi-antennary PER.C6-type glycans / glycanes de type PER.C6 bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo PER.C6 biantenarios complejos fucosilados

oxycodegolum

oxycodegol — 4,5α-epoxy-6α-[(2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecan-19-yl)oxy]-3-methoxy-17-methylmorphinan-14-ol

oxycodégol — 4,5α-époxy-6α-[(2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadécan-19-yl)oxy]-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-14-ol

oxicodegol — 4,5α-epoxi-6α-[(2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecan-19-il)oxi]-3-metoxi-17-metilmorfinan-14-ol



prademagenum zamikeracelum #

prademagene zamikeracel — human culture expanded genetically modified autologous keratinocytes for cell-based gene therapy. Cells are isolated from skin of the patient, expanded and transduced with replication incompetent and non-self-inactivating Moloney murine leukemia virus (MMLV) derived retroviral vector encoding the functional collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1) under the control of the mouse phosphoglycerol kinase-1 (mPGK-1) promoter.

pradémagène zamikéracel — kératinocytes humains, autologues, en culture d'expansion et génétiquement modifiés pour thérapie génique avec cellules. Les cellules sont isolées à partir de la peau du patient et sont expansées et transduites avec un vecteur rétroviral non-répliquant et auto-inactivant dérivé du virus de la leucémie murine de Moloney (MMLV) codant pour la chaîne fonctionnelle alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1) sous le contrôle du promoteur de la phosphoglycérol kinase-1 murine (mPGK-1).

prademagén zamikeracel — queratinocitos autólogos, modificados genéticamente, humanos, expandidos en cultivo para terapia génica con células. Las células se aíslan de la piel del paciente, se expanden y transducen con un vector retroviral incompetente para replicación y no autoinactivante derivado del virus de la leucemia murina de Moloney (MMLV), que codifica para la cadena funcional alfa 1 del colágeno tipo VII (COL7A1) bajo el control del promotor de la fosfoglicerol cinasa-1 de ratón (mPGK-1).

prolgolimabum #

prolgolimab — immunoglobulin G1_V-lambda-C-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], monoclonal antibody;

gamma1 heavy chain (1-459) [VH (*Vicugna pacos* IGHV3S1*01 (89.8%)/*Homo sapiens* IGHV3-23*04 or IGHV3-64*04 (85.7%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ1*01 (100%)) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (226) (130-227), hinge (228-242), CH2 L1.3>A (246), L1.2>A (247) (243-352), CH3 E12 (368), M14 (370) (353-457), CHS (458-459)) (130-459)], (232-214')-disulfide with V-lambda-C-kappa light chain (1'-214') [V-LAMBDA (IGLV3-9*01 (100%) -IGLJ1*01 (90.9%)) [6.3.9] (1'-106') -1-mer glutaminyl linker (107') -*Homo sapiens* IGKC1*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (238-238'':241-241'')-bisdisulfide

prolgolimab

immunoglobuline G1_V-lambda-C-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-459) [VH (*Vicugna pacos* IGHV3S1*01 (89.8%)/*Homo sapiens* IGHV3-23*04 or IGHV3-64*04 (85.7%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ1*01 (100%)) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (226) (130-227), charnière (228-242), CH2 L1.3>A (246), L1.2>A (247) (243-352), CH3 E12 (368), M14 (370) (353-457), CHS (458-459)) (130-459)], (232-214')-disulfure avec la chaîne légère V-lambda-C-kappa (1'-214') [V-LAMBDA (IGLV3-9*01 (100%) -IGLJ1*01 (90.9%)) [6.3.9] (1'-106') -1-mer glutaminyl linker (107') -*Homo sapiens* IGKC1*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (238-238'':241-241'')-bisdisulfure

prolgolimab

inmunoglobulina G1_V-lambda-C-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerrte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-459) [VH (*Vicugna pacos* IGHV3S1*01 (89.8%)/*Homo sapiens* IGHV3-23*04 or IGHV3-64*04 (85.7%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ1*01 (100%)) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (226) (130-227), bisagra (228-242), CH2 L1.3>A (246), L1.2>A (247) (243-352), CH3 E12 (368), M14 (370) (353-457), CHS (458-459)) (130-459)], (232-214')-disulfuro con la cadena ligera V-lambda-C-kappa (1'-214') [V-LAMBDA (IGLV3-9*01 (100%) -IGLJ1*01 (90.9%)) [6.3.9] (1'-106') -1-mer glutaminil linker (107') -*Homo sapiens* IGKC1*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (238-238'':241-241'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMYWVRQV PGKGLEWVSA  50
IDTGGGRTYY ADSVKGRFAI SRVNAKNTMY LQMNSLRAED TAVYYCARDE 100
GGGTGWGVLK DWPYGLDAWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG 150
TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV 200
PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPEAAGGP 250
SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK 300
TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK 350
AKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE 400
NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ 450
KSLSLSPGK                                              459
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QPVLTQPLSV SVALGQTARI TCGGNNIGSK NVHWYQQKPG QAPVLVIYRD  50
SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRAQAG DEADYYCQVW DSSTAVFGTG 100
TKLTVLQRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 156-212 273-333 379-437
22"-96" 156"-212" 273"-333" 379"-437"
Intra-L (C23-C104) 22'-87' 134'-194'
22'"-87'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 232-214' 232"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 238-238" 241-241"

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

H CH2 N84.4:
309, 309"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

redipultidum

redipultide

L-cysteinyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-cysteinyl-L-arginyl-L-alanyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-lysyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-alanyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-lysylglycylglycyl-L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-prolyl-Lglutaminyl-L-leucyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-arginyl-L-leucyl-L-valyl-L-leucyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-serine, cyclic (1-33:4-27)-bisdisulfide

rédipultide

bisdisulfure cyclique (1-33:4-27) de L-cystéinyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-cystéinyl-L-arginyl-L-alanyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-lysyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-alanyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-lysylglycylglycyl-L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-prolyl-Lglutaminyl-L-leucyl-L-valyl-L-cystéinyl-L-arginyl-L-leucyl-L-valyl-L-leucyl-L-arginyl-L-cystéinyl-L-sérine

redipultida

bisdisulfuro cíclico (1-33:4-27) de L-cisteinil-L-triptofil-L-leucil-L-cisteinil-L-arginil-L-alanil-L-leucil-L-isoleucil-L-lisil-L-arginil-L-isoleucil-L-glutaminil-L-alanil-L-leucil-L-isoleucil-L-prolil-L-lisilglicilglicil-L-arginil-L-leucil-L-leucil-L-prolil-Lglutaminil-L-leucil-L-valil-L-cisteinil-L-arginil-L-leucil-L-valil-L-leucil-L-arginil-L-cisteinil-L-serina

$C_{174}H_{302}N_{54}O_{38}S_4$

Sequence / Séquence / Secuencia
CWLCRALIKR IQALIPKGGR LLPQLVCRLV LRCS 34

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
1-33 4-27

relatlimabum #

relatlimab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LAG3 (lymphocyte activating 3, lymphocyte-activation 3, CD223)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (92.7%) -(IGHD) -IGHJ5*02 (100%)) [8.7.14] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (121-218), hinge S10>P (228) (219-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (121-447)], (134-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (90.9%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191)(108'-214')]; dimer (226-226'':229-229'')-bisdisulfide

rélatlimab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LAG3 (activateur 3 des lymhocytes, lymphocyte-activation 3, CD223)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (92.7%) -(IGHD) -IGHJ5*02 (100%)) [8.7.14] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (121-218), charnière S10>P (228) (219-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (121-447)], (134-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (90.9%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure

relatlimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LAG3 (activador 3 de los linfocitos, linfocito-activación 3, CD223)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma4 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (92.7%) -(IGHD) -IGHJ5*02 (100%)) [8.7.14] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (121-218), bisagra S10>P (228) (219-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (121-447)], (134-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (90.9%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSFS DYYWNWIRQP PGKGLEWIGE  50
INHRGSTNSN PSLKSRVTLS LDTSKNQFSL KLRSVTAADT AVYYCAFGYS 100
DYEYNWFDPW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSIS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPLTFGQ 100
GTNLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

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

Intra-H (C23-C104)	22-95	147-203	261-321	367-425
	22"-95"	147"-203"	261"-321"	367"-425"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	134-214'	134"-214'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	226-226"	229-229"		

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

reldesemtivum

reldesemtiv

1-[2-({[*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropyridin-2-yl)cyclobutyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

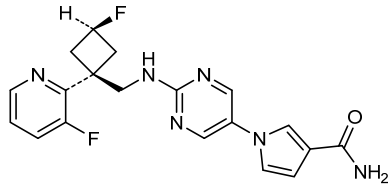
reldésemtiv

1-[2-({[*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropyridin-2-yl)cyclobutyl]méthyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

reldesemtiv

1-[2-({[*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

$C_{19}H_{18}F_2N_6O$



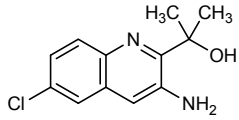
reproxalapum

reproxalap — 2-(3-amino-6-chloroquinolin-2-yl)propan-2-ol

réproxalap — 2-(3-amino-6-chloroquinoléin-2-yl)propan-2-ol

reproxalap — 2-(3-amino-6-cloroquinolein-2-il)propan-2-ol

$C_{12}H_{13}ClN_2O$



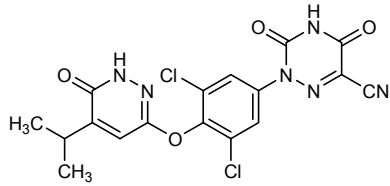
resmetiromum

resmetirom — 2-(3,5-dichloro-4-{[6-oxo-5-(propan-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl]oxy}phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazine-6-carbonitrile

resmétirom — 2-(3,5-dichloro-4-{[6-oxo-5-(propan-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl]oxy}phényl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carbonitrile

resmetirom — 2-(3,5-dicloro-4-{[6-oxo-5-(propan-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il]oxi}fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrilo

$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_4$



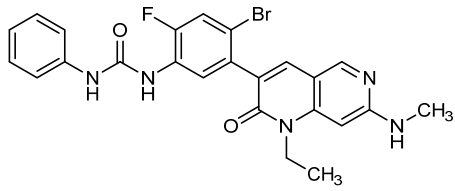
ripretinibum

ripretinib — *N*-{4-bromo-5-[1-ethyl-7-(methylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1,6-naphthyridin-3-yl]-2-fluorophenyl}-*N*′-phenylurea

riprétinib — *N*-{4-bromo-5-[1-éthyl-7-(méthylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1,6-naphtyridin-3-yl]-2-fluorophényl}-*N*′-phénylurée

ripretinib — *N*-{4-bromo-5-[1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il]-2-fluorofenil}-*N*′-fenilurea

$C_{24}H_{21}BrFN_5O_2$



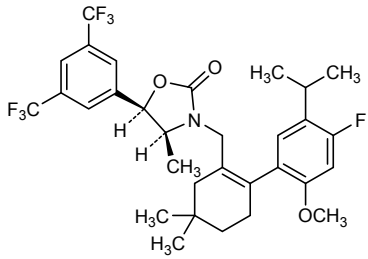
rocacetrapibum

rocacetrapib — (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-({2-[4-fluoro-2-methoxy-5-(propan-2-yl)phenyl]-5,5-dimethylcyclohex-1-en-1-yl}methyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-2-one

rocacétrapib — (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-3-({2-[4-fluoro-2-méthoxy-5-(propan-2-yl)phényl]-5,5-diméthylcyclohex-1-én-1-yl}méthyl)-4-méthyl-1,3-oxazolidin-2-one

rocacetrapib — (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-({2-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

$C_{31}H_{34}F_7NO_3$



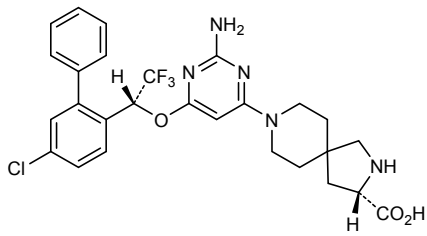
rodatristatum

rodatristat — (3*S*)-8-{2-amino-6-[(1*R*)-1-(5-chloro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2,2,2-trifluoroethoxy]pyrimidin-4-yl}-2,8-diazaspiro[4.5]decane-3-carboxylic acid

rodatristat — acide (3*S*)-8-{2-amino-6-[(1*R*)-1-(5-chloro[1,1'-biphényl]-2-yl)-2,2,2-trifluoroéthoxy]pyrimidin-4-yl}-2,8-diazaspiro[4.5]décane-3-carboxylique

rodatristat — ácido (3*S*)-8-{2-amino-6-[(1*R*)-1-(5-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi]pirimidin-4-il}-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

$C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3$



rolinsatamabum #

rolinsatamab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PRLR (prolactin receptor)], monoclonal antibody;

gamma1 heavy chain (1-450) [VH (*Mus musculus* IGHV1-69*02 (82.70%)/*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (79.6%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ6*01 (90.9%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), hinge (219-233), CH2 S3>C (242) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV6-13*01 (82.10%)/*Homo sapiens* IGKV1-12*01 (81.1%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide

rolinsatamab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PRLR (récepteur de la prolactine)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH (*Mus musculus* IGHV1-69*02 (82.70%)/*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (79.6%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ6*01 (90.9%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), charnière (219-233), CH2 S3>C (242) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV6-13*01 (82.10%)/*Homo sapiens* IGKV1-12*01 (81.1%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

rolinsatamab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PRLR (receptor de la prolactina)], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 (1-450) [VH (*Mus musculus* IGHV1-69*02 (82.70%)/*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (79.6%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ6*01 (90.9%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), bisagra (219-233), CH2 S3>C (242) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV6-13*01 (82.10%)/*Homo sapiens* IGKV1-12*01 (81.1%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT TYWMHWVRQA PGQGLEWIGE  50
IDPSDSYSNY NQKFKDRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNG 100
GLGPAWFSYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PCVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCKASQYVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS  50
ASNRYTGVPS RFSDSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ YSSYPWTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-214' 223"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"

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

rolinsatamabum talirinum #

rolinsatamab talirine

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PRLR (prolactin receptor)], monoclonal antibody, conjugated to the pyrrolobenzodiazepine (PDB) dimer SGD-1882;
gamma1 heavy chain (1-450) [VH (*Mus musculus* IGHV1-69*02 (82.7%)/*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (79.6%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ6*01 (90.9%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), hinge (219-233), CH2 S3>C (242) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV6-13*01 (82.10%)/*Homo sapiens* IGKV1-12*01 (81.1%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide; conjugated, on two site-specific drug attachment engineered cysteines (C242, C242''), to a maximum of two pyrrolobenzodiazepine (PDB) dimers SGD-1882, each via a cleavable (valine-alanine dipeptide as cathepsin B cleavage site) maleimidocaproyl type linker

rolinsatamab talirine

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PRLR (récepteur de la prolactine)], anticorps monoclonal, conjugué à deux pyrrolobenzodiazépine (PDB) dimères SGD-1882;
chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH (*Mus musculus* IGHV1-69*02 (82.7%)/*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (79.6%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ6*01 (90.9%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), charnière (219-233), CH2 S3>C (242) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV6-13*01 (82.10%)/*Homo sapiens* IGKV1-12*01 (81.1%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure; conjugué, sur deux cystéines sites de fixation spécifique du linker-produit actif (C242, C242''), à un maximum de deux pyrrolobenzodiazépine (PDB) dimères SGD-1882, chacun via un linker clivable (dipeptide valine-alanine clivable par la cathepsine B) de type maléimidocaproyl

rolinsatamab talirina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PRLR (receptor de la prolactina)], anticuerpo monoclonal, conjugado con diez pirrolobenzodiazepinas (PDB) dímeros SGD-1882;
cadena pesada gamma1 (1-450) [VH (*Mus musculus* IGHV1-69*02 (82.7%)/*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (79.6%) -(IGHD)-*Homo sapiens* IGHJ6*01 (90.9%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), bisagra (219-233), CH2 S3>C (242) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV6-13*01 (82.10%)/*Homo sapiens* IGKV1-12*01 (81.1%) -*Homo sapiens* IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro; conjugado, en diez cisteinas sitios de fijación específicos del linker-producto activo (C242, C242''), con un máximo de diez dímeros de pirrolobenzodiazepina (PDB) SGD-1882, cada uno mediante un espaciador escindible (dipéptido valina-alanina escindible por la catepsina B) del tipo maleimidocaproil

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT TYWMHWVRQA PGQGLEWIGE  50
IDPSDSYSNY NQKFKDRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNG 100
GLGPAWFSYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PCVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

