

イスツリサ錠1 mg, 同5 mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

開発の経緯図を除く当該内容については、「2.5 臨床に関する概括評価」に記載した。

1 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 開発の経緯図

試験項目		年
品質 製剤	規格及び試験方法	外国/規格試験方法
	安定性	外国/安定性試験
薬理	効力を裏付ける試験	外国/効力を裏付ける試験
	副次的薬理試験	外国/副次的薬理試験
	安全性薬理試験	外国/安全性薬理試験
薬物 動態	分析法及びバリデーション報告書	外国/分析法及びバリデーション報告書
	吸収	外国/吸収
	分布	外国/分布
	代謝	外国/代謝
	排泄	外国/排泄
毒性	単回	外国/単回投与毒性試験
	反復	外国/反復投与毒性試験
	遺伝毒性	外国/遺伝毒性試験
	がん原性	外国/がん原性試験
	生殖発生毒性	外国/生殖発生毒性試験
	局所刺激性試験	外国/局所刺激性試験
臨床	その他の毒性試験	外国/その他の毒性試験
	生物薬理学	国内/C1101：Ph1/バイオアベイラビリティ試験、健康被験者
		外国/生物薬理学試験
	臨床薬物動態	外国/ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験
		外国/A2102試験：健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験
		外国/C2101試験：健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験
		外国/C2102試験：外因性要因を検討したPK試験
		外国/C2103試験：内因性要因を検討したPK試験、肝機能障害患者
		外国/C2104試験：内因性要因を検討したPK試験、腎機能障害患者
		外国/C2105試験：健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験
	比較対照試験	国際共同/C2301試験：Ph3/クッシング病患者
	非対照試験	国際共同/C2201試験：Ph2/クッシング病患者
		国内/C1201試験：Ph2/クッシング病以外のクッシング症候群患者

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1 外国における使用状況等

2020 年 7 月 6 日現在、本剤は欧州（EU）で 2020 年 1 月 9 日に、ISTURISA®の販売名で、「成人の内因性クッシング症候群（endogenous Cushing's syndrome in adults）」を適応として承認された。また、米国で 2020 年 3 月 6 日に、EU と同販売名で、「下垂体手術を選択できない又は下垂体手術で治癒が得られなかった成人クッシング病（adult patients with Cushing's disease for whom pituitary surgery is not an option or has not been curative）」を適応として承認された。

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート（CDS, Core Data Sheet, version ■■, 20■■年■■月作成）、EU 共通の添付文書（SmPC, 2020 年 1 月作成）、及び米国の添付文書（2020 年 3 月作成）を提出する。

Core Data Sheet



{TRADENAME^{®/TM}} (osilodrostat)
1 mg, 5 mg and 10 mg Film-coated tablets

Core Data Sheet (CDS)

*以下，2～20ページは削除

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

Isturisa 1 mg film-coated tablets
Isturisa 5 mg film-coated tablets
Isturisa 10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Isturisa 1 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains osilodrostat phosphate corresponding to 1 mg osilodrostat.

Isturisa 5 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains osilodrostat phosphate corresponding to 5 mg osilodrostat.

Isturisa 10 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains osilodrostat phosphate corresponding to 10 mg osilodrostat.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Isturisa 1 mg film-coated tablets

Pale yellow, round, biconvex bevelled-edge tablets, marked “Y1” on one side and “NVR” on the other side. Approximate diameter 6.1 mm.

Isturisa 5 mg film-coated tablets

Yellow, round, biconvex bevelled-edge tablets, marked “Y2” on one side and “NVR” on the other side. Approximate diameter 7.1 mm.

Isturisa 10 mg film-coated tablets

Pale orange brown, round, biconvex bevelled-edge tablets, marked “Y3” on one side and “NVR” on the other side. Approximate diameter 9.1 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Isturisa is indicated for the treatment of endogenous Cushing's syndrome in adults.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by physicians experienced in endocrinology or internal medicine and with access to the appropriate facilities for monitoring of biochemical responses since the dose must be adjusted to meet the patient's therapeutic needs, based on the normalisation of cortisol levels.

Posology

The recommended starting dose is 2 mg osilodrostat twice daily. For patients of Asian ancestry, a reduced starting dose of 1 mg twice daily is recommended (see section 5.2).

The dose can be gradually titrated (initially by dose increments of 1 or 2 mg) based on individual response and tolerability, with the aim to achieve normal cortisol levels. It is recommended that cortisol levels (e.g. 24-hour urinary free cortisol, serum/plasma cortisol) be monitored every 1-2 weeks until adequate clinical response is maintained. Thereafter, less frequent monitoring may be considered as clinically indicated, unless there are reasons for additional monitoring (see sections 4.4 and 4.5). Increases in dose should not occur more frequently than once every 1-2 weeks and should be guided by the results of cortisol assessments and by the individual clinical response.

The dose of osilodrostat should be decreased or treatment temporarily interrupted if cortisol levels are below the lower limit of normal, or if there is a rapid decrease in cortisol levels to the lower part of the normal range, or if the patient has signs or symptoms suggestive of hypocortisolism (see section 4.4). Isturisa may be resumed after resolution of symptoms at a lower dose, provided that cortisol levels are above the lower limit of normal in the absence of glucocorticoid substitution. Management of other suspected adverse reactions at any time during treatment may also require a temporary dose reduction or temporary interruption of treatment.

The usual maintenance dose in clinical studies varied between 2 and 7 mg twice daily.

The maximum recommended dose of Isturisa is 30 mg twice daily.

If a dose is missed, the patient should take the prescribed dose at the next scheduled time; the next dose should not be doubled.

Elderly (65 years or above)

There is no evidence to suggest that dose adjustment is required in patients aged 65 years or above. However, data on the use of osilodrostat in this population are limited and Isturisa should therefore be used with caution in this age group.

Renal impairment

No dose adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.2). Urinary free cortisol (UFC) levels should be interpreted with caution in patients with moderate to severe renal impairment, due to reduced UFC excretion. Alternative methods for cortisol monitoring should be considered in these patients.

Hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B), the recommended starting dose is 1 mg twice daily. For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), the recommended starting dose is 1 mg once daily in the evening, with initial up-titration to 1 mg twice daily (see section 5.2).

Data on use in patients with hepatic impairment is limited. More frequent monitoring of adrenal function may be required in patients with hepatic impairment during dose titration.

Paediatric population

The safety and efficacy of Isturisa in patients less than 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

Isturisa can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypocortisolism

Inhibition of cortisol synthesis by osilodrostat has led to hypocortisolism-related events such as cortisol withdrawal syndrome (symptomatic decrease of cortisol levels, but still above the lower limit of the normal range) and adrenal insufficiency (cortisol levels below the normal range).

Cortisol levels should be monitored at regular intervals (see section 4.2), since hypocortisolism-related events can occur at any time during treatment. Additional monitoring is recommended especially during conditions of increased cortisol demand, such as physical or psychological stress, or during changes in concomitant medications that may affect osilodrostat exposure (see section 4.5). It is recommended to use laboratory methods that do not exhibit significant cross-reactivity with cortisol precursors such as 11-deoxycortisol that may increase during osilodrostat treatment.

Patients should be alerted to the signs and symptoms associated with hypocortisolism (e.g. nausea, vomiting, fatigue, abdominal pain, loss of appetite and dizziness).

Symptomatic patients should be monitored for hypotension, hyponatraemia, hyperkalaemia and/or hypoglycaemia. If hypocortisolism is suspected, cortisol levels should be measured and temporary dose reduction or interruption of osilodrostat considered. If necessary, corticosteroid substitution should be initiated. Isturisa may be resumed after resolution of symptoms at a lower dose, provided that cortisol levels are above the lower limit of normal in the absence of glucocorticoid substitution.

QTc prolongation

In a thorough QT study, osilodrostat was associated with a dose-dependent QT interval prolongation (mean maximum estimated QTcF increase by +5.3 ms at the highest recommended dose of 30 mg) which may cause cardiac arrhythmias (see section 5.1). Adverse reactions of QT prolongation and clinically relevant ECG findings have been reported in clinical studies.

An ECG should be performed prior to the start of Isturisa treatment, within one week after treatment initiation, and as clinically indicated thereafter. If the QTc interval exceeds 480 ms prior to or during treatment, cardiology consultation is recommended. Temporary dose reduction or interruption may be required.

Any hypokalaemia, hypocalcaemia or hypomagnesaemia should be corrected prior to Isturisa administration and electrolyte levels should be monitored periodically during therapy.

Isturisa should be used with caution and the benefit-risk carefully weighed in patients with risk factors for QT prolongation such as:

- congenital long QT syndrome,
- significant cardiovascular disease (including congestive heart failure, recent myocardial infarction, unstable angina, sustained ventricular tachycardia, advanced heart block and clinically significant bradyarrhythmias), and
- concomitant medicinal products known to prolong the QT interval (see section 4.5).

If Isturisa is used in patients with these risk factors, more frequent ECG monitoring is recommended.

Corticotroph tumour growth

Discontinuation of osilodrostat treatment should be considered in patients who develop MRI-verified corticotroph tumour invasiveness during treatment.

Concomitant use with strong enzyme inhibitors and inducers

Caution and closer monitoring are advised when co-administered medicinal products that strongly inhibit or induce multiple enzymes are introduced or discontinued during osilodrostat treatment (see section 4.5), as they may affect osilodrostat exposure and may result in a risk of adverse events (due to a potential increase in exposure) or of decreased efficacy (due to a potential decrease in exposure).

Women of childbearing potential

Isturisa may cause foetal harm. Pregnancy status should be verified in women of childbearing potential prior to the initiation of Isturisa, and these patients should be advised of a potential risk to the foetus and of the need to use effective contraception during treatment and for at least one week after stopping treatment (see section 4.6).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Potential pharmacodynamic interactions

Co-administration of osilodrostat with other therapies known to affect the QT interval can lead to QT prolongation in patients with known cardiac rhythm disorders (see sections 4.4 and 5.1). A washout period should be considered when switching from other products known to affect the QT interval such as pasireotide or ketoconazole.

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of osilodrostat

The potential for clinical drug-drug interactions (DDI) with concomitantly administered medicinal products that inhibit transporters or a single CYP or UGT enzyme is low (see section 5.2).

Strong enzyme inhibitors

Caution is advised when co-administered medicinal products that strongly inhibit multiple enzymes are introduced or discontinued during osilodrostat treatment (see section 4.4).

Strong enzyme inducers

Caution is advised when co-administered medicinal products that strongly induce multiple enzymes (e.g. rifampin) are introduced or discontinued during osilodrostat treatment (see section 4.4).

Effects of osilodrostat on the pharmacokinetics of other medicinal products

Because osilodrostat and its major metabolite M34.5 may inhibit and/or induce multiple enzymes and transporters, general caution is advised when osilodrostat is co-administered with sensitive enzyme or transporter substrates with a narrow therapeutic index. Available interaction data is summarised below (see also section 5.2).