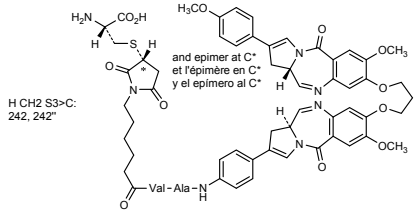
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCKASQYVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS  50
ASNRYTGVPS RFSDSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ YSSYPWTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-214' 223"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"

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

Modified residues / résidus modifiés / restos modificados



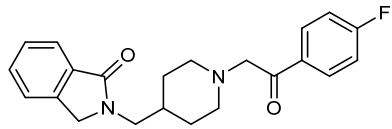
roluperidonum

roluperidone — 2-({1-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]piperidin-4-yl}methyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one

rolupéridone — 2-({1-[2-(4-fluorophényl)-2-oxoéthyl]pipéridin-4-yl}méthyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one

roluperidona — 2-({1-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidin-4-il}metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

$C_{22}H_{23}FN_2O_2$



rovafovirum etalafenamidum

rovafovir etalafenamide — ethyl (2*S*)-2-{[(*S*)-({[(2*R*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihydrofuran-2-yl]oxy}methyl)phenoxyphosphonoyl]amino}propanoate

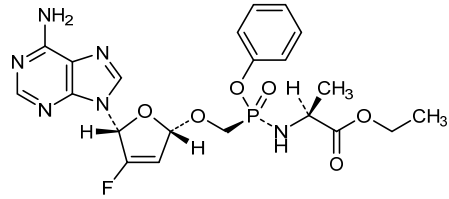
rovafovir étalafénamide

(2*S*)-2-{[(*S*)-({[(2*R*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihydrofuran-2-yl]oxy}méthyl)phénoxyphosphonoyl]amino}propanoate d'éthyle

rovafovir etalafenamida

(2*S*)-2-{[(*S*)-({[(2*R*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfonoil]amino}propanoato de etilo

$C_{21}H_{24}FN_6O_6P$



ruxotemitidum

ruxotemitide

L-lysyl-L-lysyl-L-tryptophyl-L-tryptophyl-L-lysyl-L-lysyl-L-tryptophyl-β-phenyl-L-phenylalanyl- L-lysinamide

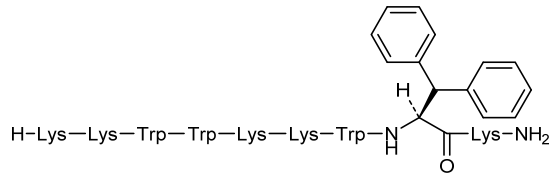
ruxotémitide

L-lysyl-L-lysyl-L-tryptophyl-L-tryptophyl-L-lysyl-L-lysyl-L-tryptophyl-β-phényl-L-phénylalanyl- L-lysinamide

ruxotemitida

L-lisil-L-lisil-L-triptopfil-L-triptopfil-L-lisil-L-lisil-L-triptopfil-β-fenil-L-fenilalanil- L-lisinamida

$C_{78}H_{106}N_{18}O_9$



selatogrelum

selatogrel

[(2*R*)-3-[4-(butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-2-{6-[(3*S*)-3-methoxypyrrolidin-1-yl]-2-phenylpyrimidine-4-carboxamido}-3-oxopropyl]phosphonic acid

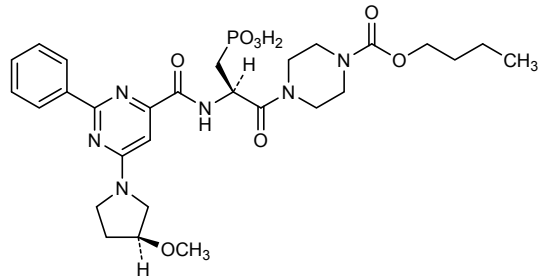
sélatogrel

acide [(2*R*)-3-[4-(butoxycarbonyl)pipérazin-1-yl]-2-{6-[(3*S*)-3-méthoxypyrrolidin-1-yl]-2-phénylpyrimidine-4-carboxamido}-3-oxopropyl]phosphonique

selatogrel

ácido [(2*R*)-3-[4-(butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-{6-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilpirimidina-4-carboxamida}-3-oxopropil]fosfónico

$C_{28}H_{39}N_6O_8P$



sintilimabum #

sintilimab	immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (121-218), hinge S10>P (228) (219-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (121-447)], (134-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (226-226'':229-229'')-bisdisulfide
sintilimab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma4 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (121-218), charnière S10>P (228) (219-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (121-447)], (134-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure
sintilimab	inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma4 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (121-218), bisagra S10>P (228) (219-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (121-447)], (134-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGL  50
IIPMFDTAGY AQKFQGRVAI TVDESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARAE 100
HSSTGTFDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLISA  50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANHLPFTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 261-321 367-425
22"-96" 147"-203" 261"-321" 367"-425"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 134-214' 134"-214'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 226-226" 229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4: 297, 297"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados
N-terminal glutamine cyclization to pyroglutamate (pE, 5-oxoproline)
H VH Q1:1, 1"
C-terminal lysine clipping
H CHS K2: 447, 447"

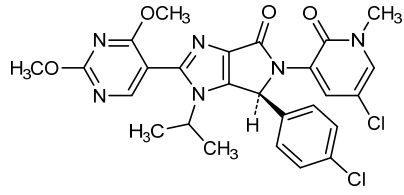
siremadlinum

siremadlin — (6*S*)-5-(5-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-1-(propan-2-yl)-5,6-dihydropyrrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-one

sirémadline — (6*S*)-5-(5-chloro-1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4-chlorophényl)-2-(2,4-diméthoxypyrimidin-5-yl)-1-(propan-2-yl)-5,6-dihydropyrrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-one

siremadlina — (6*S*)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-(propan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona

$C_{26}H_{24}Cl_2N_6O_4$



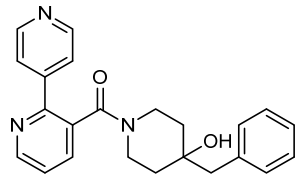
soticlestatum

soticlestat — (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)([2,4'-bipyridin]-3-yl)methanone

soticlestat — (4-benzyl-4-hydroxypipéridin-1-yl)([2,4'-bipyridin]-3-yl)méthanone

soticlestat — (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)([2,4'-bipiridin]-3-il)metanona

$C_{23}H_{23}N_3O_2$



spesolimabum #

spesolimab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL1RL2 (interleukin 1 receptor like 2, interleukin 36 receptor, IL1R-rp2, IL1RRP2)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain humanized (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (81.20%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (216) (120-217), hinge (218-232), CH2 L1.3>A (236), L1.2>A (237) (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-215')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (79.2%)-*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (154), V101 (192)(109'-215')]; dimer (228-228'':231-231'')-bisdisulfide

spésolimab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL1RL2 (récepteur like 2 de l'interleukine 1, récepteur de l'interleukine 36, IL1R-rp2, IL1RRP2), anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 humanisée (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (81.20%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (216) (120-217), charnière (218-232), CH2 L1.3>A (236), L1.2>A (237) (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (79.2%)-*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (154), V101 (192)(109'-215')]; dimère (228-228'':231-231'')-bisdisulfure

espesolimab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL1RL2 (receptor like 2 de la interleukina 1, receptor de la interleukina 36, IL1R-rp2, IL1RRP2), anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 humanizada (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (81.20%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (216) (120-217), bisagra (218-232), CH2 L1.3>A (236), L1.2>A (237) (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (79.2%)-*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (154), V101 (192)(109'-215')]; dímero (228-228'':231-231'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SSWIHWVKQA PGQGLEWMGE  50
INPGNVRTNY NENFRNKVTM TVDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCTVVF 100
YGEPYFPYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPEAAGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QIVLTQSPGT LSLSPGERAT MTCTASSSVS SSYFHWYQQK PGQAPRLWIY  50
RTSRLASGVP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDAATYYCH QFHRSPLTFG 100
AGTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Post-translational modifications
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'-89' 135'-195'
23'"-89'" 135'"-195'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-215' 222"-215'"
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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

tabituximabum #

tabituximab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FZD10 (frizzled class receptor 10, frizzled family receptor 10, Frizzled-10, CD350)], chimeric monoclonal antibody; gamma1 heavy chain chimeric (1-448) [*Mus musculus* VH (IGHV14-3*02 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (215) (119-216), hinge (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfide with kappa light chain chimeric (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV12-46*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide

tabituximab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FZD10 (récepteur 10 de la classe frizzled, récepteur 10 de la famille frizzled, Frizzled-10, CD350)], anticorps monoclonal chimérique;
chaîne lourde gamma1 chimérique (1-448) [*Mus musculus* VH (IGHV14-3*02 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (215) (119-216), charnière (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa chimérique (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV12-46*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

tabituximab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FZD10 (receptor 10 de la clase frizzled, receptor 10 de la familia frizzled, Frizzled-10, CD350)], anticuerpo monoclonal quimérico;
cadena pesada gamma1 quimérica (1-448) [*Mus musculus* VH (IGHV14-3*02 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (215) (119-216), bisagra (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa quimérica (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV12-46*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / chaîne lourde / cadena pesada

```
EVQLQQSGAE LVKPGASVKL SCTASGFNIN DTYMHWVKQR PEQGLEWIGR  50
IDPANGNTKY DPKFQGKATI TADTSSNTAY LQLSSLTSED TAVYYCARGA 100
RGSRFAYWGQ GTLVTVSAAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / chaîne légère / cadena ligera

```
DIQMTQSPAS LSVSVGETVT ITCRASENIY SNLAWYQQKQ GKSPQLLVYV  50
ATNLADGVPS RFSGSGSGTQ YSLKINSLQS EDFGSYYCQH FWGTPYTFGG 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / positions des ponts disulfure / posiciones de les puentos 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-gicosilación
H VH N35:
30, 30"
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans/ glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

tabituximabum barzuxetanum #

tabituximab barzuxetan

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FZD10 (frizzled class receptor 10, frizzled family receptor 10, Frizzled-10, CD350)], chimeric monoclonal antibody conjugated to *barzuxetan*, a DPTA chelator derivative; gamma1 heavy chain chimeric (1-448) [*Mus musculus* VH (IGHV14-3*02 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (215) (119-216), hinge (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfide with kappa light chain chimeric (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV12-46*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide; conjugated, on an average of 2 to 4 lysyl, to *barzuxetan*, *p*-SCN-Bn-CHX-A"-DPTA, a DPTA chelator derivative
For the *barzuxetan* part, please refer to the annex « *Names for radicals and groups* ».

tabituximab barzuxétan

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FZD10 (récepteur 10 de la classe frizzled, récepteur 10 de la famille frizzled, Frizzled-10, CD350)], anticorps monoclonal chimérique conjugué au *barzuxétan*, un dérivé du chélateur DPTA;
chaîne lourde gamma1 chimérique (1-448) [*Mus musculus* VH (IGHV14-3*02 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) - *Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (215) (119-216), charnière (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa chimérique (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV12-46*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure; conjugué, sur une moyenne de 2 à 4 lysyl, au *barzuxétan*, *p*-SCN-Bn-CHX-A''-DPTA, un dérivé du chélateur DPTA
Pour la partie *barzuxétan*, veuillez-vous référer à l'annexe « *Noms pour radicaux et groupes*».

tabituximab barzuxetán

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* FZD10 (receptor 10 de la clase frizzled, receptor 10 de la familia frizzled, Frizzled-10, CD350)], anticuerpo monoclonal quimérico conjugado al *barzuxetán,* un derivado del DPTA;
cadena pesada gamma1 quimérica (1-448) [*Mus musculus* VH (IGHV14-3*02 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) - *Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (215) (119-216), bisagra (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa quimérica (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV12-46*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro; conjugado,en 2 - 4 restos lisil, por término medio, al *barzuxetán*, p-SCN-Bn-CHX-A''-DPTA, un derivado de un agente quelante DPTA
Por la parte *barzuxetán*, por favor vaya al anexo *« Denominaciones para Radicales y Grupos »*.

Heavy chain / chaîne lourde / cadena pesada

```
EVQLQQSGAE LVKPGASVKL SCTASGFNIN DTYMHWVKQR PEQGLEWIGR  50
IDPANGNTKY DPKFQGKATI TADTSSNTAY LQLSSLTSED TAVYYCARGA 100
RGSRFAYWGQ GTLVTVSAAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / chaîne légère / cadena ligera

```
DIQMTQSPAS LSVSVGETVT ITCRASENIY SNLAWYQQKQ GKSPQLLVYV  50
ATNLADGVPS RFSGSGSGTQ YSLKINSLQS EDFGSYYCQH FWGTPYTFGG 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / positions des ponts disulfure / posiciones de les puentos 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''
conjugated, on an average of 2 to 4 lysyl, to *barzuxetan* / conjugué, sur une moyenne de 2 à 4 lysyl, au *barzuxétan* / conjugado en 2 - 4 restos lisil, por término medio, al *barzuxetán*
N-glycosylation sites / sites de N-glycosylation / posiciones de N-gicosilación
H VH N35:
30, 30''
H CH2 N84.4:
298, 298''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans/ glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

tafasitamabum #

tafasitamab	immunoglobulin G1-G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)], monoclonal antibody; gamma1-gamma2 heavy chain (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 G1m17, K120 (218) (122-219) -hinge (220-234) -CH2 1.6-1.1 (235-240)) (122-240) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH2 1-125, S3>D (243), G2m.. V45.1 (286), G110>A (331), I117>E (336) (241-344) -CH3 nG1m1 E12 (360) M14 (362) (345-449) -CHS (450-451)) (241-451)], (224-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [V-KAPPA *(Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGHV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide
tafasitamab	immunoglobuline G1-G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1-gamma2 (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 G1m17, K120 (218) (122-219) -charnière (220-234) -CH2 1.6-1.1 (235-240)) (122-240) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH2 1-125, S3>D (243), G2m.. V45.1 (286), G110>A (331), I117>E (336) (241-344) -CH3 nG1m1 E12 (360) M14 (362) (345-449) -CHS (450-451)) (241-451)], (224-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA *(Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGHV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure
tafasitamab	inmunoglobulina G1-G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1-gamma2 (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 G1m17, K120 (218) (122-219) -bisagra(220-234) -CH2 1.6-1.1 (235-240)) (122-240) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH2 1-125, S3>D (243), G2m.. V45.1 (286), G110>A (331), I117>E (336) (241-344) -CH3 nG1m1 E12 (360) M14 (362) (345-449) -CHS (450-451)) (241-451)], (224-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA *(Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGHV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAASGYTFT SYVMHWVRQA PGKGLEWIGY  50
INPYNDGTKY NEKFQGRVTI SSDKSISTAY MELSSLRSED TAMYYCARGT 100
YYYGTRVFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPDVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF 300
NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPEEKTI SKTKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRSSKSLQ NVNGNTYLYW FQQKPGQSPQ  50
LLIYRMSNLN SGVPDRFSGS GSGTEFTLTI SSLEPEDFAV YYCMQHLEYP 100
ITFGAGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 265-325 371-429
22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-219' 224"-219'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 230-230" 233-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4: 301, 301"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.
C-terminal lysine clipping:
H CHS K2: 451, 451"

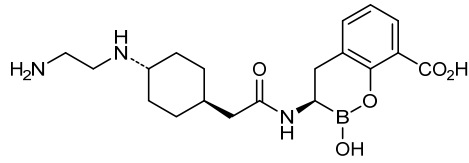
taniborbactamum

taniborbactam — (3*R*)-3-(2-{*trans*-4-[(2-aminoethyl)amino]cyclohexyl}acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzoxaborinine-8-carboxylic acid

taniborbactam — acide (3*R*)-3-(2-{*trans*-4-[(2-aminoéthyl)amino]cyclohexyl}acétamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzoxaborinine-8-carboxylique

taniborbactam — ácido (3*R*)-3-(2-{*trans*-4-[(2-aminoetil)amino]ciclohexil}acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico

$C_{19}H_{28}BN_3O_5$



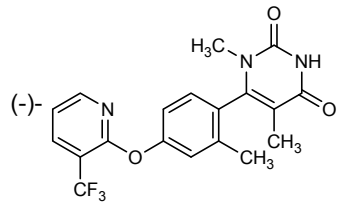
tavapadonum

tavapadon — (-)-(6*S*)-1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

tavapadon — (-)-(6*S*)-1,5-diméthyl-6-(2-méthyl-4-{[3-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}phényl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

tavapadón (-)-(6*S*)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

$C_{19}H_{16}F_3N_3O_3$



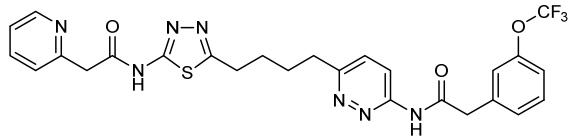
telaglenastatum

telaglenastat *N*-[6-(4-{5-[2-(pyridin-2-yl)acetamido]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}butyl)pyridazin-3-yl]-2-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

télaglénastat *N*-[6-(4-{5-[2-(pyridin-2-yl)acétamido]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}butyl)pyridazin-3-yl]-2-[3-(trifluorométhoxy)phényl]acetamide

telaglenastat *N*-[6-(4-{5-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1,3,4-tiadiazol-2-il}butil)piridazin-3-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

$C_{26}H_{24}F_3N_7O_3S$



temelimabum #

temelimab immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* endogenous retrovirus (HERV) family W multiple sclerosis-associated retrovirus (MRSV) envelope protein], humanized monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-443) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (81.2%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), hinge S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (81.9%) -IGKJ4*01 (100%)) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dimer (222-222":225-225")-bisdisulfide

témélimab immunoglobuline G4-kappa, anti-[protéine d'enveloppe du rétrovirus associé à la sclérose en plaques (MRSV) de la famille W des rétrovirus endogènes (HERV) d'*Homo sapiens*], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-443) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (81.2%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), charnière S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (81.9%) -IGKJ4*01 (100%)) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dimère (222-222":225-225")-bisdisulfure

temelimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[proteína de la envoltura del retrovirus asociado a la esclerosis en placas (MRSV) de la familia W de los retrovirus endógenos (HERV) d'*Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-443) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (81.2%) -(IGHD)-IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), bisagra S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (81.9%) -IGKJ4*01 (100%)) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dímero (222-222":225-225")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DYEMHWVRQA PGQGLEWIGA  50
VAPETGGTAY NQKFKGRATI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTSTV 100
VPFAYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTKTYTCN 200
VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS 250
RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTYRVVS 300
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 350
QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF 400
FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS LGK        443
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASSSVS YMYWYQQKPG KAPKAWIYRT  50
SNLASGVPSR FSGSGSGTDY TLTISSLQPE DFATYYCQQY QSLPLTFGGG 100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 143-199 257-317 363-421
22"-96" 143"-199" 257"-317" 363"-421"
Intra-L (C23-C104) 23'-87' 133'-193'
23'"-87'" 133'"-193'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 130-213' 130"-213'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 222-222" 225-225"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
293, 293"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

teserpaturevum #

teserpaturev

A conditionally-replicating oncolytic Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) strain F that has genetically engineered deletions within both copies of the γ34.5 gene and within the α47 gene, and further modified by insertion of an expressible beta-galactosidase (LacZ) gene in the ICP6 locus.

téserpaturev

souche F du virus Herpes simplex type 1 (HSV-1), oncolytique, dont la réplication est conditionnée, avec délétions par génie génétique dans les deux copies du gène γ34.5 et dans le gène α47 et avec des modifications par insertion du gène expressible de la bêta-galactosidase (LacZ) dans le locus ICP6

teserpaturev

Un virus Herpes simplex de tipo 1 (VHS-1) de la cepa F oncolítico, con replicación condicionada, que tiene deleciones introducidas por ingeniería genética en ambas copias del gen γ34.5 y en el gen α47, y con modificaciones adicionales mediante inserción de un gén expresable de beta-galactosidasa (LacZ) en el locus ICP6.

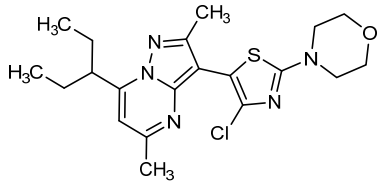
tildacerfontum

tildacerfont — 3-[4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-2,5-dimethyl-7-(pentan-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

tildacerfont — 3-[4-chloro-2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-2,5-diméthyl-7-(pentan-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

tildacerfont — 3-[4-cloro-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-2,5-dimetil-7-(pentan-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

$C_{20}H_{26}ClN_5OS$



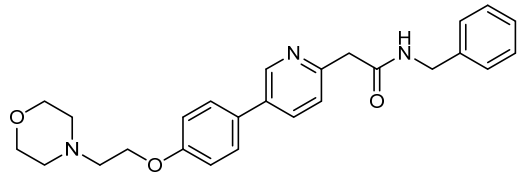
tirbanibulinum

tirbanibulin — *N*-benzyl-2-(5-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}pyridin-2-yl)acetamide

tirbanibuline — *N*-benzyl-2-(5-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}pyridin-2-yl)acetamide

tirbanibulina — *N*-bencil-2-(5-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}piridin-2-il)acetamida

$C_{26}H_{29}N_3O_3$



tirzepatidum

tirzepatide — L-tyrosyl-2-methylalanyl-L-α-glutamylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-L-α-aspartyl-L-tyrosyl-L-seryl-L-isoleucyl-2-methylalanyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-alanyl-L-glutaminyl-*N*^{6}-[(22*S*)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oyl]-L-lysyl-L-alanyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-alanylglycylglycyl-L-prolyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-serinamide

tirzépatide — L-tyrosyl-2-méthylalanyl-L-α-glutamylglycyl-L-thréonyl-L-phénylalanyl-L-thréonyl-L-séryl-L-α-aspartyl-L-tyrosyl-L-séryl-L-isoleucyl-2-méthylalanyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-alanyl-L-glutaminyl-*N*^{6}-[(22*S*)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tétraoxa-9,18,23-triazadotétracontan-1-oyl]-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-glutaminyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-alanylglycylglycyl-L-prolyl-L-séryl-L-sérylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-sérinamide

tirzepatida

L-tirosil-2-metilalanil-L-α-glutamilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-L-α-aspartil-L-tirosil-L-seril-L-isoleucil-2-metilalanil-L-leucil-L-α-aspartil-L-lisil-L-isoleucil-L-alanil-L-glutaminil-N^6-[(22*S*)-22,42-dicarboxi-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oil]-L-lisil-L-alanil-L-fenilalanil-L-valil-L-glutaminil-L-triptofil-L-leucil-L-isoleucil-L-alanilglicilglicil-L-prolil-L-seril-L-serilglicil-L-alanil-L-prolil-L-prolil-L-prolil-L-serinamida

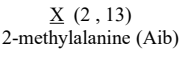
$C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$

Sequence / Séquence / Secuencia

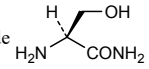
YXEGTFTSDY SIXLDKIAQK AFVQWLIAGG PSSGAPPPS 39

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

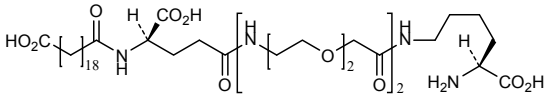
X (2 , 13) 2-methylalanine (Aib)



S (39) L-serinamide



K (20) N^6-{*N*-(hydrogen icosanedioyl)-γ-Glu-bis[iminobis(ethylenoxy)acetyl]}-Lysine



tofersenum

tofersen

all-P-ambo-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)adenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyluridine

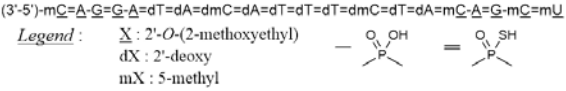
tofersen

tout-P-ambo-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)adénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridine

tofersén

todo-P-ambo-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)adenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)guanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)guanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metiluridina

$C_{230}H_{317}N_{72}O_{123}P_{19}S_{15}$



toripalimabum #

toripalimab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-452) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (80.6%) -(IGHD)-IGHJ3*01 (92.9%)) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (126-223), hinge S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-117*01 (93.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-30*02 (88.0%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (231-231":234-234")-bisdisulfide

toripalimab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-452) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (80.6%) -(IGHD)-IGHJ3*01 (92.9%)) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (126-223), charnière S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-117*01 (93.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-30*02 (88.0%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure

toripalimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal;

cadena pesada gamma4 (1-452) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (80.6%) -(IGHD)-IGHJ3*01 (92.9%)) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (126-223), bisagra S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-117*01 (93.0%)/*Homo sapiens* IGKV2-30*02 (88.0%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QGQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYEMHWVRQA PIHGLEWIGV  50
IESETGGTAY NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG 100
ITTVATTYYW YFDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL 450
GK                                                      452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ  50
LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSHVP 100
LTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 152-208 266-326 372-430
22"-96" 152"-208" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (CH1 10-CL126) 139-219' 139"-219'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 231-231" 234-234"

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

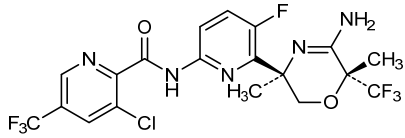
umibecestatum

umibecestat — *N*-{6-[(3*R*,6*R*)-5-amino-3,6-dimethyl-6-(trifluoromethyl)-3,6-dihydro-2*H*-1,4-oxazin-3-yl]-5-fluoropyridin-2-yl}-3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carboxamide

umibécestat — *N*-{6-[(3*R*,6*R*)-5-amino-3,6-diméthyl-6-(trifluorométhyl)-3,6-dihydro-2*H*-1,4-oxazin-3-yl]-5-fluoropyridin-2-yl}-3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridine-2-carboxamide

umibecestat — *N*-{6-[(3*R*,6*R*)-5-amino-3,6-dimetil-6-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-il]-5-fluoropiridin-2-il}-3-cloro-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

$C_{19}H_{15}ClF_7N_5O_2$



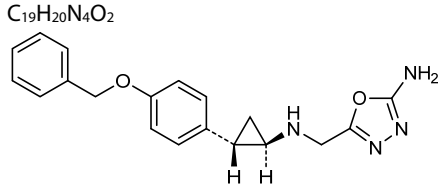
vafidemstatum

vafidemstat — (4[1]*R*,4[2]*S*)-6-oxa-3-aza-1(2)-[1,3,4]oxadiazola-5(1,4),8(1)-dibenzena-4(1,2)-cyclopropanaoctaphan-1[5]-amine

vafidemstat — (4[1]*R*,4[2]*S*)-6-oxa-3-aza-1(2)-[1,3,4]oxadiazola-5(1,4),8(1)-dibenzéna-4(1,2)-cyclopropanaoctaphan-1[5]-amine

vafidemstat — (4[1]*R*,4[2]*S*)-6-oxa-3-aza-1(2)-[1,3,4]oxadiazola-5(1,4),8(1)-dibencena-4(1,2)-ciclopropanaoctafan-1[5]-amina

$C_{19}H_{20}N_4O_2$



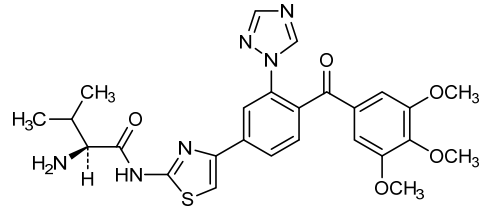
valecobulinum

valecobulin — (2*S*)-2-amino-3-methyl-*N*-{4-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}butanamide

valécobuline — (2*S*)-2-amino-3-méthyl-*N*-{4-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-4-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)phényl]-1,3-thiazol-2-yl}butanamide

valecobulina — (2*S*)-2-amino-3-metil-*N*-{4-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}butanamide

$C_{26}H_{28}N_6O_5S$



vutrisiranum

vutrisiran — {(2*S*,4*R*)-1-{1-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-16,16-bis-({3-[(3-{5-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]pentanamido}propyl)amino]-3-oxopropoxy}methyl)-5,11,18-trioxo-14-oxa-6,10,17-triazanonacosan-29-oyl}-4-hydroxypyrrolidin-2-yl}methyl hydrogen *all-P-ambo*-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(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'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-3'-adenylate duplex

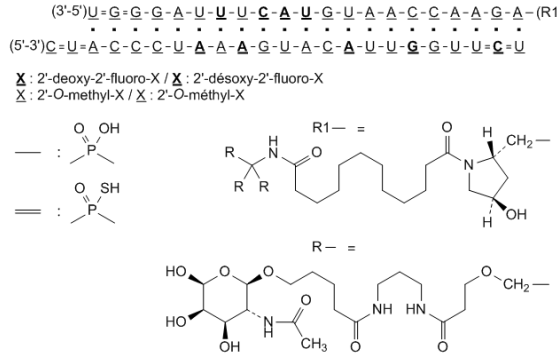
with *all*-*P*-*ambo*-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyladenylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylcytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylcytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylcytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyluridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyluridylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyladenylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylcytidylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyluridylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyluridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyluridylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyluridine

vutrisiran

hydrogéno-*tout*-*P*-*ambo*-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-3'-adénylate de {(*2S*,4*R*)-1-{1-[(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-16,16-bis-({3-[(3-{5-[(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]pentanamido}propyl)amino]-3-oxopropoxy}méthyl)-5,11,18-trioxo-14-oxa-6,10,17-triazanonacosan-29-oyl}-4-hydroxypyrrolidin-2-yl}méthyle duplex avec *tout*-*P*-*ambo*-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoroguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyluridine

vutrisirán

hidrógeno-*todo*-*P*-*ambo*-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(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'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-3'-adenilato de {(*2S*,4*R*)-1-{1-[(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)oxi]-16,16-bis-({3-[(3-{5-[(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)oxi]pentanamido}propil)amino]-3-oxopropoxi}metil)-5,11,18-trioxo-14-oxa-6,10,17-triazanonacosan-29-oil}-4-hidroxipirrolidin-2-il}metilo dúplex con *todo*-*P*-*ambo*-2'-*O*-metil-*P*-tiocitidilil-(5'→3')-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(5'→3')-2'-*O*-metiladenilil-(5'→3')-2'-*O*-metilcitidilil-(5'→3')-2'-*O*-metilcitidilil-(5'→3')-2'-*O*-metilcitidilil-(5'→3')-2'-*O*-metiluridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroadenylyl-(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'-*O*-metilcitidilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(5'→3')-2'-*O*-metiluridilil-(5'→3')-2'-*O*-metiluridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(5'→3')-2'-*O*-metilguanilil-(5'→3')-2'-*O*-metiluridilil-(5'→3')-2'-*O*-metil-*P*-tiouridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiocitidilil-(5'→3')-2'-*O*-metiluridina



zampilimabum #

zampilimab	immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TGM2 (transglutaminase 2, transglutaminase-2 (TG2), protein-glutamine-gamma-glutamyltransferase C polypeptide, TGC)], humanized and chimeric monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-441) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.7] (1-114) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (115-212), hinge S10>P (222) (213-224), CH2 (225-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (115-441)], (128-214')-disulfide with kappa light chain chimeric (1'-214') [V-KAPPA (*Mus muculus* IGKV14-111*01 (82.1%)/*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (78.9%) -*Homo sapiens* IGKJ1*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (220-220":223-223")-bisdisulfide
zampilimab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TGM2 (transglutaminase 2, transglutaminase-2, TG2, protéine-glutamine-gamma-glutamyltransférase polypeptide C, TGC)], anticorps monoclonal humanisé et chimérique; chaîne lourde gamma4 (1-441) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.7] (1-114) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (115-212), charnière S10>P (222) (213-224), CH2 (225-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (115-441)], (128-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa chimérique (1'-214') [V-KAPPA (*Mus muculus* IGKV14-111*01 (82.1%)/*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (78.9%) -*Homo sapiens* IGKJ1*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (220-220":223-223")-bisdisulfure
zampilimab	inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TGM2 (transglutaminasa 2, transglutaminasa-2, TG2, proteína-glutamina-gamma-glutamiltransferasa polipéptido C, TGC)], anticuerpo monoclonal humanizado y quimérico;

cadena pesada gamma4 (1-441) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.7] (1-114) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (115-212), bisagra S10>P (222) (213-224), CH2 (225-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (115-441)], (128-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa quimérica (1'-214') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV14-111*01 (82.1%)/*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (78.9%) -*Homo sapiens* IGKJ1*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (220-220":223-223")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTLS THAMSWVRQA PGKGLEWVAT  50
ISSGGRSTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYFCARLI 100
STYWGQGTLV TVSSASTKGP SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP 150
VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTKTYTCNVD 200
HKPSNTKVDK RVESKYGPPC PPCPAPEFLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250
PEVTCVVVDV SQEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTYRVVSVL 300
TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSQE 350
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL 400
YSRLTVDKSR WQEGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSLG K          441
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DITMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDIN SYLTWFQQKP GKAPKILIYL  50
VNRLVDGVPS RFSGSGSGQD YALTISSLQP EDFATYYCLQ YDDFPYTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 141-197 255-315 361-419
22"-96" 141"-197" 255"-315" 361"-419"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 128-214' 128"-214'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 220-220" 223-223"