Clinical studies

In a healthy volunteer study (n=20) using a single dose of 50 mg osilodrostat and a probe drug cocktail, osilodrostat was found to be a mild inhibitor of CYP2D6 and CYP3A4/5, a mild to moderate inhibitor of CYP2C19, and a moderate inhibitor of CYP1A2.

- CYP2D6 – AUC geometric mean ratio of 1.5 for dextromethorphan (CYP2D6 substrate) when dosed with osilodrostat compared to when dosed alone.
- CYP3A4 – AUC geometric mean ratio of 1.5 for midazolam (CYP3A4 substrate) when dosed with osilodrostat compared to when dosed alone.
- CYP2C19 – AUC geometric mean ratio of 1.9 for omeprazole (CYP2C19 substrate) when dosed with osilodrostat compared to when dosed alone. However, an *in vitro* signal of time-dependent inhibition has been observed, thus the consequence following repeated dosing is unclear. Osilodrostat should be used with caution when co-administered with sensitive CYP2C19 substrates with a narrow therapeutic index.
- CYP1A2 – AUC geometric mean ratio of 2.5 for caffeine (CYP1A2 substrate) when dosed with osilodrostat compared to when dosed alone. However, an *in vitro* signal of CYP1A2 induction has been observed, thus the consequence following repeated dosing is unclear. Osilodrostat should be used with caution when co-administered with sensitive CYP1A2 substrates with a narrow therapeutic index such as theophylline and tizanidine.

In a healthy volunteer study (n=24), osilodrostat (30 mg twice daily for 7 days before concomitant administration with a combined oral contraceptive containing 0.03 mg ethinyl oestradiol and 0.15 mg levonorgestrel and continued for another 5 days) did not have a clinically meaningful effect on the AUC and C_{max} of ethinyl estradiol (geometric mean ratio: 1.03 and 0.88, respectively) and AUC of levonorgestrel (geometric mean ratio: 1.02). The C_{max} of levonorgestrel fell slightly outside the bioequivalence acceptance range (geometric mean ratio: 0.86; 90% confidence interval : 0.737-1.00). The effects of a longer induction period and an interaction with other hormonal contraceptives have not been studied (see also sections 4.4 and 4.6).

In vitro data

In vitro data for osilodrostat and its major metabolite M34.5 suggest a potential for both inhibition and induction for CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4/5, a potential for time-dependent inhibition of CYP2C19, and an inhibitory potential for CYP2E1 and UGT1A1. It cannot be excluded that osilodrostat may affect the exposure of sensitive substrates for these enzymes.

In vitro data for osilodrostat and its major metabolite M34.5 suggest an inhibitory potential for OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 and MATE1. It cannot be excluded that osilodrostat may affect the exposure of sensitive substrates for these transporters.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Based on preclinical data, osilodrostat may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. A pregnancy test before initiating treatment is recommended in women of childbearing potential. Women of childbearing potential have to use effective contraception during and for at least one week after treatment. If hormonal contraceptives other than the oral combination of ethinylestradiol and levonorgestrel are used, an additional barrier method of contraception is recommended (see section 4.5).

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of osilodrostat in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Isturisa should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether osilodrostat or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Isturisa and for at least one week after treatment.

Fertility

There is no information on the effect of osilodrostat on human fertility. Animal studies have shown effects on the menstrual cycle and reduced female fertility in rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Isturisa may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be warned about the potential for dizziness and fatigue (see section 4.8) and should be advised not to drive or use machines if these symptoms occur.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions reported in the pivotal phase III study with osilodrostat were adrenal insufficiency (51%), fatigue (44%), oedema (21%), vomiting (22%), nausea (42%) and headache (34%).

The most serious adverse reaction associated with the use of osilodrostat is adrenal insufficiency (see also sections 4.2 and 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse drug reactions (Table 1) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention (CIOMS III): very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 1 Adverse drug reactions

System organ class	Frequency category	Preferred term*
Endocrine disorders	Very common	Adrenal insufficiency
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hypokalaemia, decreased appetite
Nervous system disorders	Very common	Dizziness, headache
	Common	Syncope
Cardiac disorders	Common	Tachycardia
Vascular disorders	Very common	Hypotension
Gastrointestinal disorders	Very common	Vomiting, nausea, diarrhoea, abdominal pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash
	Common	Hirsutism**, acne**
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue, oedema
	Common	Malaise
Investigations	Very common	Blood testosterone increased**, blood corticotrophin increased
	Common	Electrocardiogram QT prolonged, transaminases increased
* Some terms denote grouped term of two or more MedDRA preferred terms that were considered clinically similar. The term “adrenal insufficiency” includes the terms glucocorticoid deficiency, adrenocortical insufficiency acute, steroid withdrawal syndrome, urine free cortisol decreased, cortisol decreased.		
** Frequency “very common” in female patients.		

Description of selected adverse reactions

CYP11B1 inhibition by osilodrostat is associated with adrenal steroid precursor accumulation and testosterone increases. In a clinical study with osilodrostat, mean testosterone levels in female patients increased from high normal at baseline to above the upper limit of the normal range. The increases reversed when treatment was interrupted. The testosterone increase was associated with mild to moderate cases of hirsutism or acne in a subset of patients.

ACTH values above 10-fold upper limit of normal were observed in some Cushing’s disease patients treated with osilodrostat in the clinical studies (see section 5.1) and may be associated with cortisol values below the lower limit of normal.

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

Overdosage may result in severe hypocortisolism. Signs and symptoms suggestive of hypocortisolism may include nausea, vomiting, fatigue, low blood pressure, abdominal pain, loss of appetite, dizziness and syncope.

In case of suspected overdosage, Isturisa should be interrupted, cortisol levels checked, and if necessary corticosteroid supplementation initiated. Close surveillance may be necessary including monitoring of the QT interval, blood pressure, glucose, fluid and electrolyte balance until the patient's condition is stable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anticorticosteroids, ATC code: H02CA02

Mechanism of action

Osilodrostat is a cortisol synthesis inhibitor. It potently inhibits 11 β -hydroxylase (CYP11B1), the enzyme responsible for the final step of cortisol biosynthesis in the adrenal gland.

CYP11B1 inhibition is associated with the accumulation of precursors such as 11-deoxycortisol and acceleration of adrenal biosynthesis including androgens. In Cushing's disease, the fall in plasma cortisol concentration also stimulates ACTH secretion, via the feedback mechanism which accelerates steroid biosynthesis (see section 4.8).

Pharmacodynamic effects

In a thorough QT study (n=86 male and female healthy volunteers) with osilodrostat, the maximum QTcF interval duration differences to placebo were 1.73 ms (90% CI: 0.15, 3.31) at the 10 mg dose and 25.38 ms (90% CI: 23.53, 27.22) at a supratherapeutic dose of 150 mg. Based on an interpolation of these results, the mean maximum prolongation at the highest recommended dose of 30 mg is estimated to be +5.3 ms.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease were evaluated in a prospective phase III study (study C2301) that used a randomised withdrawal design. The study consisted of a 26-week open-label period of single-arm osilodrostat treatment, followed by an 8-week randomised withdrawal period in which patients were randomised in 1:1 ratio to either osilodrostat or placebo and a subsequent osilodrostat open-label period.

The eligibility criteria included Cushing's disease (with confirmation of the pituitary source of excess adrenocorticotrophic hormone), and a mean urinary free cortisol (mUFC, derived from three 24-hour urine collections) value greater than 1.5 times the upper limit of normal (ULN) at screening.

A total of 137 adult patients were enrolled. The mean age was 41.2 years, and the majority of patients were female (77%). Seven patients were aged 65 years or older. Prior therapy included pituitary surgery in 88% of patients and prior medical therapy in 75% of patients. The mean and median baseline mUFC levels were 1006.0 nmol/24 h and 476.4 nmol/24 h, respectively (ULN: 138 nmol/24 h). Co-morbidities at baseline included hypertension (67.9% of patients), obesity (29.9%), diabetes mellitus (21.9%) and osteoporosis (27.7%).

Patients received a starting dose of 2 mg osilodrostat twice daily and the dose could be up-titrated based on individual response and tolerability during an initial 12-week period. Patients with no further dose increases during the following 12 weeks and with a mUFC $\leq$ ULN at week 24 were randomised in a 1:1 ratio at week 26 to receive either osilodrostat or matching placebo for 8 weeks (double-blind randomised withdrawal period), followed by open-label osilodrostat for the remainder of the study. At week 26, 71 patients were randomised in a 1:1 ratio to continue receiving osilodrostat (n=36) or to switch to placebo (n=35). Patients who were not eligible for randomisation at week 24 (n=47) continued on open-label osilodrostat treatment.

The primary objective was to compare the proportion of complete responders at week 34 (the end of the 8-week randomised withdrawal period) between patients randomised to continued active treatment and placebo. For the primary endpoint, a complete response was defined as a mUFC value $\leq$ ULN at week 34. Patients whose dose was increased during the randomised withdrawal period or who discontinued randomised treatment were considered non-responders. The key secondary endpoint was the complete response rate at week 24. Patients with dose increases between weeks 12 and 24 and patients with no valid mUFC assessment at week 24 were counted as non-responders for the key secondary endpoint.

The study met its primary and key secondary endpoints (Table 2).

Median mUFC levels decreased to 62.5 nmol/24 h (-84.1% change from baseline, n=125) at week 12, to 75.5 nmol/24 h (-82.3%, n=125) at week 24 and to 63.3 nmol/24 h (-87.9%, n=108) at week 48.

Table 2 Key results: Phase III study in Cushing's disease patients (study C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Primary endpoint: Proportion of responders at the end of the randomised withdrawal period (week 34) n (%) (95% CI)	31 (86.1) (70.5, 95.3)	10 (29.4) (15.1, 47.5)	
Response rate difference (odds ratio): osilodrostat vs. placebo	13.7 (3.7, 53.4) 2-sided p value <0.001		
Secondary endpoints			All patients N=137
Key secondary endpoint: Proportion with mUFC ≤ULN at week 24 and no dose increase after week 12 (95% CI)			72 (52.6%) (43.9, 61.1)
Complete mUFC response rate (mUFC ≤ULN) at week 48			91 (66.4%) (57.9, 74.3)
Median mUFC value and percentage change at week 48			63.3 nmol/24 h (-87.9%)
mUFC: mean urinary free cortisol; ULN: upper limit of normal; CI: confidence interval; response: mUFC <ULN.			

Improvements were observed in cardiovascular and metabolic parameters (Table 3) and 85.6% of patients with available assessments showed an improvement in at least one physical feature of Cushing's disease at week 48.