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

H CH2 N84.4:
291, 291"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

Electronic structure available on Mednet: http://mednet.who.int/
Structure électronique disponible sur Mednet: http://mednet.who.int/
Estructura electrónica disponible en Mednet: http://mednet.who.int/
* http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 64
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 64
Denominaciones Comunes internacionales recomendadas (DCI Rec.): Lista 64
(WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010)

p. 286 **vonicogum alfa #**

vonicog alfa *replace the description and structure (corrected amino acids (A618 and H709) in bold) by the following ones, delete the molecular formula*

vonicog alfa *remplacer la description et structure (acides aminés corrigés (A618 et H709) en gras) par les suivantes, supprimer la formule moléculaire brute*

vonicog alfa *sustitúyase la descripción y la estructura (ácidos aminos corregidos (A618 y H709) en graso) por las siguientes, suprimáse la fórmula molecular*

[89-arginine]von Willebrand factor *Homo sapiens* (852Q>R variant), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

[89-arginine]facteur de von Willebrand *Homo sapiens* (variant 852Q>R), produit par des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), glycoforme alfa

[89-arginina]factor de von Willebrand *Homo sapiens* (variante 852Q>R), producido por las células ováricas de hamsters chinos (CHO), glicoforma alfa

```
SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMSMG CVSGCLCPPG   50
MVRHENRCVA LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC  100
DATCSTIGMA HYLTFDGLKY LFPGECQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNKG  150
CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV KRPMKDETHF EVVESGRYII  200
LLLGKALSVV WDRHLSISVV LKQTYQEKVC GLCGNFDGIQ NNDLTSSNLQ  250
VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPLDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL  300
TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSCES IGDCACFCDT IAAYAHVCAQ  350
HGKVVTWRTA TLCPQSCEER NLRENGYECE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL  400
ACPVQCVEGC HAHCPPGKIL DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT  450
LNPSDPEHCQ ICHCDVVNLT CEACQEPGGL VVPPTDAPVS PTTLYVEDIS  500
EPPLHDFYCS RLLDLVFLLD GSSRLSEAEF EVLKAFVVDM MERLRISQKW  550
VRVAVVEYHD GSHAYIGLKD RKRPSELRRI ASQVKYAGSQ VASTSEVLKY  600
TLFQIFSKID RPEASRIALL LMASQEPQRM SRNFVRYVQG LKKKKVIVIP  650
VGIGPHANLK QIRLIEKQAP ENKAFVLSSV DELEQQRDEI VSYLCDLAPE  700
APPPTLPPHM AQVTVGPGLL GVSTLGPKRN SMVLDVAFVL EGSDKIGEAD  750
FNRSKEFMEE VIQRMDVGQD SIHVTVLQYS YMVTVEYPFS EAQSKGDILQ  800
RVREIRYQGG NRTNTGLALR YLSDHSFLVS QGDREQAPNL VYMVTGNPAS  850
DEIKRLPGDI QVVPIGVGPN ANVQELERIG WPNAPILIQD FETLPREAPD  900
LVLQRCCSGE GLQIPTLSPA PDCSQPLDVI LLLDGSSSFP ASYFDEMKSF  950
AKAFISKANI GPRLTQVSVL QYGSITTIDV PWNVVPEKAH LLSLVDVMQR 1000
EGGPSQIGDA LGFAVRYLTS EMHGARPGAS KAVVILVTDV SVDSVDAAAD 1050
AARSNRVTVF PIGIGDRYDA AQLRILAGPA GDSNVVKLQR IEDLPTMVTL 1100
GNSFLHKLCS GFVRICMDED GNEKRPGDVW TLPDQCHTVT CQPDGQTLLK 1150
SHRVNCDRGL RPSCPNSQSP VKVEETCGCR WTCPCVCTGS STRHIVTFDG 1200
QNFKLTGSCS YVLFQNKEQD LEVILHNGAC SPGARQGCMK SIEVKHSALS 1250
VELHSDMEVT VNGRLVSVPY VGGNMEVNVY GAIMHEVRFN HLGHIFTFTP 1300
QNNEFQLQLS PKTFASKTYG LCGICDENGA NDFMLRDGTV TTDWKTLVQE 1350
WTVQRPGQTC QPILEEQCLV PDSSHCQVLL LPLFAECHKV LAPATFYAIC 1400
QQDSCHQEQV CEVIASYAHL CRTNGVCVDW RTPDFCAMSC PPSLVYNHCE 1450
HGCPRHCDGN VSSCGDHPSE GCFCPPDKVM LEGSCVPEEA CTQCIGEDGV 1500
QHQFLEAWVP DHQPCQICTC LSGRKVNCTT QPCPTAKAPT CGLCEVARLR 1550
QNADQCCPEY ECVCDPVSCD LPPVPHCERG LQPTLTNPGE CRPNFTCACR 1600
KEECKRVSPP SCPPHRLPTL RKTQCCDEYE CACNCVNSTV SCPLGYLAST 1650
ATNDCGCTTT TCLPDKVCVH RSTIYPVGQF WEEGCDVCTC TDMEDAVMGL 1700
RVAQCSQKPC EDSCRSGFTY VLHEGECCGR CLPSACEVVT GSPRGDSQSS 1750
WKSVGSQWAS PENPCLINEC VRVKEEVFIQ QRNVSCPQLE VPVCPSGFQL 1800
SCKTSACCPS CRCERMEACM LNGTVIGPGK TVMIDVCTTC RCMVQVGVIS 1850
GFKLECRKTT CNPCPLGYKE ENNTGECCGR CLPTACTIQL RGGQIMTLKR 1900
DETLQDGCDT HFCKVNERGE YFWEKRVTGC PPFDEHKCLA EGGKIMKIPG 1950
TCCDTCEEPE CNDITARLQY VKVGSCKSEV EVDIHYCQGK CASKAMYSID 2000
INDVQDQCSC CSPTRTEPMQ VALHCTNGSV VYHEVLNAME CKCSPRKCSK 2050
```

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 72
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 72
Denominaciones comunes internacionales recomendadas (DCI Rec.): Lista 72
(WHO Drug Information, Vol. 28, No. 3, 2014)

p. 381 **alpelisibum**

alpelisib	*replace the chemical name by the following one*
alpélisib	*remplacer le nom chimique par le suivant*
alpelisib	*sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

(2*S*)-*N*^{1}-{4-methyl-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)pyridin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl}pyrrolidine-1,2-dicarboxamide

(2*S*)-*N*^{1}-{4-méthyl-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-méthylpropan-2-yl)pyridin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl}pyrrolidine-1,2-dicarboxamide

(2*S*)-*N*^{1}-{4-metil-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}pirrolidina-1,2-dicarboxamida

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 78
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 78
Denominaciones comunes internacionales recomendadas (DCI Rec.): Lista 78
(WHO Drug Information, Vol. 31, No. 3, 2017)

p. 517 **eltanexorum**

eltanexor	*replace the molecular formula by the following one*
eltanexor	*remplacer la formule moléculaire brute par la suivante*
eltanexor	*sustitúyase la fórmula molecular por la siguiente*

$C_{17}H_{10}F_6N_6O$

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 79
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 79
Denominaciones comunes internacionales recomendadas (DCI Rec.): Lista 79
(WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018)

p.109 **crenigacestatum**

crenigacestat	*replace the chemical name by the following one*
crénigacestat	*remplacer le nom chimique par le suivant*
crenigacestat	*sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

4,4,4-trifluoro-*N*-[(2*S*)-1-{[(7*S*)-5-(2-hydroxyethyl)-6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[3,2-*a*][3]benzazepin-7-yl]amino}-1-oxopropan-2-yl]butanamide

4,4,4-trifluoro-*N*-[(2*S*)-1-{[(7*S*)-5-(2-hydroxyéthyl)-6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[3,2-*a*][3]benzazépin-7-yl]amino}-1-oxopropan-2-yl]butanamide

4,4,4-trifluoro-*N*-[(2*S*)-1-{[(7*S*)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirido[3,2-*a*][3]benzazepin-7-il]amino}-1-oxopropan-2-il]butanamida

p. 119 **estetrolum**

estetrol	*replace the molecular formula by the following one*
estétrol	*remplacer la formule moléculaire brute par la suivante*
estetrol	*sustitúyase la fórmula molecular por la siguiente*
	$C_{18}H_{24}O_4$

p. 179 **vecabrutinibum**

vecabrutinib	*replace the molecular formula by the following one*
vécabrutinib	*remplacer la formule moléculaire brute par la suivante*
vecabrutinib	*sustitúyase la fórmula molecular por la siguiente*
	$C_{22}H_{24}ClF_4N_7O_2$

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 80
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 80
Denominaciones comunes internacionales recomendadas (DCI Rec.): Lista 80
(WHO Drug Information, Vol. 32, No. 3, 2018)

p. 429 **apraglutidum***

apraglutide	*replace the description and structure by the following ones*
apraglutide	*remplacer les description et structure par les suivantes*
apraglutida	*sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

[Ala^2>Gly,Met^{10}>Ahx,Asn^{11}>D-Phe,Asn^{16}>Leu]human glucagon-like peptide 2 (1-33)-peptide 33-amide:
L-histidylglycyl-L-α-aspartylglycyl-L-seryl-L-phenylalanyl-L-seryl-L-α-aspartyl-L-α-glutamyl-L-2-aminohexanoyl-D-phenylalanyl-L-threonyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-leucyl-L-leucyl-L-alanyl-L-alanyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-threonyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-threonyl-L-isoasparagine

[Ala^2>Gly,Met^{10}>Ahx,Asn^{11}>D-Phe,Asn^{16}>Leu]peptide semblable au glucagon 2 humain (1-33)-peptide 33-amide:
L-histidylglycyl-L-α-aspartylglycyl-L-séryl-L-phénylalanyl-L-séryl-L-α-aspartyl-L-α-glutamyl-L-2-aminohexanoyl-D-phénylalanyl-L-thréonyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-leucyl-L-leucyl-L-alanyl-L-alanyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-asparaginyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-thréonyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-thréonyl-L-isoasparagine

[Ala^2>Gly,Met^{10}>Ahx,Asn^{11}>D-Phe,Asn^{16}>Leu]péptido similar al glucagón 2 humano (1-33)-péptido 33-amida:
L-histidilglicil-L-α-aspartilglicil-L-seril-L-fenilalanil-L-seril-L-α-aspartil-L-α-glutamil-L-2-aminohexanoil-D-fenilalanil-L-treonil-L-isoleucil-L-leucil-L-α-aspartil-L-leucil-L-leucil-L-alanil-L-alanil-L-arginil-L-α-aspartil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-asparaginil-L-triptofil-L-leucil-L-isoleucil-L-glutaminil-L-treonil-L-lisil-L-isoleucil-L-treonil-L-isoasparagina

H-His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Ahx-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH_2

p. 464 **lanraplenibum**

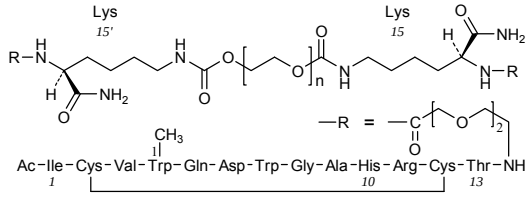
lanraplenib	*replace the molecular formula by the following one*
lanraplénib	*remplacer la formule moléculaire brute par la suivante*
lanraplenib	*sustitúyase la fórmula molecular por la siguiente*

$C_{23}H_{25}N_9O$

p. 479 **pegcetacoplanum**

pegcetacoplan	*replace the molecular formula and the structure by the following ones*
pegcétacoplan	*remplacer la formule moléculaire et la structure par les suivantes*
pegcetacoplán	*sustitúyase la fórmula molecular y la estructura por las siguientes*

$C_{170}H_{248}N_{50}O_{47}S_4(C_2H_4O)_n$ (n ~ 800-1100)



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.

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ボニコグ　アルファは、遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボニコグ　アルファは、2,050 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 260,000）の多量体である。 （別名：ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え））
構造式	別紙のとおり
効能・効果	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制
用法・用量	本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。 通常、18 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え） 製剤：ボンベンディ静注用 1300（1 バイアル中、リストセチンコファクター活性として 1300 国際単位含有）

毒性

単回投与毒性

動物種	投与経路	概略の致死量 IU VWF:RCo/kg
マウス （ADAMTS13 欠損)	静脈内	2000（雄） 4000（雌）
マウス (C57BL/6J)	静脈内	＞4000（雄雌）
マウス （VWF 欠損）	静脈内	＞4000（雄雌）
ラット	静脈内	＞1400（雄雌）
ウサギ	静脈内	＞1200（雄雌）
カニクイザル	静脈内	＞1200（雄雌）

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 IU VWF:RCo/kg	無毒性量 IU VWF:RCo/kg	主な所見
ラット	14 日間（1 日 1 回）	静脈内	1400	＜1400	軽度の再生性溶血性貧血、血小板減少、炎症性病変（心臓、肝臓、まれに唾液腺）及び髄外造血の増加（脾臓）。 いずれも 15 日間の回復期間後に回復した。
カニクイザル	14 日間（1 日 1 回）	静脈内	50, 100	100	なし

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>カニクイザル</td><td>28 日間（1 日 1 回）</td><td>静脈内</td><td>100, 300, 800</td><td>300</td><td>800 IU VWF:RCo/kg 群：生命を脅かすアナフィラキシー反応（1 匹）及び比較的軽度のアレルギー反応（2 匹）（これらの反応のみが毒性学的所見と考えられた）、並びに C 反応性タンパク、BB 及び SC5b-9 の平均値高値
300 及び 800 IU VWF:RCo/kg 群：血小板数減少、網状赤血球数増加、aPTT の軽度延長。これらの変化は回復期間中に完全に回復した。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査異常を含む）　18/80 = 22.5%
（070701 試験、071001 試験、及び 071101 試験：安全性統合解析対象集団)
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>3</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>3</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>3</td></tr>
<tr><td>回転性めまい</td><td>2</td></tr>
<tr><td>全身性そう痒症</td><td>2</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>シャイアー・ジャパン株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙

アミノ酸配列

SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMSMG CVSGCLCPPG
MVRHENRCVA LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC
DATCSTIGMA HYLTFDGLKY LFPGECQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNKG
CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV KRPMKDETHF EVVESGRYII
LLLGKALSVV WDRHLSISVV LKQTYQEKVC GLCGNFDGIQ NNDLTSSNLQ
VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPLDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL
TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSCES IGDCACFCDT IAAYAHVCAQ
HGKVVTWRTA TLCPQSCEER NLRENGYECE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL
ACPVQCVEGC HAHCPPGKIL DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT
LNPSDPEHCQ ICHCDVVNLT CEACQEPGGL VVPPTDAPVS PTTLYVEDIS
EPPLHDFYCS RLLDLVFLLD GSSRLSEAEF EVLKAFVVDM MERLRISQKW
VRVAVVEYHD GSHAYIGLKD RKRPSELRRI ASQVKYAGSQ VASTSEVLKY
TLFQIFSKID RPEASRIALL LMASQEPQRM SRNFVRYVQG LKKKKVIVIP
VGIGPHANLK QIRLIEKQAP ENKAFVLSSV DELEQQRDEI VSYLCDLAPE
APPPTLPPHM AQVTVGPGLL GVSTLGPKRN SMVLDVAFVL EGSDKIGEAD
FNRSKEFMEE VIQRMDVGQD SIHVTVLQYS YMVTVEYPFS EAQSKGDILQ
RVREIRYQGG NRTNTGLALR YLSDHSFLVS QGDREQAPNL VYMVTGNPAS
DEIKRLPGDI QVVPIGVGPN ANVQELERIG WPNAPILIQD FETLPREAPD
LVLQRCCSGE GLQIPTLSPA PDCSQPLDVI LLLDGSSSFP ASYFDEMKSF
AKAFISKANI GPRLTQVSVL QYGSITTIDV PWNVVPEKAH LLSLVDVMQR
EGGPSQIGDA LGFAVRYLTS EMHGARPGAS KAVVILVTDV SVDSVDAAAD
AARSNRVTVF PIGIGDRYDA AQLRILAGPA GDSNVVKLQR IEDLPTMVTL
GNSFLHKLCS GFVRICMDED GNEKRPGDVW TLPDQCHTVT CQPDGQTLLK
SHRVNCDRGL RPSCPNSQSP VKVEETCGCR WTCPCVCTGS STRHIVTFDG
QNFKLTGSCS YVLFQNKEQD LEVILHNGAC SPGARQGCMK SIEVKHSALS
VELHSDMEVT VNGRLVSVPY VGGNMEVNVY GAIMHEVRFN HLGHIFTFTP
QNNEFQLQLS PKTFASKTYG LCGICDENGA NDFMLRDGTV TTDWKTLVQE
WTVQRPGQTC QPILEEQCLV PDSSHCQVLL LPLFAECHKV LAPATFYAIC
QQDSCHQEQV CEVIASYAHL CRTNGVCVDW RTPDFCAMSC PPSLVYNHCE
HGCPRHCDGN VSSCGDHPSE GCFCPPDKVM LEGSCVPEEA CTQCIGEDGV
QHQFLEAWVP DHQPCQICTC LSGRKVNCTT QPCPTAKAPT CGLCEVARLR
QNADQCCPEY ECVCDPVSCD LPPVPHCERG LQPTLTNPGE CRPNFTCACR
KEECKRVSPP SCPPHRLPTL RKTQCCDEYE CACNCVNSTV SCPLGYLAST
ATNDCGCTTT TCLPDKVCVH RSTIYPVGQF WEEGCDVCTC TDMEDAVMGL
RVAQCSQKPC EDSCRSGFTY VLHEGECCGR CLPSACEVVT GSPRGDSQSS
WKSVGSQWAS PENPCLINEC VRVKEEVFIQ QRNVSCPQLE VPVCPSGFQL
SCKTSACCPS CRCERMEACM LNGTVIGPGK TVMIDVCTTC RCMVQVGVIS
GFKLECRKTT CNPCPLGYKE ENNTGECCGR CLPTACTIQL RGGQIMTLKR
DETLQDGCDT HFCKVNERGE YFWEKRVTGC PPFDEHKCLA EGGKIMKIPG
TCCDTCEEPE CNDITARLQY VKVGSCKSEV EVDIHYCQGK CASKAMYSID
INDVQDQCSC CSPTRTEPMQ VALHCTNGSV VYHEVLNAME CKCSPRKCSK

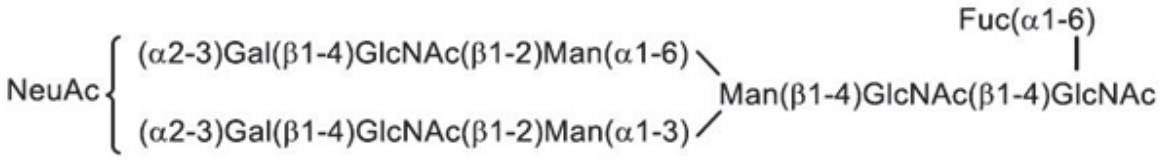
N94, N384, N752, N811, N1460, N1527, N1594, N1637, N1783, N1822, N1872, N2027：糖鎖結合

T485, S490, T492, T493, S500, S692, T705, T714, S723, T724, S908, T916, S918, S924, S936, S937, S938, S942, T1529, T1530, T1535：糖鎖結合可能部位

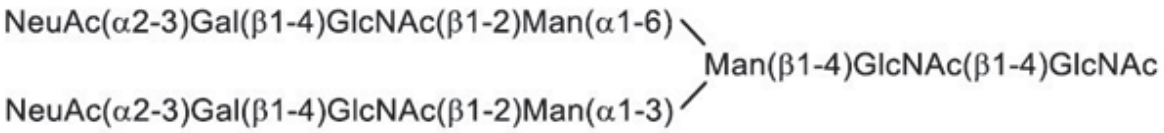
主な糖鎖の推定構造

N 結合型糖鎖

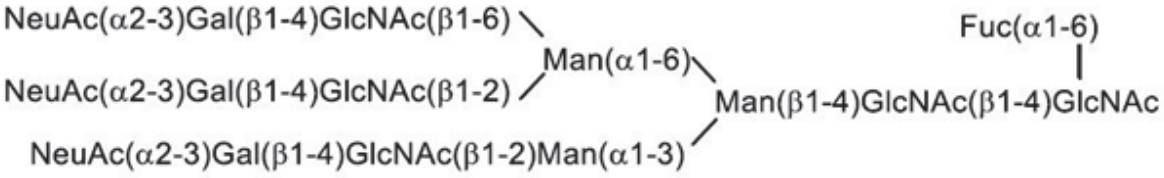
N94, N1637



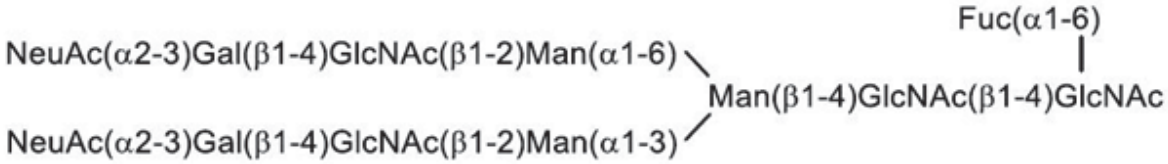
N384, N752, N1527



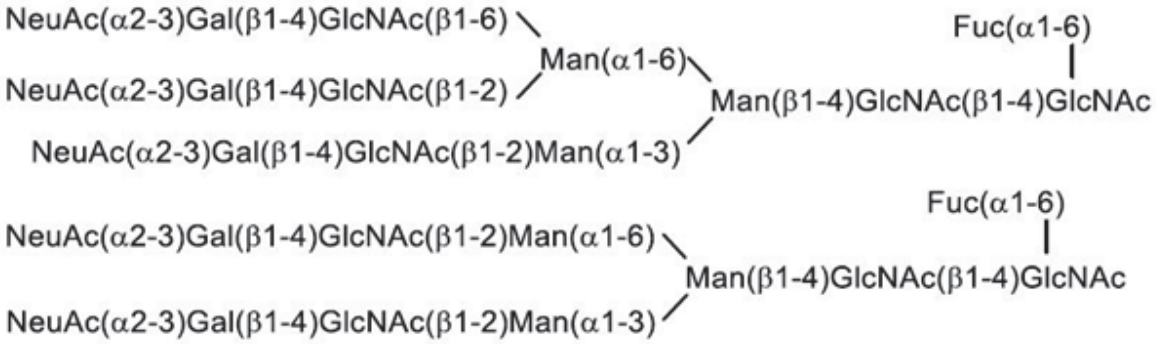
N811



N1460, N1594, N1783, N1822, N2027

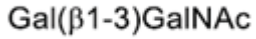


N1872

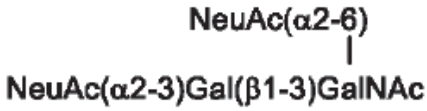


O 結合型糖鎖

T485, S490, T492, T493, S692, T705, T714, S723, T724



S500, T1529, T1530, T1535



S908, T916, S918, S924, S936, S937, S938, S942

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	ボンベンディ®静注用 1300
申請者：	シャイアー・ジャパン株式会社
効能・効果：	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制
用法・用量：	本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。 通常、18 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織，□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；セル・バンク（チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株）、イムノアフィニティー担体（マウスモノクローナル抗体）、遺伝子組換えフューリン
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、■その他（精製工程）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	下記の基準に基づいて管理する。 「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」 (ICH Q5A) *（平成 12 年 2 月 22 日　医薬審第 329 号）* 「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」 (ICH Q5D) *（平成 12 年 7 月 14 日　医薬審第 873 号）*
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	有機溶剤／界面活性剤処理、陰イオン／陽イオン交換クロマトグラフィー、■■ 処理、■■ろ過
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 1 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）：	別紙 2 のとおり

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	セル・バンク（チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	下記の基準に基づいて管理する。 「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」 (ICH Q5A) （*平成 12 年 2 月 22 日　医薬審第 329 号*） 「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」 (ICH Q5D) （*平成 12 年 7 月 14 日　医薬審第 873 号*）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原薬の製造工程として有機溶剤／界面活性剤処理、陰イオン／陽イオン交換クロマトグラフィー
製造工程の概要（フローチャート）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 表 1 のとおり

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	イムノアフィニティー担体（マウスモノクローナル抗体）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、■その他（精製工程）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	下記の基準に基づいて管理する。 「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」 (ICH Q5A) （*平成 12 年 2 月 22 日　医薬審第 329 号*） 「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」 (ICH Q5D) （*平成 12 年 7 月 14 日　医薬審第 873 号*）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	[redacted] 処理、[redacted]クロマトグラフィーフロースルー、[redacted]ろ過
製造工程の概要（フローチャート）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 表 2 のとおり

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	遺伝子組換えフューリン (rFurin)
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、■その他（精製工程）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	下記の基準に基づいて管理する。 「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」 (ICH Q5A) （*平成 12 年 2 月 22 日　医薬審第 329 号*） 「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」 (ICH Q5D) （*平成 12 年 7 月 14 日　医薬審第 873 号*）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]ろ過
製造工程の概要（フローチャート）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 表 3 のとおり

別紙 1　ウイルスクリアランス試験結果の概要

表 1. 遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子の製造工程における X-MuLV、REO-3、MMV、BVDV、及び PRV の対数減少値

製造工程	X-MuLV	BVDV	PRV	REO-3	MMV
陰イオン交換クロマトグラフィー (TMC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
陰イオン交換膜吸着 (MUQ)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
溶媒界面活性剤 (SD) 処理 [b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] a(1)	[redacted] a(1)
陽イオン交換クロマトグラフィー (CAT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルス減少値	11.9	> 5.4	> 4.9	1.7	NA[a(2)]

ND = 未実施、NA = 該当なし

a: (1) [redacted] ため、[redacted]、(2) 1.0 $\log_{10}$ 超の対数減少値が得られなかったため、MMV について総ウイルス減少値を計算できなかった。

b: 10%の SD 濃度の試験は、状態が実生産スケールのプロセス範囲から大きく外れているため、含めなかった。

表 2. イムノアフィニティー担体の精製工程で得られた X-MuLV、BVDV、REO-3、及び MMV の総ウイルス減少値

ウイルス	対数減少値			
	X-MuLV	BVDV	REO-3	MMV
[redacted] 処理	[redacted]	[redacted] a	[redacted]	[redacted] a
[redacted] クロマトグラフィーフロースルー[b]	[redacted]	[redacted] a	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルス減少値	> 12.7	> 5.0	> 13.8	> 7.0

a. ガイドラインに従い、CPMP/268/96c の減少係数が 1 $\log_{10}$ 未満の場合は有意ではないと考えられるため、総合的な減少係数の算出には含めない。

b. [redacted] クロマトグラフィーフロースルー工程については、pH 上限での測定で得られた対数減少値をワーストケースとみなし、総ウイルス減少値の計算に採用した。

表 3. 遺伝子組換えフューリン精製工程における X-MuLV、REO-3 及び MMV の対数減少値

精製工程	各ウイルスの対数減少値		
	X-MuLV	**REO-3**	**MMV**
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルス減少値	> 10.6	> 7.6	> 5.9

別紙 2　製造工程の概要（フローチャート）

図 1. 遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子原薬製造工程のフローチャート

工程番号	工程パラメーター（目標値／範囲） 培地・添加液	製造工程	工程内管理試験
第一工程		細胞培養工程 (1) [redacted] ↓ 細胞培養工程 (1) [redacted] ↓	
第二工程		細胞培養工程 (2) [redacted] ↓	
第三工程		細胞培養工程 (3) [redacted] ↓	

図 1. 遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子原薬製造工程のフローチャート（続き）

工程番号	工程パラメーター（目標値／範囲） 培地・添加液	製造工程	工程内管理試験
第四工程		細胞培養工程 (4)	【工程管理 5】 [redacted] 【工程管理 6】 [redacted]
		↓	