Table 3 Cardiovascular and metabolic parameters

	Baseline	Week 24	Week 48
Systolic blood pressure (mmHg)	132.2	124.9 (-4.1%)	121.7 (-6.8%)
Diastolic blood pressure (mmHg)	85.3	81.0 (-3.8%)	78.9 (-6.6%)
Body weight (kg)	80.8	77.3 (-3.0%)	75.5 (-4.6%)
Waist circumference (cm)	103.4	99.1 (-2.6%)	97.4 (-4.2%)
HbA1c (%)	6.0	5.6 (-4.6%)	5.6 (-5.4%)

Osilodrostat treatment also resulted in an improvement in patient-reported outcomes. Improvements from baseline above the established minimal important difference (MID) were observed for Cushing's QoL (total score, Physical Problems subscale and Psychosocial Issues subscale), EQ-5D Utility index and BDI-II (depression) scores. The mean Cushing QoL total score improved from 42.2 at baseline to 58.3 (+14.1; +52.4% change from baseline) at week 48.

The efficacy of osilodrostat was also assessed in study C1201 in nine adult Japanese patients with non-pituitary causes of Cushing's syndrome. The study enrolled patients with adrenal adenoma (n=5), ectopic corticotropin syndrome (n=3) and ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (n=1), and consisted of a 12-week dose titration period (starting dose 2 mg twice daily), a 36-week maintenance period and an optional long-term extension. At week 12 (primary endpoint) a complete response ($mUFC \leq ULN$) was observed in 6 patients (66.7%) and a partial response ($mUFC$ decrease by at least 50%) in one additional patient (11.1%). The median average dose used in the study was 2.6 mg/day (range 1.3-7.5 mg/day). The mean duration of treatment in this study was 24 weeks, and long-term exposure was limited.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Isturisa in one or more subsets of the paediatric population in adrenal cortical hyperfunction (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Osilodrostat is a highly soluble, highly permeable compound (BCS class 1). It is rapidly absorbed ($t_{max} \sim 1$ h) and oral absorption in humans is assumed to be nearly complete. Steady state is reached by day 2.

Co-administration with food did not affect absorption to a clinically significant extent. In a healthy volunteer study (n=20), the administration of a single dose of 30 mg osilodrostat with a high-fat meal resulted in a modest reduction of AUC and C_{max} by 11% and 21%, respectively, and the median t_{max} was delayed from 1 to 2.5 hours.

No clinically relevant accumulation was observed in clinical studies. An accumulation ratio of 1.3 was estimated for the 2 to 30 mg dose range.

Distribution

The median apparent volume of distribution (V_z/F) of osilodrostat is approximately 100 litres. Protein binding of osilodrostat and of its major metabolite M34.5 is low (less than 40%) and concentration-independent. The osilodrostat blood-to-plasma concentration ratio is 0.85.

Osilodrostat is not a substrate for OATP1B1 or OATP1B3 transporters.

Biotransformation

In a human ADME study in healthy subjects following the administration of a single dose of 50 mg [^{14}C]-osilodrostat, metabolism was deemed the most important clearance pathway for osilodrostat since ~80% of the dose was excreted as metabolites. The three main metabolites in plasma (M34.5, M16.5 and M24.9) represented 51%, 9% and 7% of the dose, respectively. Both M34.5 and M24.9 have longer half-lives than osilodrostat and some accumulation is expected with twice-daily dosing. The decrease in the contribution of osilodrostat to the radioactivity AUC with time post-dose was found to coincide closely with a corresponding increase in the contribution of M34.5.

Thirteen metabolites were characterised in the urine, with the three main metabolites being M16.5, M22 (an M34.5 glucuronide) and M24.9, with 17, 13 and 11% of the dose, respectively. The formation of the major urinary metabolite M16.5 (direct N-glucuronide) was catalysed by UGT1A4, 2B7 and 2B10. Less than 1% of the dose was excreted as M34.5 (di-oxygenated osilodrostat) in the urine but 13% of the dose was identified as M22 (M34.5-glucuronide). The formation of M34.5 was non-CYP-mediated.

Multiple CYP enzymes and UDP glucuronosyltransferases contribute to osilodrostat metabolism and no single enzyme contributes more than 25% to the total clearance. The main CYP enzymes involved in osilodrostat metabolism are CYP3A4, 2B6 and 2D6. Total CYP contribution is 26%, total UGT contribution is 19% and non-CYP non-UGT mediated metabolism was shown to contribute to ~50% of total clearance. In addition, osilodrostat showed a high intrinsic permeability, low efflux ratio and modest impact of inhibitors on the efflux ratio *in vitro*. This suggests that the potential for clinical drug-drug interactions (DDI) with concomitantly administered medicinal products that inhibit transporters or a single CYP or UGT enzyme is low.

In vitro data indicate that the metabolites do not contribute to the pharmacological effect of osilodrostat.

Elimination

The elimination half-life of osilodrostat is approximately 4 hours.

In an ADME study, the majority (91%) of the radioactive dose of osilodrostat was eliminated in the urine, with only a minor amount eliminated in the faeces (1.6% of dose). The low percentage of the dose eliminated in the urine as unchanged osilodrostat (5.2%) indicates that metabolism is the major clearance pathway in humans.

Linearity/non-linearity

Exposure (AUC_{inf} and C_{max}) increased more than dose-proportionally over the therapeutic dose range.

Drug-drug interactions (see also section 4.5)

In vitro data indicate that neither osilodrostat nor its major metabolite M34.5 inhibits the following enzymes and transporters at clinically relevant concentrations: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 and MATE2-K. Since the exposure of M34.5 has not yet been determined after repeated dosing, the clinical relevance of the *in vitro* drug-drug interaction results for M34.5 is unknown.

Special populations

Hepatic impairment

In a phase I study in 33 subjects with varying degrees of hepatic function using a single dose of 30 mg osilodrostat, AUC_{inf} was 1.4- and 2.7-fold higher in the moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment cohorts, respectively. C_{max} was 15 and 20% lower in the moderate and severe cohorts. The terminal half-life increased to 9.3 hours and 19.5 hours in the moderate and severe cohorts. Mild hepatic impairment (Child-Pugh A) did not influence exposure to any significant extent. The absorption rate was not affected by the degree of hepatic impairment.

Renal impairment

In a phase I study in 15 subjects with varying degrees of renal function using a single dose of 30 mg osilodrostat, comparable systemic exposure was seen in subjects with severe renal impairment, end-stage renal disease and normal renal function.

Race/ethnicity and bodyweight

The relative bioavailability was approximately 20% higher in Asian patients compared to other ethnicities. Body weight was not shown to be a major determinant of this difference.

Age and gender

Age and gender had no significant impact on osilodrostat exposure in adults. The number of elderly patients in clinical studies was limited (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Repeat dose toxicity

In repeat dose toxicity studies conducted in mice, rats and dogs, the central nervous system, liver, female reproductive organs, and the adrenal gland were the primary target organs. The NOAEL for hepatic, reproductive organ and adrenal effects in long-term (26- and 39-week) studies was at least four-fold human clinical exposure based on AUC. CNS findings (aggression, hypersensitivity to touch and increased or decreased activity) were noted in the rat, mouse and dog. The NOAEL for the CNS effects was approximately 2-fold human free C_{max} based on the most sensitive species.

Carcinogenicity and mutagenicity

Genotoxicity assays conducted *in vitro* in bacterial systems and *in vitro* and *in vivo* in mammalian systems with and without metabolic activation do not indicate a relevant risk in humans. In rat and mice carcinogenicity studies, an increased incidence of hepatocellular adenoma/carcinoma (at lower doses in males than females), and neoplastic changes of thyroid follicular adenoma/carcinoma (in male rats only) were observed. The findings are likely rodent specific and considered not relevant to humans.

Fertility and reproductive toxicity

Reproductive studies in rabbits and rats demonstrated embryotoxicity, fetotoxicity (increased resorptions and decreased foetal viability, decreased foetal weights, external malformations, and visceral and skeletal variations) and teratogenicity at maternally toxic doses. The NOAEL was 10-fold human exposure (AUC) in a pre- and postnatal developmental study, and 8- to 73-fold human exposure (AUC) in a rat fertility and early embryonic development study. The maternal and foetal NOAEL in the rabbit embryofoetal development study was 0.6-fold human exposure (AUC).

Juvenile toxicity

The findings in juvenile rat toxicity studies were largely consistent with those observed in adult rat studies. Delayed sexual maturation was noted at high doses with no effects on overall reproductive performance or parameters after a 6-week recovery period. There were no effects on long bone growth or behavioural performance.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Cellulose, microcrystalline
Mannitol
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous

Film coat

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc

1 mg tablet

Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

5 mg tablet

Iron oxide yellow (E172)

10 mg tablet

Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blister of 10 tablets.
Packs containing 60 tablets (6 blisters of 10 tablets).

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Isturisa 1 mg film-coated tablets

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg film-coated tablets

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg film-coated tablets

EU/1/19/1407/003

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) 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. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

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 (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs 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 (MAH) shall submit the first PSUR 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 marketing authorisation holder (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**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Isturisa 1 mg film-coated tablets
osilodrostat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 1 mg osilodrostat (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

60 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1407/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Isturisa 1 mg

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 BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Isturisa 1 mg tablets
osilodrostat

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Isturisa 5 mg film-coated tablets
osilodrostat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 5 mg osilodrostat (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

60 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1407/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Isturisa 5 mg

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 BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Isturisa 5 mg tablets
osilodrostat

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Isturisa 10 mg film-coated tablets
osilodrostat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 10 mg osilodrostat (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

60 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/19/1407/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Isturisa 10 mg

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 BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Isturisa 10 mg tablets
osilodrostat

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Isturisa 1 mg film-coated tablets
Isturisa 5 mg film-coated tablets
Isturisa 10 mg film-coated tablets
osilodrostat

▼ 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 taking 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 or pharmacist.
- 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 or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Isturisa is and what it is used for

What Isturisa is

Isturisa is a medicine that contains the active substance osilodrostat.

What Isturisa is used for

Isturisa is used in adults to treat endogenous Cushing's syndrome, a condition in which the body produces too much of a hormone called cortisol. Too much cortisol may lead to a variety of symptoms such as weight gain (particularly around the waist), a moon-shaped face, bruising easily, irregular periods, excessive body and facial hair, and generally feeling weak, tired or unwell.

How Isturisa works

Isturisa blocks the main enzyme that makes cortisol in the adrenal glands. The effect of this is to decrease the over-production of cortisol and improve the symptoms of endogenous Cushing's syndrome.

2. What you need to know before you take Isturisa

Do not take Isturisa:

- if you are allergic to osilodrostat or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Isturisa.

If any of the following apply to you, tell your doctor before taking Isturisa:

- if you have a heart disorder or a heart rhythm disorder, such as an irregular heartbeat, including a condition called prolonged QT syndrome (QT interval prolongation).
- if you have a liver disease; your doctor may need to change your dose of Isturisa.

Contact your doctor immediately if you have two or more of these symptoms during your treatment with Isturisa. This may indicate that you have adrenal insufficiency (low cortisol levels):

- weakness
- light-headedness
- tiredness
- lack of appetite
- nausea (feeling sick)
- vomiting

Tests before and during treatment

Your doctor will test your blood and/or urine before you start treatment and regularly during treatment. This is to detect any possible abnormalities in your magnesium, calcium and potassium levels and also to measure the levels of cortisol. Depending on the results, your doctor may change your dose.

This medicine may have an unwanted effect (called QT prolongation) on the function of the heart. Your doctor will therefore also check for this effect by performing an electrocardiogram (ECG) before you start treatment and during treatment.

If your Cushing's syndrome is caused by a benign tumour (called adenoma) in the pituitary gland, your doctor may consider stopping your treatment if a pituitary scan shows that the adenoma has expanded into neighbouring regions.

Children and adolescents

This medicine is not recommended for patients aged under 18 years. This is because there is a lack of data in these patients.

Other medicines and Isturisa

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. It is particularly important that you mention any of the following medicines:

- medicines that may have an unwanted effect (called QT prolongation) on the function of the heart. These include medicines used for abnormal heart rhythm such as quinidine, sotalol and amiodarone; medicines used for allergies (antihistamines); antidepressants such as amitriptyline and drugs for mental health disorders (antipsychotics); antibiotics, including the following types: macrolides, fluoroquinolones or imidazole; and other medicines for Cushing's disease (pasireotide, ketoconazole)
- theophylline (used to treat breathing problems) or tizanidine (used to treat muscle pain and muscle cramps)

Pregnancy and breast-feeding

This medicine should not be used during pregnancy or breast-feeding, unless your doctor has advised you to do so. 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.

Contraception

Women who could become pregnant should use an effective method of contraception during treatment and for at least one week after the last dose. Ask your doctor about the need for contraception before you start taking Isturisa.

Driving and using machines

Dizziness and tiredness may occur during treatment with Isturisa. Do not drive or operate machines if you get these symptoms.

3. How to take Isturisa

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The usual starting dose is two 1 mg tablets twice a day (about every 12 hours). Patients of Asian ancestry and patients with liver disease may need a lower starting dose (one 1 mg tablet twice a day).

After you have started treatment, your doctor may change your dose. This will depend on how you respond to the treatment. The highest recommended dose is 30 mg twice a day.

Isturisa tablets are taken by mouth and can be taken with or without food.

If you take more Isturisa than you should

If you have taken more Isturisa than you should and you feel unwell (for example if you feel weak, light-headed, tired or sick, or if you have to vomit), or if someone else accidentally takes your medicine, contact a doctor or hospital for advice immediately. Medical treatment may be needed.

If you forget to take Isturisa

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Instead, just wait until it is time for your next dose and take that at the scheduled time.

If you stop taking Isturisa

Do not stop taking Isturisa unless your doctor tells you to. If you stop your treatment with Isturisa, your symptoms may come back.

4. Possible side effects

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

Some side effects may be serious. Please take particular note of the following:

- Tell your doctor immediately if you experience a heart disorder or heart rhythm disorder, such as a fast and irregular heartbeat, even when you are at rest, heart palpitations, blackouts or fainting (this could be a sign of a condition called QT prolongation, a side effect that may affect up to 1 in 10 people).
- Tell your doctor immediately if you have two or more of these symptoms: weakness, light-headedness, tiredness (fatigue), lack of appetite, nausea (feeling sick), vomiting. This may indicate that you have adrenal insufficiency (low cortisol levels), a side effect that may affect more than 1 in 10 people. Adrenal insufficiency occurs when Isturisa lowers the amount of cortisol too much. It is more likely to occur during periods of increased stress. Your doctor will correct this by using a hormone medicine or by adjusting the dose of Isturisa.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- vomiting
- nausea (feeling sick)
- diarrhoea
- abdominal pain
- tiredness (fatigue)
- build-up of fluid leading to swelling (oedema), particularly of your ankles
- abnormal blood tests (increased levels of testosterone, increased levels of adrenocorticotrophic hormone, also known as ACTH, low levels of potassium)
- decreased appetite
- dizziness
- headache
- rash
- low blood pressure (hypotension)

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- fast heartbeat (tachycardia)
- general feeling of being unwell (malaise)
- abnormal results of liver function tests
- fainting (syncope)
- excessive facial or body hair growth (hirsutism)
- acne

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 Isturisa

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 carton and on the blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 25°C.

Store in the original package in order to protect from moisture.

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 Isturisa contains

- The active substance is osilodrostat. Each film-coated tablet contains 1 mg osilodrostat, 5 mg osilodrostat or 10 mg osilodrostat.
- The other ingredients are:
 - In the tablet core: microcrystalline cellulose, mannitol, croscarmellose sodium, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica.
 - In the film coating: hypromellose, titanium dioxide (E171), iron oxides (E172, see below), macrogol and talc.
 - Isturisa 1 mg film-coated tablets contain iron oxide yellow and iron oxide red.
 - Isturisa 5 mg film-coated tablets contain iron oxide yellow.
 - Isturisa 10 mg film-coated tablets contain iron oxide yellow, iron oxide red and iron oxide black.

What Isturisa looks like and contents of the pack

Isturisa is available in packs containing 60 film-coated tablets.

The 1 mg tablets are pale yellow, round and marked “Y1” on one side and “NVR” on the other side. The approximate diameter is 6.1 mm.

The 5 mg tablets are yellow, round and marked “Y2” on one side and “NVR” on the other side. The approximate diameter is 7.1 mm.

The 10 mg tablets are pale orange brown, round and marked “Y3” on one side and “NVR” on the other side. The approximate diameter is 9.1 mm.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>

EU 共通の添付文書（2020 年 1 月作成）の和訳概要

4.1 項～4.9 項の和訳を以下に示す。

4.1 効能・効果

Isturisa は成人の内因性クッシング症候群を適応とする（6.1 項）。

4.2 用法・用量

本剤は、患者ごとにコルチゾール値の正常化に必要な治療上の投与量を満たすように用量を調節しなければならないため、内分泌又は内科の経験を積み、生化学的な検査値のモニタリングを適切に実施できる施設の医師によって開始され、管理されるべきである。

用法・用量

推奨される開始用量は、オシドロスタットとして 1 回 2 mg を 1 日 2 回である。アジア系の患者では、開始用量は、1 回 1 mg を 1 日 2 回に減量することが推奨される（5.2 項参照）。

用量は、コルチゾール値の正常化を治療目標として、個々の患者の反応性及び忍容性に基づき段階的に（最初は 1 又は 2 mg ずつ増量して）漸増することができる。十分な臨床効果が維持されるまでは、コルチゾール値（例：24 時間尿中遊離コルチゾール、血清/血漿中コルチゾール）を 1～2 週間ごとにモニタリングすることが推奨される。その後は、追加でモニタリングを行う理由がない限り、臨床的必要性に応じ、低頻度でのモニタリングが考慮される（4.4 及び 4.5 項参照）。

増量は 1～2 週間に 1 回を超えて頻繁に行うべきではなく、また、コルチゾール値の結果及び個々の患者の臨床的反応性に応じて行うべきである。

コルチゾール値が基準値下限を下回った場合や基準値範囲内の下限側まで急速に低下した場合、又は患者が低コルチゾール血症を示唆する徴候又は症状を有する場合には、減量又は休薬すべきである（4.4 項参照）。グルココルチコイド補充が行われていない状態でコルチゾール値が基準値下限を超えていれば、症状が消失した後に低用量で Isturisa を再開してもよい。本剤投与中に、他の因果関係が疑われる副作用を管理するために、一時的な減量又は休薬が必要となることもある。

臨床試験での一般的な維持用量は、1 回 2～7 mg を 1 日 2 回であった。

Isturisa の最高推奨用量は 1 回 30 mg を 1 日 2 回である。

飲み忘れた場合は、次の服薬時に処方された 1 回分を飲むこと。次の服薬時に飲む分を倍量にしないこと。

高齢者（65 歳以上）

65 歳以上の患者で用量調節が必要であることを示唆するエビデンスはない。しかし、この対象集団でのオシドロスタットの使用時のデータは限られているため、この年齢群では Isturisa を慎重に使用すべきである。

腎機能障害

腎機能障害患者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。尿中遊離コルチゾールの尿中排泄が減少するため、中等度から重度の腎機能障害患者では、尿中遊離コルチゾール値は慎重に解釈すべきである。これらの患者では、コルチゾールモニタリングの代替法を考慮すべきである。

肝機能障害

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）では用量調節は不要である。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）では、1 回 1 mg を 1 日 2 回から開始することが推奨される。重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者では、1 回 1 mg を 1 日 1 回（夕）から開始し、初回漸増時には 1 回 1 mg を 1 日 2 回への増量とすることが推奨される（5.2 項参照）。

肝機能障害患者での本剤使用時のデータは限られている。用量漸増中の肝機能障害患者では、より頻繁な副腎機能のモニタリングが必要となることがある。

小児集団

18 歳未満の患者における Isturisa の安全性及び有効性は確立されていない。小児集団でのデータは得られていない。

投与方法

経口投与。

Isturisa は、食事の有無にかかわらず摂取することができる。

4.3 禁忌

6.1 項に記載した本剤の有効成分又は添加剤に対する過敏症。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

低コルチゾール血症

オシドロスタットのコルチゾール合成阻害作用により、コルチゾール離脱症候群（コルチゾール値減少時にみられる症状、ただしコルチゾール値が基準値の下限を上回る場合）及び副腎機能不全（コルチゾール値が基準値を下回る場合）等の低コルチゾール血症関連事象が引き起こされる。

低コルチゾール血症関連事象は、本剤投与中に常に起こる可能性があるため、コルチゾール値は定期的にモニタリングすべきである（4.2 項参照）。特に、身体的又は心理的ストレス等でコルチゾール需要量が増加している状態、又はオシドロスタット曝露量に影響を及ぼす可能性のある併用薬に変更する際には、追加のモニタリングが推奨される（4.5 項参照）。コルチゾール値の検査方法には、オシドロスタットの投与中に増加する可能性がある 11-デオキシコルチゾール等のコルチゾール前駆体と有意な交差反応性を示さない方法を用いることが推奨される。

低コルチゾール血症に伴う徴候・症状（例：悪心、嘔吐、疲労、腹痛、食欲不振、めまい）に注意すること。

上記症状のある患者は、低血圧、低ナトリウム血症、高カリウム血症及び／又は低血糖の有無をモニタリングすべきである。低コルチゾール血症が疑われる場合は、コルチゾール値を測定し、一時的な減量又は休薬を考慮すべきである。必要であれば、コルチコステロイド補充療法を開始すべきである。グルココルチコイド補充が行われていない状態でコルチゾール値が基準値下限を超えていれば、症状が消失した後に低用量で Isturisa を再開してもよい。