図 1. 遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子原薬製造工程のフローチャート（続き）

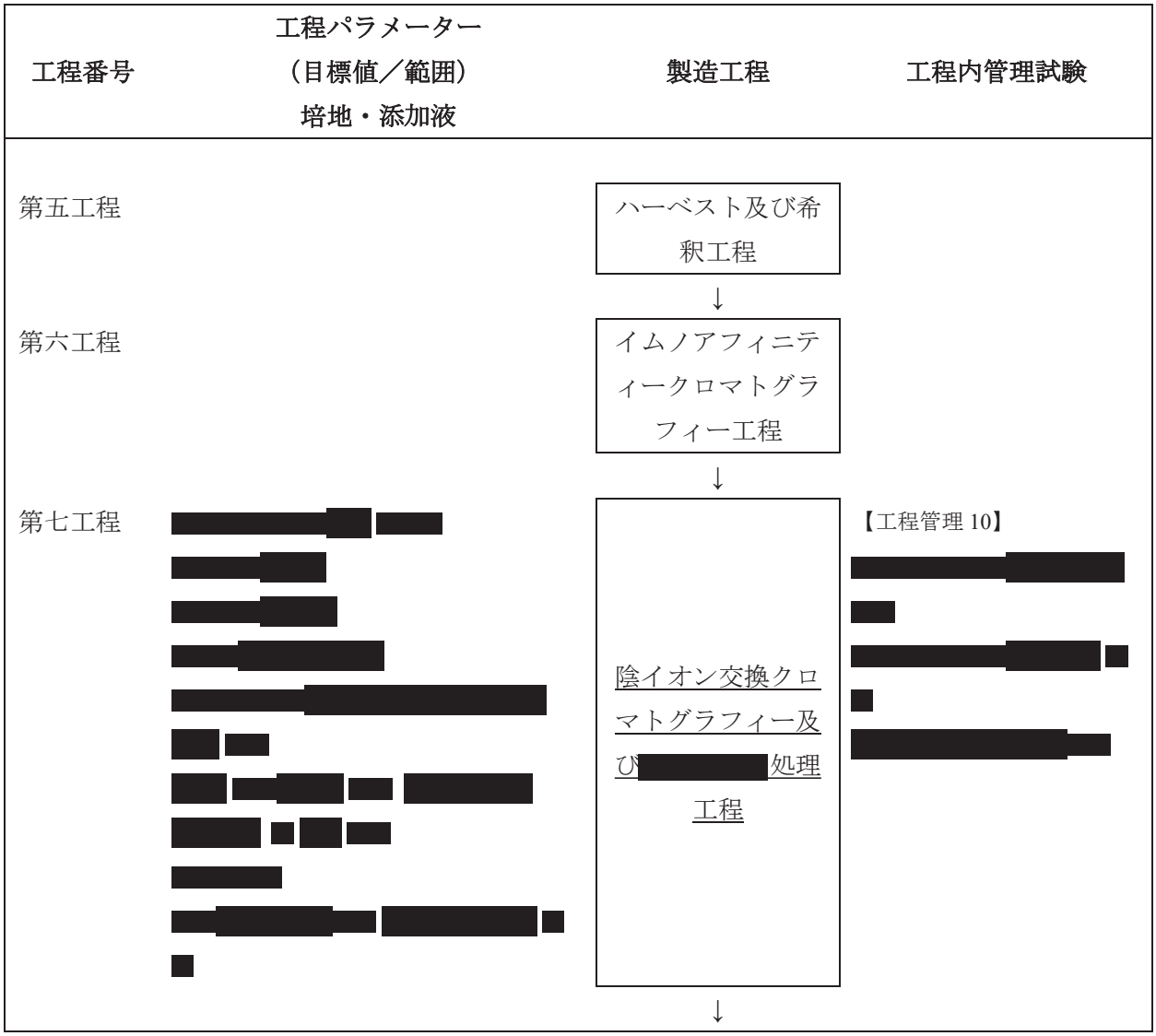


図 1. 遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子原薬製造工程のフローチャート（続き）

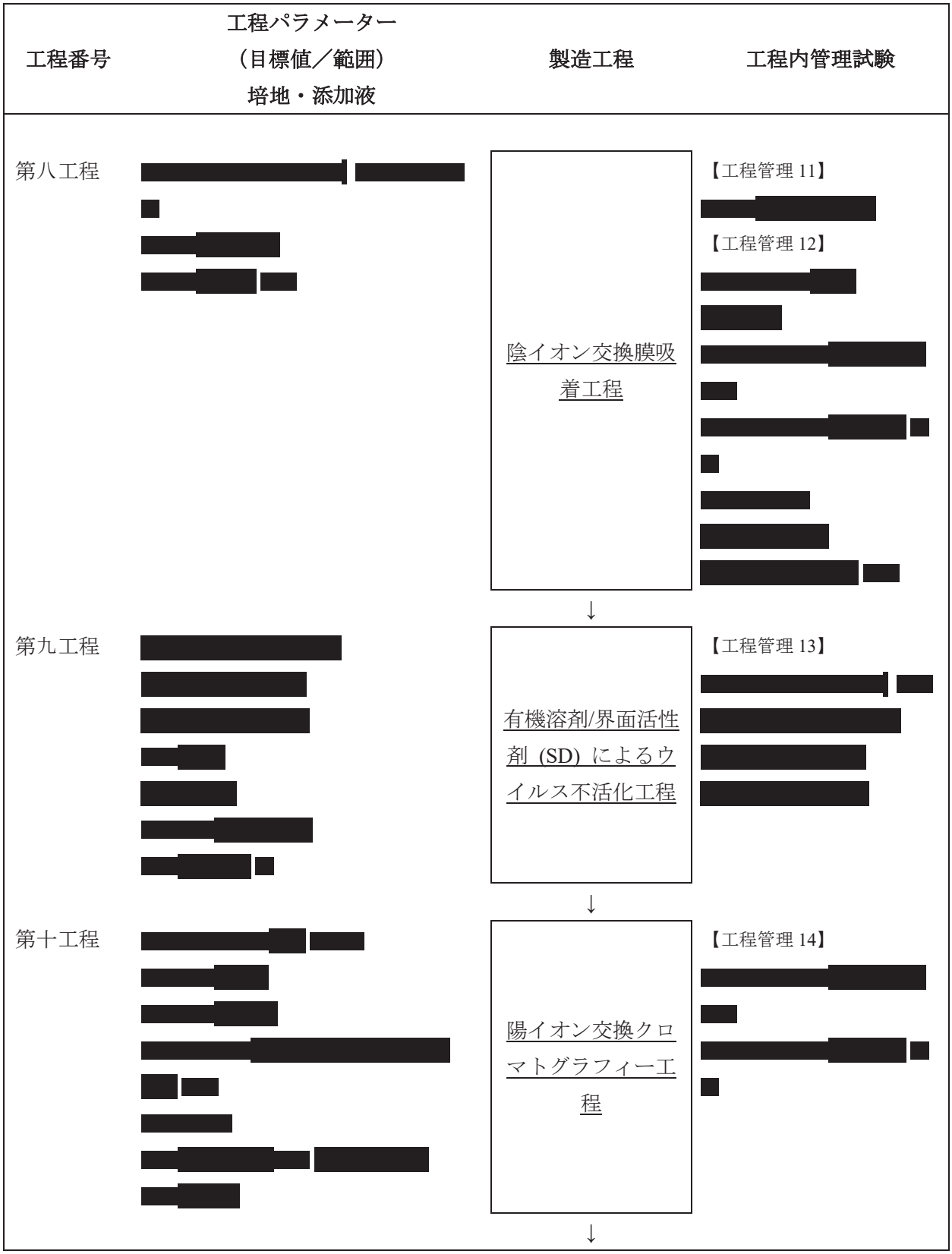


図 1. 遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子原薬製造工程のフローチャート（続き）

工程番号	工程パラメーター（目標値／範囲） 培地・添加液	製造工程	工程内管理試験
第十一工程		限外ろ過工程	
		↓	
第十二工程		[redacted]クロマトグラフィー工程	
		↓	
第十三工程		濃縮及び処方化工程	

1.12　添付資料一覧

	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
第3部（モジュール3）：品質に関する文書						
3.2　データ又は報告書						
3.2.S　原薬						
3.2.S.1　一般情報						
3.2.S.1.1	Nomenclature	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.1.2	Structure	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.1.3	General Properties	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.2　製造						
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.2.3	Control of Materials	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.3　特性						
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.3.2	Impurities	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.4　原薬の管理						
3.2.S.4.1	Specification	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.4.4	Batch Analyses	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.4.5	Justification of Specification	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.5　標準品又は標準物質						
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.6　容器及び施栓系						
3.2.S.6	Container Closure System	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.7　安定性						
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.S.7.3	Stability Data	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P　製剤（遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子）						
3.2.P.1　製剤及び処方						
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2　製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2.2	Drug Product	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	国外	社内資料	評価	-	Baxalta

	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
3.2.P.2.4	Container Closure System	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2.6	Compatibility	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3　製造						
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3.2	Batch Formula	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.4　添加剤の管理						
3.2.P.4.1	Specifications	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.4.6	Novel Excipients	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5　製剤の管理						
3.2.P.5.1	Specification(s)	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5.4	Batch Analyses	国外、国内	社内資料	評価	-	Baxalta、バクスター株式会社宮崎工場
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.6　標準品又は標準物質						
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.7　容器及び施栓系						
3.2.P.7	Container Closure System	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.8　安定性						
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.8.3	Stability Data	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P　製剤 （注射用水　10 mL）						
3.2.P.1　製剤及び処方						
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2　製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta

1.12　添付資料一覧

	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
3.2.P.2.2	Drug Product [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2.4	Container Closure System [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.2.6	Compatibility [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3　製造						
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3.2	Batch Formula [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.4　添加剤の管理						
3.2.P.4.1	Specifications [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5　製剤の管理						
3.2.P.5.1	Specification(s) [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5.2	Analytical Procedures [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5.4	Batch Analyses [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.6　標準品又は標準物質						
3.2.P.6	Reference Standards or Materials [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.7　容器及び施栓系						
3.2.P.7	Container Closure System [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.8　安定性						
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.P.8.3	Stability Data [sWFI]	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.A　その他						
3.2.A.1	Facilities and Equipment	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	国外	社内資料	評価	-	Baxalta
3.2.R　各極の要求資料						
	該当なし	-	-	-	-	-
3.3　参考文献						
3.3-1	Zhou YF, Eng ET, Zhu J, Lu C, Walz T, Springer TA. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor. Blood 2012; 120:449-58.					
3.3-2	Canis K, McKinnon TAJ, Nowak A, Haslam SM, Panico M, Morris HR, et al. Mapping the N-glycome of human von Willebrand factor. Biochem J 2012; 447:217-28.					

	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
3.3-3	Canis K, McKinnon TAJ, Nowak A, Panico M, Morris HR, Laffan M, et al. The plasma von Willebrand factor O-glycome comprises a surprising variety of structures including ABH antigens and disialosyl motifs. J Thromb Haemost 2010; 8:137-45.					
3.3-4	Traving C, Schauer R. Structure, function and metabolism of sialic acids. Cell Mol Life Sci 1998; 54:1330-49.					
3.3-5	Schauer R, Schmid H, Pommerencke J, Iwersen M, Kohla G. Metabolism and Role of O-acetylated Sialic Acids. The Molecular Immunology of Complex Carbohydrates-2. 2001; p. 325-42.					
3.3-6	ExPASy-GlycoMod tool Available from :URL: https://web.expasy.org/glycomod					
3.3-7	Huang Y, Mechref Y, Novotny MV. Microscale Nonreductive Release of O-linked Glycans for Subsequent Analysis through MALDI Mass Spectrometry and Capillary Electrophoresis. Anal Chem 2001; 73:6063-9.					
3.3-8	Samor B, Michaliski JC, Mazurier C, Goudemand M, Waard PD, Vliegenthart JFG, et al. Primary Structure of the Major O-Glycosidically Linked Carbohydrate Unit of Human von Willebrand Factor. Glycoconj J 1989; 6:263-70.					
3.3-9	Titani K, Kumar S, Takio K, Ericsson LH, Wade RD, Ashida K, et al. Amino Acid Sequence of Human von Willebrand Factor. Biochemistry 1986; 25:3171-84.					
3.3-10	Girma JP, Chopek MW, Titani K, Davie EW. Limited Proteolysis of Human von Willebrand Factor by Staphylococcus aureus V-8 Protease: Isolation and Partial Characterization of a Platelet-Binding Domain. Biochemistry 1986; 25:3156-63.					
3.3-11	Denis CV, Christophe OD, Oortwijn BD, Lenting PJ. Clearance of von Willebrand factor. Thromb Haemost 2008; 99:271-8.					
3.3-12	Vlot AJ, Koppelman SJ, van den Berg MH, Bouma BN, Sixma JJ. The Affinity and Stoichiometry of Binding of Human Factor VIII to von Willebrand Factor. Blood 1995; 85:3150-7.					
3.3-13	Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JJ. Factor VIII and von Willebrand Factor. Thromb Haemost 1998; 79:456-65.					
3.3-14	Tan FL, Ginsburg D. What a polyclonal antibody sees in von Willebrand factor. Thromb Res 2008; 121:519-26.					
3.3-15	Haider A. Study Report Purfication and pre-formulation of rVWF BDS (OR-VW-0002 to OR-VW-0007) . Baxter OR-VW-05-SR.O1, 04 Dec 2013.					
3.3-16	Marti T, Rösselet SJ, Titani K, Walsh KA. Identification of Disulfide-Bridged Substructures within Human von Willebrand Factor. Biochemistry 1987; 26:8099-109.					
3.3-17	Purvis AR, Gross J, Dang LT, Huang RH, Kapadia M, Townsend RR. et al. Two Cys residues essential for von Willebrand factor multimer assembly in the Golgi. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104:15647-52.					
3.3-18	Katsumi A, Tuley EA, Bodó I, Sadler JE. Localization of Disulfide Bonds in the Cystine Knot Domain of Human von Willebrand Factor. J Biol Chem 2000; 275:25585-94.					

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
第4部（モジュール4）：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						
4.2.1.1-1	High Shear Dependent vonWillebrand Factor Self-assembly Fostered by Platelet Interaction and Controlled by ADAMTS13 （Kragh et al., 2014）	国外	Thrombosis Research Jun; 133(6):1079-87, 2014	参考	-	-
4.2.1.1-2	Efficacy of rVWF in an arterial thrombosis model ($FeCl_3$-induced carotid occlusion model). Evaluation of one preclinical lot of rVWF alone and in combination with human rFVIII Study Number: BA0107	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.1.1-3	Influence of human rADAMTS13 on rVWF efficacy Study Number: BA1207	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.1.1-4	Efficacy of rVWF in the tail-tip bleeding model in von-Willebrand-deficient mice: Evaluation of one preclinical lot of rVWF alone and in combination with human rFVIII Study Number: BA0207	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.1.1-5	Study to Compare Human Recombinant von Willebrand Factor with Plasma-Derived von Willebrand Factor in von Willebrand-Factor-Deficient Dogs Study Number: RD_VB_110703	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria, [redacted] USA
4.2.1.2 副次的薬理試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	Human Recombinant von Willebrand Factor (rVWF): Single-Dose Cardiovascular and Respiratory Safety Pharmacology Study in Anesthetized Dogs Study Number: 34572	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter Healthcare Corporation, USA
4.2.1.3-2	Investigation of the Potential Thrombogenicity of Recombinant Human von Willebrand Factor (rVWF) Alone and in Combination with Recombinant Human Factor (rFVIII) in a Rabbit Stasis Model Study Number: PV2010701	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.1.3-3	Study of the Anaphylactoid Potential of rVWF: Blood Pressure Lowering Activity in Spontaneously Hypertensive Rats: Evaluation of Preclinical Lots Alone and in Combination with Advate Study Number: PV2040705	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.1.3-4	Study on the Anaphylactoid Potential of Recombinant Human von Willebrand Factor (rVWF) Alone and in Combination with Recombinant Human Factor VIII (rFVIII) on Bronchospastic Activity in Guinea Pigs Study Number: PV1900605	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
	該当なし	-	-	-	-	-

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	Validation of the VWF:Ag ELISA for the measurement of human VWF:Ag in mice plasma Study Number: RD_PPD_010701	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.2.1-2	Validation of the VWF:Ag ELISA for the measurement of human VWF:Ag in rat plasma Study Number: RD_PPD_010702	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.2.1-3	Validation of the VWF:Ag ELISA for the measurement of human VWF:Ag in rabbit plasma Study Number: RD_PPD_030701	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.2.1-4	Validation of the ELISA for the measurement of human recombinant VWF:Ag in the plasma of cynomolgus monkeys Study Number: RD_PPD_070703	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.2.1-5	Validation Report for an ELISA for the measurement of recombinant VWF antigen in cynomolgus monkey plasma Study Number: FHSOP-31-0032-T1001-01	国外	社内資料	評価	[redacted]	[redacted] Austria
4.2.2.1-6	Validation of the FVIII:Ag ELISA for the measurement of human FVIII:Ag in rat plasma Study Number: RD_VB_010701	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.2.1-7	Validation of the FVIII:Ag ELISA for the measurement of human FVIII:Ag in rabbit plasma Study Number: RD_VB_030701	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.2.1-8	Validation of the FVIII chromogenic assay in von Willebrand deficient mouse plasma and normal rat plasma Study Number: RD_VB_020701	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.2.1-9	Validation of the FVIII chromogenic assay in rabbit plasma Study Number: RD_VB_090703	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics of human rVWF compared with Haemate® P in von Willebrand factor-deficient mice. Evaluation of one preclinical lot of rVWF alone and in combination with human rFVIII Study Number: PV1960607	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.2.2-2	Pharmacokinetics of Human rVWF Compared with Haemate® P in Rats: Evaluation of One Preclinical Lot of Recombinant Human von Willebrand Factor (rVWF) Alone and in Combination with Recombinant Human Factor VIII (rFVIII) Study Number: PV1910605	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
4.2.2.2-3	HUMAN RECOMBINANT VON WILLEBRAND FACTOR (rVWF) PHARMACOKINETIC STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO CYNOMOLGUS MONKEYS Study Number: BAX0010	国外	社内資料	評価	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] England
	Analysis of Plasma Samples for Pharmacokinetic Evaluation of Human rVWF Alone and Combined with Human rFVIII after Single Intravenous Administration in Cynomolgus Monkeys Study Number: DI07K001			参考	20[redacted]- 20[redacted]	Baxter Innovations GmbH, Austria
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	In vivo organ distribution of rVWF in a VWF deficient mouse model by use of positron emission tomography (^{124}I-rVWF-microPET-Study) Study Number:BAX3/2/PET5	国外	社内資料	評価	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Austria
4.2.2.3-2	BAX 111: An *ex vivo* Human Placental Transfer Study Study Number: Plac-Lab-12-12	国外	社内資料	参考	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Germany
	Amendment 1 to Final Report: BAX 111: An *ex vivo* Human Placental Transfer Study Study Number: Plac-Lab-12-12					
4.2.2.4 代謝						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.2.5 排泄						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	Acute Toxicity of Human Recombinant von Willebrand Factor (rVWF) Alone or in Combination with Human Recombinant Factor VIII (rFVIII) after Intravenous Application in ADAMTS13-Deficient Mice Study Number: PV1940601	国外	社内資料	評価	20[redacted]- 20[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.3.1-2	Acute Toxicity of Human Recombinant von Willebrand Factor (rVWF) Alone or in Combination with Human Recombinant Factor VIII (rFVIII) after Intravenous Application in C57BL/6J Mice Study Number: PV1990701	国外	社内資料	評価	20[redacted]- 20[redacted]	Baxter AG, Austria

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
4.2.3.1-3	Acute Toxicity of Human Recombinant von Willebrand Factor (rVWF) Alone or in Combination with Human Recombinant Factor VIII (rFVIII) after Intravenous Application in VWF-Deficient Mice Study Number: PV1930601	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.3.1-4	Acute Toxicity of Human Recombinant von Willebrand Factor (rVWF) combined with Human Recombinant ADAMTS13 (rADAMTS13) after Intravenous Application in ADAMTS13-Deficient Mice Study Number: AU0507W01	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.3.1-5	Acute Toxicity of Human Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) Alone or in Combination with Human Recombinant Factor VIII (rFVIII) after Intravenous Application in Rats Study Number: PV1950601	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.3.1-6	HUMAN RECOMBINANT VON WILLEBRAND FACTOR (rVWF) SINGLE DOSE TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS ADMINISTRATION TO RABBITS Study Number: BAX0009	国外	社内資料	評価	[redacted]	[redacted] England
	Analysis of Plasma Samples for Toxicokinetic Evaluation of Human rVWF Alone and Combined with Human rFVIII After Single Intravenous Administration in Rabbits Study Number: PV2140708			評価	[redacted]	Baxter Innovations GmbH, Austria
4.2.3.1-7	HUMAN RECOMBINANT VON WILLEBRAND FACTOR (rVWF) SINGLE DOSE TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO CYNOMOLGUS MONKEYS Study Number: BAX0011	国外	社内資料	評価	[redacted]	[redacted] England
	Analysis of Plasma Samples for Toxicokinetic Evaluation of Human rVWF Alone and Combined with Human rFVIII after Single Intravenous Administration in Cynomolgus Monkeys Study Number: DI08K001			参考	[redacted]	Baxter Innovations GmbH, Austria
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	Human Recombinant von Willebrand Factor (rVWF): 14-Day Intravenous Toxicity Study in Rats Study Number: 33981	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter Healthcare Corporation, USA, Baxter AG, Austria