QTc 延長

QT/QTc 評価試験において、オシロドロスタットは用量依存的な QT 間隔延長（最高推奨用量である 30 mg を投与後の QTcF の平均最大値は+5.3 ms 増加と推定された）を示しており、不整脈を引き起こす可能性がある（5.1 項参照）。臨床試験で QT 延長の副作用及び臨床的に問題となる心電図所見が報告されている。

Isturisa の投与開始前及び投与開始後 1 週間以内、並びに臨床的に必要と判断された場合、心電図検査を実施すべきである。投与前又は投与中に QTc 間隔が 480 ms を超えた場合は、循環器専門医へ相談することが推奨される。QTc 延長に伴い、一時的な減量又は休薬が必要となることがある。

低カリウム血症、低カルシウム血症又は低マグネシウム血症は、本剤投与前に是正し、投与中は電解質濃度を定期的にモニタリングすべきである。

QT 延長の危険因子を有する以下のような患者では、ベネフィット・リスクを注意深く検討し、Isturisa を慎重に使用すべきである：

- 先天性 QT 延長症候群
- 重大な心血管疾患（うっ血性心不全、重急性心筋梗塞、不安定狭心症、持続性の心室頻拍、高度心ブロック及び臨床的に重大な徐脈性不整脈を含む）
- QT 間隔を延長することが知られている併用薬（4.5 項参照）

これらの危険因子を有する患者に Isturisa を使用する場合は、より頻回な心電図モニタリングが推奨される。

副腎皮質刺激ホルモン産生腫瘍の増大

投与中に MRI で副腎皮質刺激ホルモン産生腫瘍の浸潤が確認された患者では、オシロドロスタットの投与中止を考慮すべきである。

強力な酵素阻害剤及び誘導剤との併用

オシロドロスタットの投与中に、複数の酵素を強く阻害又は誘導する医薬品の併用投与を開始又は中止した場合は（4.5 項参照）、オシロドロスタットの曝露量に影響を及ぼす可能性があり、有害事象（曝露量の潜在的増加による）又は有効性の低下（曝露量の潜在的減少による）のリスクをもたらす可能性があるため、注意が必要であり、より綿密なモニタリングが推奨される。

妊娠可能な女性

Isturisa の投与により胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性については、Isturisa の投与開始前に妊娠の有無を確認し、胎児への潜在的なリスク並びに投与中及び投与中止後少なくとも 1 週間は有効な避妊を行う必要性について助言すること（4.6 項参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬力学的相互作用の可能性

オシロドロスタットを QT 間隔に影響を及ぼすことが知られている他の治療法と同時投与すると、既知の心調律異常を有する患者において QT 延長につながる可能性がある（4.4 及び 5.1 項参照）。QT 間隔に影響を及ぼすことが知られている他の製品（パシレオチド又はケトコナゾール等）から切り替える場合には、ウォッシュアウト期間を考慮すること。

オシロドロスタットの薬物動態に及ぼす他の医薬品の影響

トランスポーター又は単一の CYP 又は UGT 酵素を阻害する医薬品と併用投与する場合に、臨床で薬物相互作用（DDI）が生じる可能性は低い（5.2 項参照）。

強力な酵素阻害剤

複数の酵素を強く阻害する併用薬をオシロドロスタット投与中に開始又は中止する場合には、注意が必要である（4.4 参照）。

強力な酵素誘導剤

複数の酵素を強く誘導する併用薬（リファンピン等）をオシロドロスタット投与中に開始又は中止する場合には、注意が必要である（4.4 参照）。

他の医薬品の薬物動態に及ぼすオシロドロスタットの影響

オシロドロスタット及びその主要代謝物 M34.5 は複数の酵素及びトランスポーターを阻害及び／又は誘導する可能性があるため、治療域の狭い相互作用を受けやすい酵素又はトランスポーターの基質とオシロドロスタットを併用投与する場合には、一般的に注意して使用することが勧められる。これまでに得られている相互作用データを以下に要約する（5.2 項も参照のこと）。

臨床成績

オシロドロスタット 50 mg とプローブ薬のカクテルを単回投与した健康被験者対象の試験（n=20）において、オシロドロスタットは CYP2D6 及び CYP3A4/5 の弱い阻害薬、CYP2C19 の弱い～中程度の阻害薬、及び CYP1A2 の中程度の阻害薬であった。

- CYP2D6：単独投与に比べ、オシロドロスタット併用投与時のデキストロメトルフアン（CYP2D6 基質）の AUC 幾何平均比は 1.5 であった。
- CYP3A4：単独投与に比べ、オシロドロスタット併用投与時のミダゾラム（CYP3A4 基質）の AUC 幾何平均比は 1.5 であった。

- CYP2C19：単独投与に比べ、オシロドロスタット併用投与時のオメプラゾール（CYP2C19 基質）の AUC 幾何平均比は 1.9 であった。しかしながら、*in vitro* で時間依存的な阻害の徴候が観察されているため、反復投与後の結果は不明である。オシロドロスタットは、治療域が狭い相互作用を受けやすい CYP2C19 基質と併用する場合、注意して使用すること。
- CYP1A2：単独投与に比べ、オシロドロスタット併用投与時のカフェイン（CYP1A2 基質）の AUC の幾何平均比は 2.5 であった。しかしながら、*in vitro* で CYP1A2 誘導の徴候が観察されているため、反復投与後の結果は不明である。オシロドロスタットは、テオフィリン、チザニジン等の治療域が狭い相互作用を受けやすい CYP1A2 基質と併用する場合、注意して使用すること。

健康被験者を対象とした試験（n=24）において、オシロドロスタット（エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg を含有する併用経口避妊薬との併用投与前に 1 回 30 mg を 1 日 2 回 7 日間投与し、さらに 5 日間継続投与）は、エチニルエストラジオールの AUC 及び Cmax（幾何平均比：それぞれ 1.03 及び 0.88）並びにレボノルゲストレルの AUC（幾何平均比：1.02）に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。レボノルゲストレルの Cmax は生物学的同等性の許容範囲からわずかに逸脱した（幾何平均比：0.86, 90%信頼区間：0.737~1.00）。より長期間の誘導の影響、及び他のホルモン避妊薬との相互作用は検討されていない（4.4 項、4.6 項も参照）。

***In vitro* データ**

オシロドロスタット及びその主要代謝物 M34.5 の *in vitro* データから、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の阻害及び誘導、CYP2C19 の時間依存的阻害、並びに CYP2E1 及び UGT1A1 の阻害の可能性が示唆される。オシロドロスタットがこれらの酵素の相互作用を受けやすい基質の曝露量に影響を及ぼす可能性は否定できない。

オシロドロスタット及びその主要代謝物 M34.5 の *in vitro* データから、OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 及び MATE1 に対する阻害の可能性が示唆される。オシロドロスタットがこれらのトランスポーターの相互作用を受けやすい基質の曝露量に影響を及ぼす可能性は否定できない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

非臨床試験成績に基づくと、オシロドロスタットを妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には、投与開始前の妊娠検査が推奨される。妊娠可能な女性は、投与中及び投与中止後少なくとも 1 週間は有効な避妊を行うこと。エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの経口併用以外のホルモン系避妊薬を使用する場合は、追加でバリア避妊も行うことが推奨される（4.5 項参照）。

妊娠

妊婦におけるオシロドロスタットの使用に関するデータはない，若しくは限られている。動物を用いた胚・胎児発生毒性試験において，生殖発生毒性が認められている（5.3 項参照）。妊娠中及び避妊をしていない妊娠可能な女性には，Isturisa を使用すべきではない。

授乳

オシロドロスタット又はその代謝物がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。新生児/乳児へのリスクを除外することはできない。Isturisa の投与中及び投与中止後少なくとも 1 週間は授乳を中止すべきである。

生殖能

ヒトにおいてオシロドロスタットの受胎能に及ぼす影響に関する情報はない。ラットを用いた受胎能及び初期胚発生毒性試験では，雌で発情周期の異常及び受胎率の低下が認められている（5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

Isturisa は，運転能力や機械の使用能力に軽微な影響を及ぼす。患者には，めまい及び疲労の可能性について警告し（4.8 項参照），これらの症状が発生した場合は，運転や機械の操作をしないように助言すべきである。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

オシロドロスタットを投与した主要な第 III 相試験で最も高頻度に報告された副作用は，副腎機能不全（51%），疲労（44%），浮腫（21%），嘔吐（22%），悪心（42%）及び頭痛（34%）であった。

オシロドロスタットの使用に関連する最も重篤な副作用は副腎機能不全である（4.2 及び 4.4 項も参照）。

副作用一覧表

副作用（Table 1）は、MedDRA の器官別大分類別に列挙した。各器官別大分類内では、発現頻度によって順位付けし、最も頻度の高い副作用を最初に記載している。各発現頻度カテゴリー内では、重篤度の高い順に副作用を示した。さらに、副作用の発現頻度カテゴリーは、以下の基準（CIOMS III）に基づいている：極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）；高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）；低頻度（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）；まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）；極めてまれ（ $< 1/10,000$ ）。

Table 1 **副作用**

器官別大分類	発現頻度カテゴリー	基本語*
内分泌障害	極めて高頻度	副腎機能不全
代謝，および栄養障害	極めて高頻度	低カリウム血症，食欲減退
神経系障害	極めて高頻度	浮動性めまい，頭痛
	高頻度	失神
心臓障害	高頻度	頻脈
血管障害	極めて高頻度	低血圧
胃腸障害	極めて高頻度	嘔吐，悪心，下痢，腹痛
皮膚および，皮下組織障害	極めて高頻度	発疹
	高頻度	男性型多毛症**，ざ瘡**
一般・全身障害および，投与部位の状態	極めて高頻度	疲労，浮腫
	高頻度	倦怠感
臨床検査	極めて高頻度	血中テストステロン増加**，血中コルチコトロピン増加
	高頻度	心電図 QT 延長，トランスアミナーゼ上昇
* 臨床的に類似していると考えられる 2 種類以上の MedDRA 基本語をグループ化し記載した用語がある。「副腎機能不全」の用語には，グルココルチコイド欠乏症，急性副腎皮質機能不全，ステロイド離脱症候群，尿中遊離コルチゾール減少，コルチゾール減少が含まれる。 ** 女性被験者での発現頻度は「極めて高頻度」。		

特定の副作用の説明

オシロドロスタットにより CYP11B1 が阻害された結果，副腎ステロイド前駆体が蓄積し，テストステロンが増加する。オシロドロスタットを用いた臨床試験で，女性患者のテスト

テロンの平均値はベースラインでの基準値内の高値から基準値上限を超えた値に上昇したが、休薬すると元に戻った。このテストステロン増加は、一部の患者で軽度から中等度の男性型多毛症又はざ瘡の症例と関連していた。

臨床試験において、オシロドロスタットで治療された一部のクッシング病患者において、基準値上限の 10 倍を超える ACTH 値が観察されており（5.1 参照）、基準値下限を下回るコルチゾール値と関連している可能性がある。

因果関係が疑われる副作用の報告

医薬品の承認後に因果関係が疑われる副作用を報告することは重要である。その報告により、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、Appendix V に掲載されている国の報告制度を通じて、因果関係が疑われる副作用があれば報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与により、重度の低コルチゾール血症があらわれることがある。低コルチゾール血症を示唆する徴候及び症状には、悪心、嘔吐、疲労、低血圧、腹痛、食欲不振、めまい及び失神がある。

過量投与が疑われる場合は、Isturisa を休薬し、コルチゾール値を測定し、必要に応じてコルチコステロイドの補充を開始すべきである。患者の状態が安定するまで、QT 間隔、血圧、血糖、体液及び電解質バランスを、注意深くモニタリングすることが必要である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use
ISTURISA® safely and effectively. See full prescribing information for
ISTURISA.

ISTURISA (osilodrostat) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2020

INDICATIONS AND USAGE
ISTURISA is a cortisol synthesis inhibitor indicated for the treatment of adult patients with Cushing’s disease for whom pituitary surgery is not an option or has not been curative (1)

- DOSAGE AND ADMINISTRATION**
- Correct hypokalemia and hypomagnesemia, and obtain baseline electrocardiogram prior to starting ISTURISA (2.1, 5.2, 5.3)
 - Initiate dosage at 2 mg orally twice daily, with or without food (2.2)
 - Titrate dosage by 1 to 2 mg twice daily, no more frequently than every 2 weeks based on rate of cortisol changes, individual tolerability and improvement in signs and symptoms (2.2)
 - Maximum recommended dosage is 30 mg twice daily (2.2)
 - See Full Prescribing Information for complete titration, laboratory, and dosage modification recommendations (2.1, 2.2, 2.3)
 - Patients with Hepatic Impairment:
 - *Child-Pugh B* Recommended starting dose is 1 mg twice daily (2.5, 8.7)
 - *Child-Pugh C*: Recommended starting dose is 1 mg once daily in the evening (2.5, 8.7)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
Tablets 1 mg, 5 mg, and 10 mg (3)

CONTRAINDICATIONS
None (4)

- WARNINGS AND PRECAUTIONS**
- *Hypocortisolism*: Monitor patients closely for hypocortisolism and potentially life-threatening adrenal insufficiency. Dosage reduction or interruption may be necessary (5.1)
 - *QTc Prolongation*: Perform electrocardiogram in all patients Use with caution in patients with risk factors for QTc prolongation (5.2)
 - *Elevations in Adrenal Hormone Precursors and Androgens* Monitor for hypokalemia, worsening of hypertension, edema, and hirsutism (5.3)

ADVERSE REACTIONS
Most common adverse reactions (incidence > 20%) are adrenal insufficiency, fatigue, nausea, headache, edema (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Recordati Rare Diseases, Inc. at 1-888-575-8344 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

- DRUG INTERACTIONS**
- *CYP3A4 Inhibitor* Reduce the dose of ISTURISA by half with concomitant use of a strong CYP3A4 inhibitor (7.1)
 - *CYP3A4 and CYP2B6 Inducers* An increase of ISTURISA dosage may be needed if ISTURISA is used concomitantly with strong CYP3A4 and CYP2B6 inducers. A reduction in ISTURISA dosage may be needed if strong CYP3A4 and CYP2B6 inducers are discontinued while using ISTURISA (7.1)

- USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
- *Lactation*: Breastfeeding is not recommended during treatment with ISTURISA and for at least one week after treatment (8.2)

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

Revised: 3/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Laboratory Testing Prior to ISTURISA Initiation
2.2	Recommended Dosage, Titration, and Monitoring
2.3	Dosage Interruptions and Modifications
2.4	Recommended Dosage and Monitoring in Patients with Renal Impairment
2.5	Recommended Dosage and Monitoring in Patients with Hepatic Impairment
2.6	Missed Dose
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Hypocortisolism
5.2	QTc Prolongation
5.3	Elevations in Adrenal Hormone Precursors and Androgens
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	Effect of Other Drugs on ISTURISA
7.2	Effect of ISTURISA on Other Drugs

8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.2	Lactation
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
8.6	Renal Impairment
8.7	Hepatic Impairment
10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ISTURISA is a cortisol synthesis inhibitor indicated for the treatment of adult patients with Cushing's disease for whom pituitary surgery is not an option or has not been curative.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Laboratory Testing Prior to ISTURISA Initiation

- Correct hypokalemia and hypomagnesemia prior to starting ISTURISA [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.3)].
- Obtain baseline electrocardiogram (ECG). Repeat ECG within one week after treatment initiation, and as clinically indicated thereafter [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

2.2 Recommended Dosage, Titration, and Monitoring

- Initiate dosing at 2 mg orally twice daily, with or without food.
- Initially, titrate the dosage by 1 to 2 mg twice daily, no more frequently than every 2 weeks based on the rate of cortisol changes, individual tolerability and improvement in signs and symptoms of Cushing's disease. If a patient tolerates ISTURISA dosage of 10 mg twice daily and continues to have elevated 24-hour urine free cortisol (UFC) levels above upper normal limit, the dosage can be titrated further by 5 mg twice daily every 2 weeks. Monitor cortisol levels from at least two 24-hour urine free cortisol collections every 1-2 weeks until adequate clinical response is maintained.
- The maintenance dosage of ISTURISA is individualized and determined by titration based on cortisol levels and patient's signs and symptoms.
- The maintenance dosage varied between 2 mg and 7 mg twice daily in clinical trials. The maximum recommended maintenance dosage of ISTURISA is 30 mg twice daily.
- Once the maintenance dosage is achieved, monitor cortisol levels at least every 1-2 months or as indicated.

2.3 Dosage Interruptions and Modifications

- Decrease or temporarily discontinue ISTURISA if urine free cortisol levels fall below the target range, there is a rapid decrease in cortisol levels, and/or patients report symptoms of hypocortisolism. If necessary, glucocorticoid replacement therapy should be initiated.
- Stop ISTURISA and administer exogenous glucocorticoid replacement therapy if serum or plasma cortisol levels are below target range and patients have symptoms of adrenal insufficiency [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- If treatment is interrupted, re-initiate ISTURISA at a lower dose when cortisol levels are within target ranges and patient symptoms have been resolved.

2.4 Recommended Dosage and Monitoring in Patients with Renal Impairment

- No dose adjustment is required for patients with renal impairment. Use caution in interpreting urine free cortisol levels in patients with moderate to severe renal impairment, due to reduced urine free cortisol excretion [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.5 Recommended Dosage and Monitoring in Patients with Hepatic Impairment

- For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B), the recommended starting dose is 1 mg twice daily. For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), the recommended starting dose is 1 mg once daily in the evening.
- No dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A).
- More frequent monitoring of adrenal function may be required during dose titration in all patients with hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.6 Missed Dose

If a dose of ISTURISA is missed, the patient should take their next dose at the regularly scheduled time.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ISTURISA is available as:

- 1 mg tablets: Pale yellow, unscored, round, biconvex with beveled edge tablet, debossed “Y1” on one side and “NVR” on the other side.
- 5 mg tablets: Yellow, unscored, round, biconvex with beveled edge tablet, debossed “Y2” on one side and “NVR” on the other side.
- 10 mg tablets: Pale orange brown, unscored, round, biconvex with beveled edge tablet, debossed “Y3” on one side and “NVR” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypocortisolism

ISTURISA lowers cortisol levels and can lead to hypocortisolism and sometimes life-threatening adrenal insufficiency. Lowering of cortisol can cause nausea, vomiting, fatigue, abdominal pain, loss of appetite, dizziness. Significant lowering of serum cortisol may result in hypotension, abnormal electrolyte levels, and hypoglycemia [see *Adverse Reactions (6)*].

Hypocortisolism can occur at any time during ISTURISA treatment. Evaluate patients for precipitating causes of hypocortisolism (infection, physical stress, etc.). Monitor 24-hour urine free cortisol, serum or plasma cortisol, and patient’s signs and symptoms periodically during ISTURISA treatment.

Decrease or temporarily discontinue ISTURISA if urine free cortisol levels fall below the target range, there is a rapid decrease in cortisol levels, and/or patients report symptoms of hypocortisolism. Stop ISTURISA and administer exogenous glucocorticoid replacement therapy if serum or plasma cortisol levels are below target range and patients have symptoms of adrenal insufficiency. Re-initiate ISTURISA at a lower dose when urine free cortisol, serum or plasma cortisol levels are within target range, and/or patient symptoms have resolved. After ISTURISA discontinuation, cortisol suppression may persist beyond the 4 hour half-life of ISTURISA.

Educate patients on the symptoms associated with hypocortisolism and advise them to contact a healthcare provider if they occur.

5.2 QTc Prolongation

ISTURISA is associated with a dose-dependent QT interval prolongation (maximum mean estimated QTcF increase of up to 5.3 ms at 30 mg), which may cause cardiac arrhythmias [see *Adverse Reactions (6)*, *Clinical Pharmacology (12.2)*].

Perform an ECG to obtain a baseline QTc interval measurement prior to initiating therapy with ISTURISA and monitor for an effect on the QTc interval thereafter. Correct hypokalemia and/or hypomagnesemia prior to ISTURISA initiation and monitor periodically during treatment with ISTURISA. Correct electrolyte abnormalities if indicated. Consider temporary discontinuation of ISTURISA in the case of an increase in QTc interval > 480 ms.

Use caution in patients with risk factors for QT prolongation, (such as congenital long QT syndrome, congestive heart failure, bradyarrhythmias, uncorrected electrolyte abnormalities, and concomitant medications known to prolong the QT interval) and consider more frequent ECG monitoring.

5.3 Elevations in Adrenal Hormone Precursors and Androgens

ISTURISA blocks cortisol synthesis and may increase circulating levels of cortisol and aldosterone precursors (11-deoxy cortisol and 11-deoxycorticosterone) and androgens.

Elevated 11-deoxycorticosterone levels may activate mineralocorticoid receptors and cause hypokalemia, edema and hypertension [see *Adverse Reactions (6)*]. Hypokalemia should be corrected prior to initiating ISTURISA. Monitor patients treated with ISTURISA for hypokalemia, worsening of hypertension and edema. ISTURISA-induced

hypokalemia should be treated with intravenous or oral potassium supplementation based on event severity. If hypokalemia persists despite potassium supplementation, consider adding mineralocorticoid antagonists. ISTURISA dose reduction or discontinuation may be necessary.