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
4.2.3.2-2	Study to Investigate Human Recombinant von Willebrand Factor in von-Willebrand-Factor-Deficient Pigs Study Number: RD_VB_110704	国外	社内資料	参考	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] France [redacted] France Baxter BioScience, Austria
4.2.3.2-3	Human Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) Toxicity Study by Intravenous (Bolus) Administration to Cynomolgus Monkeys for 14 Days Followed by a 18 Day Recovery Period Study Number: EWA0015	国外	社内資料	評価	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] UK, Baxter Innovations GmbH, Austria
4.2.3.2-4	A 4 Week Toxicity Study of rVWF in the Cynomolgus Monkey following Intravenous Administration with a 2 Week Recovery Period Study Number: 506794	国外	社内資料	評価	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] UK [redacted] Austria, [redacted] Germany
	Toxicokinetic assessment on the 4 Week Toxicity Study of rVWF in the Cynomolgus Monkey following Intravenous Administration with a 2 Week Recovery Period Study Number: 179975			参考	[redacted] 20[redacted] (DocuSigned)	[redacted] UK
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 *In vitro* 試験						
4.2.3.3.1-1	"rVWF": Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Test Study Number: BAX22	国外	社内資料	評価	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Austria
4.2.3.3.1-2	Human recombinant von Willebrand Factor (rVWF) In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test In Human Lymphocytes Study Number: BAX0013	国外	社内資料	評価	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] UK
4.2.3.3.2 *In vivo* 試験						
4.2.3.3.2-1	"rVWF":Micronucleus Test with Mice Study Number: BAX24	国外	社内資料	評価	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] Austria
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.4.3 その他の試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
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						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	Investigation of Local Tolerance of Recombinant Human von Willebrand Factor (rVWF) Alone and in Combination with Recombinant Human Factor VIII (rFVIII) in Rabbits Study Number: PV2000701	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter AG, Austria
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
4.2.3.7.2-1	Comparative immunogenicity of recombinant and plasma-derived human von Willebrand factor in Balb/c mice Study Number: FS-IM00907	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.3.7.2-2	Influence of co-administration of VWF and Advate on the immunogenicity of Advate in two conventional El7 hemophilic mouse models and in the new El7 hemophilic human *F8* transgenic mouse model Study Number: IMM_R&D_017_11	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter Innovations GmbH, Austria
4.2.3.7.2-3	A 2 Week Toxicity Study of BAX111 by Intravenous (Bolus) Injection inRabbits Study Number: 528575	国外	社内資料	参考	[redacted]	[redacted] UK
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
4.2.3.7.3-1	Species-dependent variability of ADAMTS13-mediated proteolysis of human rVWF Study Number: RD_VB_110702	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter BioScience, Austria
4.2.3.7.4 依存性試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.2.3.7.7 その他の試験						
	該当なし	-	-	-	-	-
4.3 参考文献						
4.3-1	Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987; 70:165-72					
4.3-2	Andrew M, Vegh P, Johnston M et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 1992; 80:1998-2005					
4.3-3	Astra Pharmaceuticals, L.P., M.V.I.® Pediatric (Multi-Vitamins for infusion). Package Insert No. 704101-02, Rev Nov. 2000.					
4.3-4	Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. J Thromb Haemost 2013; 11:1850-4					

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
4.3-5	Baxalta US Inc. Vonvendi. Highlights of Prescribing Information, Revised 07/2018.					
4.3-6	Bedford Laboratories. Amiodarone hydrochloride injection. Package Insert AMI P06, May 2005.					
4.3-7	Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. Br J Haematol 2012; 157:529-42.					
4.3-8	Berne RM and Levy MN. Control of Breathing. Chapter 37 in Physiology. 3rd ed, edited by Berne RM and Levy MN. Mosby Year Book; 1993. 599-611.					
4.3-9	Coleridge HM, Coleridge JCG, Roberts AM. Rapid shallow breathing evoked by selective stimulation of airway C fibres in dogs. J Physiol 1983; 340:415-33.					
4.3-10	Day SM, Reeve JL, Myers DD, Fay WP. Murine thrombosis models. Thromb Haemost 2004; 92:486-94.					
4.3-11	Delpierre S, Orehek J, Beaupre A, Velardocchio JM, Fornaris M, Grimaud C. Comparative reflex action of histamine, acetylcholine and serotonin on dog airways. Bull Eur Physiopathol Respir 1983; 19:489-93.					
4.3-12	Derelanko MJ, Hollinger MA (eds). Handbook of Toxicology, 2nd ed. CRC Press; 2001.Table 33.14:1276.					
4.3-13	Eschalier A, Lavarenne J, Burtin C, Renoux M, Chapuy E, Rodriguez M. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. Cancer Chemother Pharmacol 1988; 21:246-50.					
4.3-14	FDA inactive ingredient list of approved drug products. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm					
4.3-15	Fijnvandraat K, Peters M, Ten Cate JW. Inter-individual variation in half-life of infused recombinant factor VIII is related to pre-infusion von Willebrand factor antigen levels. Br J Haematol 1995; 91:474-6.					
4.3-16	Gough WB, Zeiler RH, Barreca P, El-Sherif N. Hypotensive Action of Commercial Intravenous Amiodarone and Polysorbate 80 in Dogs. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4:375-80.					
4.3-17	Islam MS and Ulmer WT. Role of vagus nerves and inhalative aerosols of acetylcholine and histamine on dynamic pulmonary elastance in anesthetized spontaneously breathing and artificially ventilated dog. Res Exp Med 1982; 181:155-70.					
4.3-18	Japanese Food Safety Commission Evaluation Report of Food Additives: Polysorbates (Polysorbates 20, 60, 65 and 80). 2007; 35 pages. http://www.fsc.go.jp/english/evaluationreports/foodadditive/polysorbate_report.pdf					
4.3-19	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Summary of Evaluations Performed on Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monooleate; Report NMRS 53/TRS 539-JECFA 17/20 1973; 1 page.					
4.3-20	Kuhle S, Male C, Mitchell L. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood. Semin Thromb Hemost 2003; 29:329-37.					
4.3-21	Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus and neonate. Thromb Res 2007; 119 Suppl. 1:S4-5.					
4.3-22	Martin PL, Breslin W, Rocca M, Wright D, Cavagnaro J. Considerations in assessing the developmental and reproductive toxicity potential of biopharmaceuticals. Birth Defects Res Part B. 2009; 86:176-203.					
4.3-23	Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol JP. Histamine-releasing properties of polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. Agents Actions 1985; 16:470-7.					

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所
4.3-24	Millard RW, Baig H, Vatner SF. Cardiovascular effects of radioactive microsphere suspensions and Tween 80 solutions. Am J Physiol 1977; 232:H331-4.					
4.3-25	Pfizer Inc. Eraxis (anidulafungin) for injection. Package Insert LAB-0336-1.0, February 2006.					
4.3-26	RA12BM08R1 Toxicological evaluation of Tween 80 (Polysorbate 80) 2014.					
4.3-27	Schmugge M, Dunn MS, Amankwah KS, Blanchette VS, Freedman J, Rand ML. The activity of the von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS-13 in newborn infants. J Thromb Haemost 2004; 2:228-33.					
4.3-28	Schneider H, Panigel M, Dancis J. Transfer across the perfused human placenta of antipyrine, sodium and leucine. Am J Obstet Gynecol 1972; 114:822-8.					
4.3-29	Schwarz HP, Dorner F, Mitterer A, Mundt W, Schlokat U, Pichler L, et al. Evaluation of recombinant von Willebrand factor in a canine model of von Willebrand disease. Haemophilia 1998; 4 Suppl 3:53-62.					
4.3-30	Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin. Nephrology 2005; 10:317-20.					
4.3-31	Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet. 2004; 43:487-514.					
4.3-32	Turecek PL, Gritsch H, Pichler L, Auer W, Fischer B, Mitterer A, et al. In vivo characterization of recombinant von Willebrand factor in dogs with von Willebrand disease. Blood 1997; 90:3555-67.					
4.3-33	Varadi K, Rottensteiner H, Vejda S, Weber A, Muchitsch E-M, Turecek PL, et al. Species dependent variability of ADAMTS13-mediated proteolysis of human recombinant von Willebrand factor. J Thromb Haemost 2009; 7:1134-42.					
4.3-34	Weiszhár Z; Czúcz J; Révész C, Rosivall L; Szebeni J; Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants:Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. Eur J Pharm Sci 2012; 45:492-8.					
4.3-35	Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. J Appl Physiol 1959; 14:943-6.					
4.3-36	West JB. Control of Ventilation. Chapter 8 in Respiratory Physiology, 5th ed. edited by Coryell PA. Williams and Wilkins; 1995. 117-32.					
4.3-37	医薬品添加物事典2016、ポリソルベート80、薬事日報社、p515					
4.3-38	アミオダロン塩酸塩静注150mg「TE」添付文書．トーアエイヨー．2018年7月改訂（第3版）					
4.3-39	Kopic A, Benamara K, Piskernik C, Plaimauer B, Horling F, Hoebarth G, et al. Preclinical assessment of a new recombinant ADAMTS-13 drug product (BAX930) for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 2016;14:1410-9.					
4.3-40	Tsai HM. Shear stress and von Willebrand factor in health and disease. Semin Thromb Hemost. 2003;29:479-88.					

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Measurement of VWF:RCo, VWF:CB and VWF:Ag of plasma derived VWF and recombinant human VWF in human von Willebrand factor deficient plasma at the [redacted] VWF:Ag/RCo/CB_Version 1.0	国外	社内資料	評価	20[redacted]	[redacted]	無
	RISTOCETIN-COFACTOR SOP-641				-	-	無
	VWF:RCo, AKH Vienna SOP 641 English Summary				-	-	無
	Asserachrom vWF:Ag Elisa SOP 1655				-	-	無
	VWF:Ag, AKH Vienna SOP 1655 English Summary				-	-	無
	vWF Collagen Binding Assay SOP 1656				-	-	無
	VWF:CB, AKH Vienna SOP 1656 English Summary				-	-	無
5.3.1.4-2	Determination of the VWF:Rco activity of clinical plasma samples VAL-01-20[redacted]	国外	社内資料	評価	[redacted] 20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	無
	Ristocetin Cofactor Activity on the BCS® (Studies) AM-13-380-01				-	-	無
	VWF:RCo,[redacted] SOP AM-13-380-01 English Summary				-	-	無
5.3.1.4-3	Determination of the VWF:Ag of clinical plasma samples VAL-01-20[redacted]	国外	社内資料	評価	[redacted] 20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	無
	Von Willebrand Faktor Antigen & Collagenbindungsaktivtat (Studien) SOP AM-13-381-01				-	-	無
	VWF:Ag,[redacted] SOP AM-13-381-01 English Summary				-	-	無
5.3.1.4-4	Determination of the VWF:CB of clinical plasma samples VAL-04-20[redacted]	国外	社内資料	評価	[redacted] 20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	無
	Von Willebrand Faktor Antigen & Collagenbindungsaktivtat (Studien) SOP AM-13-381-01				-	-	無
	VWF:CB,[redacted] SOP AM-13-381-01 English Summary				-	-	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
5.3.1.4-5	Determination of the [redacted] of clinical plasma samples VAL-01-20[redacted]	国外	社内資料	評価	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	無
	[redacted] SOP AAM-002-Ger-0913 V2				-	-	無
	[redacted] AAM-002-Ger-0913 V-2 English Summary				-	-	無
5.3.1.4-6	[redacted]	国外	社内資料	評価	-	-	無
	[redacted] English Summary				-	-	無
5.3.1.4-7	Determination of the [redacted] of clinical plasma samples VAL-06-20[redacted]	国外	社内資料	評価	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	無
	[redacted]				-	-	無
	[redacted] English Summary				-	-	無
5.3.1.4-8	Validation of the FVIII ACTIVITY-one stage method-clotting assay FVIII-01	国外	社内資料	評価	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	無
	Factor VIII Measurement 1413				-	-	無
	FVIII:C, AKH SOP 1413 English Summary				-	-	無
5.3.1.4-9	Validation of an assay complex measuring neutralizing antibodies against human VWF (for rVWF clinical study) Version 1.1 (including Amendment 1)	国外	社内資料	評価	-	[redacted]	無
5.3.1.4-10	Validation of the FVIII Inhibitor Assay (Bethesda method with Nijmegen modification) for the measurement of neutralizing antibodies against Factor VIII VIII Inhibitor Version 1.0	国外	社内資料	評価	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	無
5.3.1.4-11	Assessment report for an ELISA method to detect semi-quantitatively human lgG antibodies with specificity to human VWF Val.Doc.-ID IMM·VR-00208	国外	社内資料	評価	20[redacted]-20[redacted]	Baxter Bioscience Immunotoxicology Laboratories of the Department of Immunology	無
5.3.1.4-12	Assessment report for [redacted]	国外	社内資料	評価	20[redacted]-20[redacted]	Baxter Bioscience Immunotoxicology Laboratories of the Department of Immunology	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
5.3.1.4-13	Assessment report for an ELISA method to detect semi-quantitatively human lgG antibodies with specificity to CHO Vai.Doc.-10 IMM-VR-00308	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter Bioscience Immunotoxicology Laboratories of the Department of Immunology	無
5.3.1.4-14	Validation report for an ELISA method to detect semi-quantitatively human lg antibodies with specificity to human VWF Val.Doc.-ID IMM-VR-04111	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter Bioscience Immunotoxicology Laboratories of the Department of Immunology	無
5.3.1.4-15	Validation report for [redacted]	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter Bioscience Immunotoxicology Laboratories of the Department of Immunology	無
5.3.1.4-16	Validation report for an ELISA method to detect semi-quantitatively human lg antibodies with specificity to CHO protein Val.Doc.-ID IMM-VR-04311	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter Bioscience Immunotoxicology Laboratories of the Department of Immunology	無
5.3.1.4-17	Assessment report for an ELISA method for quantitative detection of human anti-mouse antibodies (HAMA) VR 2008_05	国外	社内資料	評価	[redacted]	[redacted]	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	In vitro study for investigation of the primary hemostatic activity of ultralarge multimers (ULM) in recombinant VWF drug candidate (BAX111) in human VWF deficient patient blood PD_VB_061404_R	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter	無
	In-vitro study for investigation of the primary hemostatic activity of ultra large molecular weight multimers (ULMWM) in Baxter's recombinant VWF drug candidate (BAX 111) in human VWF deficient patient blood matrix PD_VB_061404	国外	社内資料	参考	[redacted]	Baxter	無
5.3.2.3-2	High Shear Dependent vonWillebrand Factor Self-assembly Fostered by Platelet Interaction and Controlled by ADAMTS13 （Kragh et al., 2014）	国外	Thrombosis Research Jun; 133(6):1079-87, 2014	参考	-	-	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							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	Recombinant von Willebrand factor (rVWF) / recombinant factor VIII (rFVIII) complex (rVWF:rFVIII): a phase 1 study evaluating the pharmacokinetics (PK), safety and tolerability in severe von Willebrand disease (VWD) PROTOCOL NUMBER: 070701	国外	社内資料	評価	[redacted]	Baxter Healthcare Corporation, Baxter Innovations GmbH	無
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
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							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	A phase 3 clinical study to determine the pharmacokinetics (PK), safety, and efficacy of recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII (rVWF:rFVIII) and recombinant von Willebrand factor (rVWF) in the treatment of bleeding episodes (BEs) in subjects diagnosed with von Willebrand disease (VWD) PROTOCOL NUMBER: 071001 NOTE TO FILE TO CLINICAL STUDY REPORT 071001 Results of Japanese subjects Additional Analysis Data for Pharacokinetic Assessment of VWF:RCo	国外	社内資料	評価	[redacted] 20[redacted]- 20[redacted]	Baxter Healthcare Corporation, Baxter Innovations GmbH	無
5.3.5.2-2	A phase 3 prospective, multicenter study to evaluate efficacy and safety of recombinant von Willebrand factor (rVWF) with or without ADVATE in elective surgical procedures in subjects with severe von Willebrand disease (VWD) PROTOCOL NUMBER: 071101 NOTE TO FILE TO CLINICAL STUDY REPORT 071101 ERRATA TO CLINICAL STUDY REPORT 071101	国外	社内資料	評価	[redacted] 20[redacted]- 20[redacted]	Baxalta US Inc., Baxalta Innovations GmbH	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY FOR BAX111 Recombinant von Willebrand Factor (rVWF; vonicog alfa; BAX111) Additional Analysis Data for Adverse Drug Reaction/Causally Related Adverse Events	国外	社内資料	評価	[redacted] 20[redacted] (Version Date)	Baxalta US Inc.	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	Co-infusion of recombinant von Willebrand factor (rVWF) / recombinant factor VIII (rFVIII) (rVWF:rFVIII): a phase 1 study evaluating the pharmacokinetics (PK), safety and tolerability in severe hemophilia A PROTOCOL NUMBER: 071104 NOTE TO FILE TO CLINICAL STUDY REPORT 071104	国外	社内資料	参考	[redacted] 20[redacted]- 20[redacted]	Baxter Healthcare Corporation, Baxter Innovations GmbH	無
5.3.6 製造販売後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1 Development Safety Update Report							