Accumulation of androgens may lead to hirsutism, hypertrichosis and acne (in females). Inform patients of the symptoms associated with hyperandrogenism and advise them to contact a healthcare provider if they occur.

6 ADVERSE REACTIONS

Clinically significant adverse reactions that appear in other sections of the labeling include:

- Hypocortisolism [see Warnings and Precautions (5.1)]
- QT Prolongation [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Elevations in Adrenal Hormone Precursors and Androgens [see Warnings and Precautions (5.3)]

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 practice.

A total of 137 Cushing's disease patients were exposed to ISTURISA in the study [see Clinical Studies (14)]. The adverse reactions that occurred with frequency higher than 10% during the core 48-week period are shown in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions With a Frequency of More Than 10% in 48-week Clinical Study in Cushing's Disease Patients

Adverse Reaction Type	(N = 137) %
Adrenal insufficiency ^a	43.1
Fatigue ^b	38.7
Nausea	37.2
Headache ^c	30.7
Edema ^d	21.2
Nasopharyngitis	19.7
Vomiting	19
Arthralgia	17.5
Back pain	15.3
Rash ^e	15.3
Diarrhea	14.6
Blood corticotrophin increased	13.9
Dizziness ^f	13.9
Abdominal pain ^g	13.1
Hypokalaemia ^h	12.4
Myalgia	12.4
Decreased appetite	11.7
Hormone level abnormal	11.7
Hypotension ⁱ	11.7
Urinary tract infection	11.7
Blood testosterone increased	10.9
Pyrexia	10.9

Adverse Reaction Type	(N = 137) %
Anemia	10.2
Cough	10.2
Hypertension	10.2
Influenza	10.2
^a Adrenal insufficiency includes glucocorticoid deficiency, adrenocortical insufficiency acute, steroid withdrawal syndrome, cortisol free urine decreased, cortisol decreased. One-third of the subjects with this event had low cortisol levels indicative of Adrenal Insufficiency. The majority of subjects had normal cortisol levels suggesting a cortisol withdrawal syndrome. ^b Fatigue includes lethargy, asthenia. ^c Headache includes head discomfort. ^d Edema includes edema peripheral, generalized edema, localized edema. ^e Rash includes rash erythematous, rash generalized, rash maculopapular, rash papular. ^f Dizziness includes dizziness postural. ^g Abdominal pain includes abdominal pain upper, abdominal discomfort ^h Hypokalaemia includes blood potassium decreased. ⁱ Hypotension includes orthostatic hypotension, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure systolic decreased.	

Other notable adverse reactions which occurred with a frequency less than 10% were: hirsutism (9.5%), acne (8.8%), dyspepsia (8%), insomnia (8%), anxiety (7.3%), depression (7.3%), gastroenteritis (7.3%), malaise (6.6%), tachycardia (6.6%), alopecia (5.8%), transaminases increased (4.4%), electrocardiogram QT prolongation (3.6%), and syncope (1.5%).

Description of Selected Adverse Reactions

Gastrointestinal Disorders

Gastrointestinal disorders, predominantly nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pain were reported in 69% of patients. In many cases, the episodes were of short duration (1-2 days) and the severity was mild to moderate.

Hypocortisolism

Hypocortisolism was reported at a rate of 31% up to 12 weeks, and 18% from Weeks 12 to 26. The majority of cases were manageable by reducing the dose of ISTURISA and/or adding low-dose, short-term glucocorticoid therapy.

Changes in Pituitary Tumor Volume

An increase in the pituitary corticotroph tumor volume by greater than 20% from baseline was observed in 21/137 (15%) patients, while a decrease in tumor volume by greater than 20% from baseline was observed in 24/137 (18%) patients at Week 48. Eight patients discontinued because of an increase in tumor volume. There was no correlation between tumor volume increase and increase in adrenocorticotrophic hormone (ACTH). There was no specific pattern of timing of the tumor volume increase and no relationship with the total and the last dose of ISTURISA used in the study.

QTc Interval Prolongation

Adverse reactions of QT prolongation and clinically relevant ECG findings were reported. Five (4%) patients had an event of QT prolongation, 3 (2%) patients had a QTcF increase of > 60ms from baseline, and 18 (13%) had a new QTcF value of > 450ms [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

Accumulation of Adrenal Hormone Precursors

CYP11B1 inhibition by ISTURISA is associated with adrenal steroid precursor accumulation and testosterone increases [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. The incidence of adverse reactions potentially related to accumulation of adrenal hormone precursors was 42%. Hypertension and hypokalemia were the most common adrenal hormone precursor-related adverse reactions and occurred in 14% of patients and 17% of patients, respectively; edema was reported in 7% of patients, elevated blood pressure in 15% of patients. All cases of hypokalemia responded to treatment with potassium supplementation and/or mineralocorticoid antagonist therapy (e.g., spironolactone). One patient discontinued the study because of hypokalemia. In male patients testosterone levels generally increased but remained within normal limits; all patients were asymptomatic with no values above upper limit of normal (ULN) at last available value. In female patients, mean testosterone levels increased above the normal range from baseline and reversed when

treatment was interrupted. The testosterone increase was associated with mild to moderate cases of hirsutism (12%) or acne (11%) in a subset of female patients.

Other Abnormal Laboratory Findings

Decreased Absolute Neutrophil Count

Of the 137 patients from the 48-week study, 18 patients had at least one measured absolute neutrophil count below the normal limit, 2 patients had an adverse reaction of neutropenia. No concomitant infections and/or fever were reported in patients with decreased absolute neutrophil count.

Elevated Liver Function Tests

Liver enzyme elevations in patients treated with ISTURISA were infrequent, typically mild and reversed spontaneously or following dose adjustment. Most liver abnormal parameters occurred during the dose-titration period and no patients discontinued ISTURISA drug due to abnormal liver chemistry parameters. Five (4%) patients had ALT or AST > 3 x ULN during the 48-week clinical study.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on ISTURISA

The effect of other drugs on ISTURISA can be found in Table 2.

Table 2: Effect of Other Drugs on ISTURISA

CYP3A4 Inhibitors	
<i>Clinical Impact:</i>	Concomitant use of ISTURISA with a strong CYP3A4 inhibitor (e.g., itraconazole, clarithromycin) may cause an increase in osilodrostat concentration and may increase the risk of ISTURISA-related adverse reactions [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Intervention:</i>	Reduce the dose of ISTURISA by half with concomitant use of a strong CYP3A4 inhibitor.
CYP3A4 and CYP2B6 Inducers	
<i>Clinical Impact:</i>	Concomitant use of ISTURISA with strong CYP3A4 and/or CYP2B6 inducers (e.g., carbamazepine, rifampin, phenobarbital) may cause a decrease in osilodrostat concentration and may reduce the efficacy of ISTURISA [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]. Discontinuation of strong CYP3A4 and/or CYP2B6 inducers while using ISTURISA may cause an increase in osilodrostat concentration and may increase the risk of ISTURISA-related adverse reactions [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Intervention:</i>	During concomitant use of ISTURISA with strong CYP3A4 and CYP2B6 inducers, monitor cortisol concentration and patient's signs and symptoms. An increase in ISTURISA dosage may be needed. Upon discontinuation of strong CYP3A4 and CYP2B6 inducers during ISTURISA treatment, monitor cortisol concentration and patient's signs and symptoms. A reduction in ISTURISA dosage may be needed.

7.2 Effect of ISTURISA on Other Drugs

ISTURISA should be used with caution when coadministered with CYP1A2 and CYP2C19 substrates with a narrow therapeutic index, such as theophylline, tizanidine, and S-mephenytoin [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on osilodrostat use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with active Cushing's Syndrome during pregnancy (*see Clinical Considerations*).

No adverse developmental outcomes were observed in reproduction studies in pregnant rats and rabbits when exposed to osilodrostat during organogenesis at doses that produced maternal exposures of 7 and 0.5-times the 30 mg twice daily maximum clinical dose, by AUC. In rabbits, exposures associated with maternal toxicity at 7-times the maximum clinical dose resulted in decreased fetal viability. No adverse developmental outcomes were observed in a pre- and postnatal development study with administration of osilodrostat to pregnant rats from organogenesis through lactation at 8-times the 30 mg twice daily maximum clinical dose (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Active Cushing Syndrome during pregnancy has been associated with an increased risk of maternal and fetal morbidity and mortality (including gestational diabetes, gestational hypertension, pre-eclampsia, maternal death, miscarriage, fetal loss, and preterm birth).

Data

Animal Data

Osilodrostat administered to pregnant Wistar Han rats from gestation day 6-17 at doses of 0.5, 5, 50 mg/kg did not adversely affect embryo-fetal development up to 5 mg/kg (8-times the 30mg twice daily maximum clinical dose, by AUC). Maternal toxicity, increased embryonic and fetal deaths, decreased fetal weights, and malformations occurred at 50 mg/kg (118-times the maximum clinical dose, by AUC).

Osilodrostat administered to pregnant New Zealand rabbits from gestation day 7-20 at doses of 3, 10, and 30 mg/kg did not adversely affect embryo-fetal development at 3mg/kg (0.5-times the 30 mg twice daily maximum clinical dose, by AUC). Maternal toxicity, increased embryo resorption and decreased fetal viability was observed at ≥ 10 mg/kg (7-times the maximum clinical dose, by AUC).

Osilodrostat administered to Wistar Han rats from gestation day 6 through lactation day 20 at doses of 1, 5, and 20 mg/kg did not adversely impact behavioral, developmental, or reproductive parameters up to 5 mg/kg (~ 8 times the 30 mg twice daily maximum clinical dose, by AUC). Delayed parturition and dystocia in maternal rats and decreased pup survival were observed at 20 mg/kg (43-times the maximum clinical dose, by AUC).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of osilodrostat in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions (such as adrenal insufficiency) in the breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with ISTURISA and for one week after the final dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ISTURISA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 167 patients in clinical trials with ISTURISA, 10 (6%) were 65 years and older. There were no patients above 75 years of age. Based on the available data on the use of ISTURISA in patients older than 65 years, no dosage adjustment is required [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment of ISTURISA in patients with impaired renal function is required [see *Dosage and Administration* (2.4), *Clinical Pharmacology* (12.3)]. In patients with moderate to severe renal impairment, UFC levels should be interpreted with caution due to reduced UFC excretion.

8.7 Hepatic Impairment

Dosage adjustment is not required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) but is required for patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh B) and for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) [see *Dosage and Administration* (2.3), *Clinical Pharmacology* (12.3)]. More frequent monitoring of adrenal function may be required during dose titration in all patients with hepatic impairment.