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
5.3.6.1-1	DSUR #1, date of report 2012 AUG 20	国外	社内資料	参考	01 Jul. 2011-30 Jun. 2012	Baxter Healthcare Corporation, Baxter Innovations GmbH	無
5.3.6.1-2	DSUR #2, date of report 2013 AUG 21	国外	社内資料	参考	01 Jul. 2012-30 Jun. 2013	Baxter Healthcare Corporation, Baxter Innovations GmbH	無
5.3.6.1-3	DSUR #3, date of report 2014 AUG 21	国外	社内資料	参考	01 Jul. 2013-30 Jun. 2014	Baxter Healthcare Corporation, Baxter Innovations GmbH	無
5.3.6.1-4	DSUR #4, date of report 2015 AUG 14	国外	社内資料	参考	01 Jul. 2014-30 Jun. 2015	Baxalta US Inc., Baxalta Innovations GmbH	無
5.3.6.1-5	DSUR #5, date of report 2016 AUG 18	国外	社内資料	参考	01 Jul. 2015-30 Jun. 2016	Baxalta US, Inc., Baxalta Innovations GmbH	無
5.3.6.1-6	DSUR#6, date of report 2017 AUG 15	国外	社内資料	参考	01 Jul. 2016-30 Jun. 2017	Baxalta US, Inc., Baxalta Innovations GmbH	無
5.3.6.1-7	DSUR#7, date of report 2018 AUG 17	国外	社内資料	参考	01 Jul. 2017-30 Jun. 2018	Shire Pharmaceuticals PLC	無
5.3.6.1-8	DSUR#8, date of report 2019 AUG 22	国外	社内資料	参考	01 Jul. 2018-30 Jun. 2019	Shire Pharmaceuticals PLC	無
5.3.6.2 Periodic Adverse Experience Report							
5.3.6.2-1	PAER 8 Dec 2015 to 7 Mar 2016	国外	社内資料	参考	08 Dec. 2015-07 Mar. 2016	BAXALTA US INC.	無
5.3.6.2-2	PAER 8 Mar 2016 to 7 Jun 2016	国外	社内資料	参考	08 Mar.2016-07 Jun. 2016	BAXALTA US INC.	無
5.3.6.2-3	PAER 8 JUN 2016 to 7 SEP 2016	国外	社内資料	参考	08 Jun. 2016-07 Sep. 2016	BAXALTA US INC.	無
5.3.6.2-4	PAER 08 SEPTEMBER 2016 to 07 DECEMBER 2016	国外	社内資料	参考	08 Sep. 2016-07 Dec. 2016	BAXALTA US INC.	無
5.3.6.2-5	PAER 08 DECEMBER 2016 through 07 MARCH 2017	国外	社内資料	参考	08 Dec. 2016-07 Mar. 2017	BAXALTA US INC.	無
5.3.6.2-6	PAER 08 MARCH 2017 through 07 JUNE 2017	国外	社内資料	参考	08 Mar. 2017-07 Jun. 2017	BAXALTA US INC.	無
5.3.6.2-7	PAER 08-Jun-2017 TO 07-Sep-2017	国外	社内資料	参考	08 Jun. 2017-07 Sep. 2017	BAXALTA US INC.	無

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
5.3.6.2-8	PAER 08-Sep-2017 TO 07-Dec-2017	国外	社内資料	参考	08 Sep. 2017-07 Dec. 2017	BAXALTA US INC.	無
5.3.6.2-9	PAER 08 DEC 2017 through 07 MAR 2018	国外	社内資料	参考	08 Dec. 2017-07 Mar. 2018	Shire Pharmaceuticals PLC	無
5.3.6.2-10	PAER 08 MAR 2018 to 07 JUN 2018	国外	社内資料	参考	08 Mar. 2018-07 Jun. 2018	Shire Pharmaceuticals PLC	無
5.3.6.2-11	PAER 08 JUN 2018 to 07 SEP 2018	国外	社内資料	参考	08 Jun. 2018-07 Sep. 2018	Shire Pharmaceuticals PLC	無
5.3.6.2-12	PAER 08 SEP 2018 to 07 DEC 2018	国外	社内資料	参考	08 Sep. 2018-07 Dec. 2018	Shire Pharmaceuticals PLC	無
5.3.6.2-13	PAER 08 DEC 2018 to 07 MAR 2019	国外	社内資料	参考	08 Dec. 2018-07 Mar. 2019	Shire Pharmaceuticals PLC	無
5.3.6.2-14	PAER 08 MAR 2019 to 07 JUN 2019	国外	社内資料	参考	08 Mar. 2019-07 Jun. 2019	Shire Pharmaceuticals PLC	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	国外	社内資料	-	-	-	無
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧表							
5.3.7.2-1	副作用が観察された症例の一覧表	国外	社内資料	-	-	-	無
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表							
5.3.7.3-1	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	国外	社内資料	-	-	-	無
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表							
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	国外	社内資料	-	-	-	無
5.3.7.5 臨床検査値の変動を適切に示した図							
	該当なし	-	-	-	-	-	-
5.4 参考文献							
5.4-1	Aygören-Pürsün E, Scharrer I. A multicenter pharmacosurveillance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. German Kogenate Study Group. Thromb Haemost. 1997;78:1352-6.						
5.4-2	Berntorp E, Windyga J. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease - efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. Haemophilia. 2009;15:122-30.						
5.4-3	Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. J Thromb Haemost. 2007;5:1115-24.						
5.4-4	Brown R. Recombinant von Willebrand factor for severe gastrointestinal bleeding unresponsive to other treatments in a patient with type 2A von Willebrand disease: a case report. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28:570-5.						
5.4-5	Budde U, Metzner HJ, Muller HG. Comparative analysis and classification of von Willebrand factor/factor VIII concentrates: impact on treatment of patients with von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost. 2006;32:626-35.						
5.4-6	Camilleri RS, Scully M, Thomas M, Mackie IJ, Liesner R, Chen WJ, et al. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. J Thromb Haemost. 2012;10:1792-801.						

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
5.4-7	Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. Haematologica. 2003;88:94-108.						
5.4-8	Colace TV, Diamond SL. Direct observation of von Willebrand factor elongation and fiber formation on collagen during acute whole blood exposure to pathological flow. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33:105-13.						
5.4-9	Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of human plasma derived von Willebrand factor products. CPMP/BPWG/220/02 (Nov. 17, 2005).						
5.4-10	Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. CHMP/BMWP/14327/2006 (Dec. 13, 2007).						
5.4-11	Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the core SPC for human plasma derived von Willebrand factor. CPMP/BPWG/278/02 (Nov. 17, 2005).						
5.4-12	Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, et al. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. Haematologica. 2013;98:1495-8.						
5.4-13	Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E. Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. Reprod Toxicol. 2008;25:89-99.						
5.4-14	Favaloro EJ, Lloyd J, Rowell J, Baker R, Rickard K, Kershaw G, et al. Comparison of the pharmacokinetics of two von Willebrand factor concentrates [Biostate and AHF (High Purity)] in people with von Willebrand disorder. A randomised cross-over, multi-centre study. Thromb Haemost. 2007;97:922-30.						
5.4-15	Federici AB, Gianniello F, Mannucci P. Secondary long-term prophylaxis in von Willebrand disease: an Italian cohort study. Haematol Rep. 2005;1:15-20.						
5.4-16	Fischer BE. Recombinant von Willebrand factor: Potential therapeutic use. J Thromb Thrombolysis. 1999;8:197-205.						
5.4-17	Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand factor (Vonvendi®): the first recombinant product licensed for the treatment of von Willebrand disease. Expert Rev Hematol. 2016;9:825-30.						
5.4-18	Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. Blood. 1996;87:4223-34.						
5.4-19	Furlan M. Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. Ann Hematol. 1996;72:341-8.						
5.4-20	Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FW, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. Blood. 2015;126:2038-46.						
5.4-21	Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. Haemophilia. 2011;76:895-905.						
5.4-22	Gill JC. Treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease. Thromb Res. 2007;120 Suppl 1:S21-5.						
5.4-23	Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E, Lee CA, Borel-Derlon A, Stieltjes N, et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. J Thromb Haemost. 2005;3:2219-27.						
5.4-24	Hantgan RR, Hindriks G, Taylor RG, Sixma JJ, de Groot PG. Glycoprotein Ib, von Willebrand factor, and glycoprotein IIb:IIIa are all involved in platelet adhesion to fibrin in flowing whole blood. Blood. 1990;76:345-53.						
5.4-25	Huck V, Schneider MF, Gorzelanny C, Schneider SW. The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology. Thromb Haemost. 2014;111:598-609.						
5.4-26	James PD, Goodeve AC: von Willebrand disease. Genet Med. 2011 May;13:365-76.						
5.4-27	James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. Blood. 2013;122:636-40.						
5.4-28	Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. Blood Coagul.Fibrinolysis 1991;2 Suppl 1:7-10.						

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
5.4-29	Kessler CM, Friedman K, Schwartz BA, Gill JC, Powell JS. The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF)/ factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease. Results from a prospective, randomised crossover study. Thromb Haemost. 2011;106:279-88.						
5.4-30	Kragh T, Napoleone M, Fallah MA, Gritsch H, Schneider MF, Reininger AJ. High shear dependent von Willebrand factor self-assembly fostered by platelet interaction and controlled by ADAMTS13. Thromb Res. 2014;133:1079-87.						
5.4-31	Kragh T, Napoleone M, Spannagl M, Ehrlich H, Rottensteiner HP, Scheiflinger F, et al. In vitro high shear blood flow experiments illustrate possible mechanism of hemostasis involving ultra-large von Willebrand factor, ADAMTS13 and complex flow conditions [abstract]. Hamostaseologie. 2013;33:A12.						
5.4-32	Lenting PJ, Christophe OD, Guéguen P. The disappearing act of factor VIII. Haemophilia. 2010;16:6-15.						
5.4-33	Lethagen S, Carlson M, Hillarp A. A comparative in vitro evaluation of six von Willebrand factor concentrates. Haemophilia. 2004;10:243-9.						
5.4-34	Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. J Thromb Haemost. 2007;5:1420-30.						
5.4-35	Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2002;87:224-30.						
5.4-36	Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood. 2001;98:2730-5.						
5.4-37	Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. Blood. 2002;99:450-6.						
5.4-38	Mannucci PM, Kempton C, Millar C, Romond E, Shapiro A, Birschmann I, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. Blood. 2013;122:648-57.						
5.4-39	Mannucci PM, Lattuada A, Ruggeri ZM. Proteolysis of von Williebrand factor in therapeutic plasma concentrates. Blood. 1994;83:3018-27.						
5.4-40	Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, Rodeghiero F. Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand disease: a cross-over randomized trial. Blood. 1992;79:3130-7.						
5.4-41	Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2004;351:683-94.						
5.4-42	Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol JP. Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. Agents Actions. 1985;16:470-7.						
5.4-43	Morfini M, Marchesini E, Paladino E, Santoro C, Zanon E, Iorio A. Pharmacokinetics of plasma-derived vs. recombinant FVIII concentrates: a comparative study. Haemophilia. 2015;21:204-9.						
5.4-44	Norja P, Lassila R, Makris M. Parvovirus transmission by blood products - a cause for concern? Br J Haematol. 2012;159:385-93.						
5.4-45	Ofosu FA, Freedman J, Semple JW. Plasma-derived biological medicines used to promote haemostasis. Thromb Haemost. 2008;99:851-62.						
5.4-46	Perutelli P, Amato S, Molinari AC. ADAMTS-13 activity in von Willebrand disease. Thromb Res. 2006;117:685-8.						
5.4-47	Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. J Thromb Haemost. 2019;17:52-62.						
5.4-48	Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. Haemophilia. 2009;15:1187-96.						
5.4-49	Pruthi RK. A practical approach to genetic testing for von Willebrand Disease. Mayo Clin Proc. 2006;81:679-91.						
5.4-50	Risk assessment of the potential immunogenicity of BAX111 in patients with Von Willebrand Disease (Report Number: IMM_R&D_052_13). Baxter.						

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
5.4-51	Rottensteiner H, Varadi K, Vejda S, Schreiner J, Gritsch H, Turecek PL, et al. Kinetics of human vWF cleavage by human ADAMTS13: comparison of recombinant and plasma-derived vWF [abstract]. Blood. 2008;112:						
5.4-52	Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R, Federici AB, Reininger AJ. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. Blood. 2006;108:1903-10.						
5.4-53	Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. 2006;4:2103-14.						
5.4-54	Sixma JJ, Sakariassen KS, Beeser-Visser NH, Ottenhof-Rovers M, Bolhuis PA. Adhesion of platelets to human artery subendothelium: effect of factor VIII-von Willebrand factor of various multimeric composition. Blood. 1984;63:128-39.						
5.4-55	Soucie JM, De Staercke C, Monahan PE, Recht M, Chitlur MB, Gruppo R, et al. Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening. Transfusion. 2013;53:1217-25.						
5.4-56	Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, De Staercke C, Recht M, Chitlur MB, et al. Evidence for the continued transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates. Transfusion. 2013;53:1143-4.						
5.4-57	Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin. Nephrology (Carlton). 2005;10:317-20.						
5.4-58	Suiter T, Laffan M, Mannucci PM, Kempton CL, Romond EH, Shapiro AD, et al. Recombinant human von Willebrand factor (rhVWF): First-in-human study evaluating pharmacokinetics, demonstrating safety and tolerability in type 3 von Willebrand disease. Blood. 2010;116:237.						
5.4-59	Toxicological evaluation of Pluronic® F68 in rvWF (BAX 111) Toxicological Risk Assessment (Report Number: TRA2014-041). Baxter BioScience.						
5.4-60	Turecek PL, Schrenk G, Rottensteiner H, Varadi K, Bevers E, Lenting P, et al. Structure and function of a recombinant von Willebrand factor drug candidate. Semin Thromb Hemost. 2010;36:510-21.						
5.4-61	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Draft Guidance for industry: Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. (2009).						
5.4-62	VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection [vonicog alfa (recombinant human von Willebrand factor)]. Summary of Product Characteristics. Vienna, Austria. Baxalta Innovations GmbH; 2018.						
5.4-63	VONVENDI [von Willebrand factor (recombinant)]. United States Prescribing Information. Lexington, MA: Baxalta US Inc.; 2018.						
5.4-64	Weiszhár Z, Czúcz J, Révész C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. Eur J Pharm Sci. 2012;45:492-8.						
5.4-65	Whelan SF, Hofbauer CJ, Horling FM, Allacher P, Wolfsegger MJ, Oldenburg J, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. Blood. 2013;121:1039-48.						
5.4-66	Wichmann BA, Hill ID. Algorithm AS 183. An efficient and portable pseudo-random number generator. J.R.Stat.Soc.Ser.C.Appl.Stat. 1982;31:188-90.						
5.4-67	Windyga J, Dolan G, Altisent C, Katsarou O, López Fernández MF, Zülfikar B. Practical aspects of DDAVP use in patients with von Willebrand disease undergoing invasive procedures: A European survey. Haemophilia. 2016;22:110-20.						
5.4-68	Windyga J, von Depka-Prondzinski M. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. Thromb Haemost. 2011;105:1072-9.						
5.4-69	コンファクト®F注射用250／コンファクト®F注射用500／コンファクト®F注射用1000添付文書．アステラス製薬株式会社、2018年10月改訂（第16版）．						
5.4-70	コンコエイト®-HT添付文書．一般社団法人日本血液製剤機構、2016年5月改訂（第20版）．						
5.4-71	公益財団法人エイズ予防財団．厚生労働省委託事業　平成30年度血液凝固異常症全国調査．						
5.4-72	厚生労働省医薬食品局審査管理課「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」、事務連絡（平成24年9月5日）．						

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	試験実施期間	試験実施場所	電子データの提出の有無
5.4-73	西野正人．von Willebrand病の診断と治療．日小血会誌1999；13巻6号410-20.						

1.12　添付資料一覧

第3部、第4部及び 第5部に添付しない資料の一覧

第3部

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法） [sWFI]
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション [sWFI]
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 [sWFI]
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 [sWFI]
3.2.P.4.6 新規添加剤 [sWFI]
3.2.A.3 添加剤
3.2.R 各極の要求資料

第4部

4.2.1.2 副次的薬理試験:
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
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 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
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
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
4.2.3.7.7 その他の試験

第5部

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 *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
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.5 ポピュレーション PK 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
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.7.5 臨床検査値の変動を適切に示した図