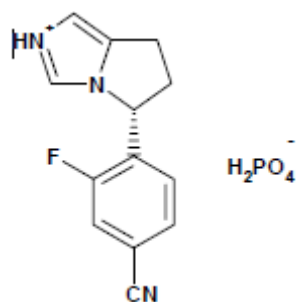
10 OVERDOSAGE

Overdosage may result in severe hypocortisolism. Signs and symptoms suggestive of hypocortisolism may include nausea, vomiting, fatigue, low blood pressure, abdominal pain, loss of appetite, dizziness, and syncope.

In case of suspected overdosage, ISTURISA should be temporarily discontinued, cortisol levels should be checked, and if necessary, corticosteroid supplementation should be initiated. Close surveillance may be necessary, including monitoring of the QT interval, blood pressure, glucose, fluid, and electrolyte until the patient's condition is stable.

11 DESCRIPTION

ISTURISA (osilodrostat) is a cortisol synthesis inhibitor.



The chemical name of osilodrostat is 4-[(5*R*)-6,7-Dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl]-3-fluorobenzonitrile dihydrogen phosphate.

Molecular formula of osilodrostat salt (phosphate) form on anhydrous basis is: (C₁₃H₁₁FN₃) (H₂PO₄). Relative molecular mass of osilodrostat phosphate salt form is 325.24 g/mol.

ISTURISA tablets for oral administration contains 1 mg, 5 mg, or 10 mg of osilodrostat equivalent to 1.4 mg, 7.2 mg, and 14.3 mg of osilodrostat phosphate respectively, and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, mannitol, microcrystalline cellulose, and magnesium stearate. The film coat is composed of hypromellose, titanium dioxide, ferric oxide (yellow), ferric oxide (red) (1 mg and 10 mg only), ferrosoferric oxide (10 mg only), polyethylene glycol 4000, and talc.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Osilodrostat is a cortisol synthesis inhibitor. It inhibits 11beta-hydroxylase (CYP11B1), the enzyme responsible for the final step of cortisol biosynthesis in the adrenal gland. In a Chinese hamster lung cell line V79-4 that overexpresses human CYP11B1, adrenodoxin and adrenodoxin reductase, osilodrostat inhibited the activity of human CYP11B1 dose-dependently with IC₅₀ values of 2.5 ± 0.1 nM (n = 4).

12.2 Pharmacodynamics

A dose dependent increase was observed in 11-deoxycortisol, the cortisol precursor, and ACTH levels in patients with Cushing's disease.

Cardiac Electrophysiology

A thorough QT study in 86 male and female healthy volunteers showed a maximum mean placebo-corrected QTcF interval increase of 1.73 ms [90% confidence interval (CI): 0.15, 3.31] at a 10 mg dose, and 25.38 ms (90% CI: 23.53, 27.22) at a 150 mg dose (up to 2.5 times the maximum recommended dosage) [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

The predicted mean placebo-corrected QTcF change from baseline at the highest recommended dose in clinical practice (30 mg twice daily) was estimated as 5.3 ms (90% CI: 4.2, 6.5), based on an interpolation of the data from the thorough QT Study and population PK analysis [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Osilodrostat is absorbed with a time of maximum observed concentration ($T_{\max}$) of approximately 1 hour. Exposure (AUC_{inf} and $C_{\max}$) slightly increases over dose-proportionally within the therapeutic dose range of 1 mg to 30 mg.

Effect of Food

In a healthy volunteer study (N = 20), subjects administered with a single, 30 mg oral dose of ISTURISA film-coated tablets with a high-fat meal resulted in reduction of AUC by 11% and $C_{\max}$ by 21%, respectively. The median $T_{\max}$ was delayed from 1 to 2.5 hours. These changes are not considered to be clinically significant, therefore ISTURISA can be administered with or without food.

Distribution

The median apparent volume of distribution of osilodrostat is approximately 100 L. Protein binding is low (36.4%). The osilodrostat blood-to-plasma concentration ratio is 0.85.

Elimination

The elimination half-life of osilodrostat is approximately 4 hours.

In an absorption, distribution, metabolism, and excretion study, the majority of the radioactivity dose of osilodrostat is eliminated in the urine (mean: 90.6% of administered dose) with only a minor amount eliminated in the feces (1.58% of dose). The low percentage of the dose eliminated in the urine as unchanged osilodrostat (5.2%) indicates that metabolism is the major clearance pathway in humans.

Metabolism

Multiple CYP enzymes (i.e., CYP3A4, CYP2B6, and CYP2D6) and UDP-glucuronosyltransferases contribute to osilodrostat metabolism and no single enzyme contributes greater than 25% to the total clearance. The metabolites are not expected to contribute to the pharmacological effect of osilodrostat.

Specific Populations

Age and gender have no significant impact on osilodrostat exposure in adults.

Race/Ethnicity

The relative bioavailability in Asian patients is approximately 20% higher compared to that of non-Asian, along with higher $T_{\max}$ and $C_{\max}$, compared to other ethnicities. However, the difference is not clinically significant.

Patients with Renal Impairment

Osilodrostat exposure was similar in the three renal function groups [normal, severe, and end stage renal disease (ESRD) groups] and thus a study was not conducted in mild and moderate renal impairment groups. The results showed that the PK of osilodrostat was not influenced by varying degrees of renal impairment to any clinically significant extent [see *Dosage and Administration* (2.4), *Use in Specific Populations* (8.6)].

Patients with Hepatic Impairment

There was a trend of increasing AUC_{inf} to osilodrostat in moderate and severe hepatic impaired subjects (geo-mean ratios are 1.44 and 2.66, respectively) as compared to normal subjects. Exposures ($C_{\max}$ and AUC) of osilodrostat in the mild hepatic impairment group were similar to those in the normal group [see *Dosage and Administration* (2.5), *Use in Specific Populations* (8.7)].

Drug Interaction

In a healthy volunteer study (N = 20) using a single dose of osilodrostat (50 mg) and a probe drugs cocktail, osilodrostat showed inhibition potential on CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 isozymes with 2.5-, 1.9-, 1.5- and 1.5-fold increase in caffeine, omeprazole, dextromethorphan, and midazolam exposure, respectively [see *Drug Interactions (7.1), (7.2)*].

There was no significant impact of osilodrostat (30 mg twice daily for 12 days) on the exposure of oral contraceptives containing 0.03 mg estradiol and 0.15 mg levonorgestrel in healthy female subjects.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies were conducted in Wistar Han rats and CD1 mice. Hepatocellular adenomas and carcinomas occurred in male rats at ≥ 10 mg/kg and in females at 30 mg/kg (18- and 65-times the 30 mg twice daily maximum clinical dose, by AUC, respectively). Thyroid follicular adenoma/carcinoma was also observed in male rats at 30 mg/kg. Hepatocellular adenomas and carcinomas occurred in male mice at ≥ 10 mg/kg (6 times the maximum clinical dose, by AUC) but not in female mice at any dose ≤ 30 mg/kg (31 times the maximum clinical dose, by AUC). These findings are likely rodent specific and considered not relevant to humans. Genetic profiling studies support activation of hepatic constitutive androstane receptors as the likely tumorigenic mechanism in rodents and is not a significant concern for human risk at clinical exposure to osilodrostat.

Genotoxicity

Genotoxicity assays conducted *in vitro* in bacterial systems and *in vitro* and *in vivo* in mammalian systems with and without metabolic activation indicate that there is no genotoxic risk in humans with osilodrostat.

Impairment of Fertility

In a fertility and early embryonic-development study in Wistar Han rats, doses of 50 mg/kg (118 times the 30 mg twice daily maximum clinical dose, by AUC) resulted in changes to estrous cyclicity and impaired female fertility and embryo viability. No effect on reproductive performance in females was observed at 5 mg/kg (8 times the maximum clinical dose). Fertility and reproductive performance were not affected in male rats up to 50 mg/kg (77 times the maximum clinical dose, by AUC).

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of ISTURISA was assessed in a 48-week, multicenter study (called the Core Period) that consisted of four study periods as follows:

- Period 1: 12-week, open-label, dose titration period
- Period 2: 12-week, open-label, maintenance treatment period
- Period 3: 8-week, double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal treatment period which provided the data for the primary efficacy endpoint
- Period 4: open-label treatment period of 14 to 24 weeks duration

The trial enrolled Cushing's disease patients with persistent or recurrent disease despite pituitary surgery or de novo patients for whom surgery was not indicated or who had refused surgery. The mean age at enrollment was 41 years; 77% of patients were female. There were 65% Caucasian, 28% Asian, 3% black, and 4% other race. Overall, 96% patients had received previous treatments for Cushing's disease prior to entering the study, of which 88% had undergone surgery. Persistence or recurrence of Cushing's disease was evidenced by the mean of three 24-hour UFC (mUFC) > 1.5 x upper limit of normal (ULN). The mUFC (SD) at baseline was 1006 nmol/24 hr (1589), which corresponds to approximately 7 x ULN. The median mUFC at baseline was 476 nmol/24 hr, which corresponds to approximately 3.5 x ULN.

Period 1 (Week 1 to 12)

137 patients received a starting dose of 2 mg ISTURISA orally twice daily that could be titrated up to a maximum of 30 mg twice daily at no greater than 2-week intervals to achieve a mUFC within the normal range. Individual dose adjustments were based on mUFC. The dose was increased if mUFC was above ULN and was reduced if mUFC was

below the lower limit of normal (LLN), or if the patient had symptoms consistent with hypocortisolism and mUFC was in the lower part of the normal range.

Period 2 (Week 13 to 24)

130 patients entered Period 2. The daily dose for patients that achieved a mUFC within the normal range in Period 1 was maintained during Period 2. Patients who did not require further dose increase, tolerated the drug, and had a mUFC $\leq$ ULN at Week 24 (end of Period 2) were to be considered responders and eligible to enter the Randomization Withdrawal phase (Period 3). Patients whose mUFC became elevated during Period 2 could have their dose increased further, if tolerated, up to 30 mg twice daily. These patients were considered non-responders and did not enter Period 3 but continued open-label treatment together with the patients who did not achieve normal mUFC at Week 12 and were followed for long-term safety and response to treatment.

Period 3 (Week 26 to 34)

At Week 26, 71 patients were considered responders and were randomized 1:1 to continue receiving ISTURISA (n = 36) or to switch to placebo (n = 35) for 8 weeks. Patients were stratified at randomization according to dose received at Week 24 ($\leq$ 5 mg twice daily vs 5 mg twice daily) and history of pituitary irradiation (yes/no).

Patients were to remain on their assigned treatment and dose throughout Period 3 if mUFC were within the normal range. Blinded dose reduction or temporary discontinuation for safety or tolerability reasons were permitted. Dose increases were not permitted during Period 3. Patients with mUFC increase $> 1.5 \times$ ULN or who required a dose increase were considered non-responders and discontinued from Period 3 but allowed to receive open-label treatment during Period 4.

Period 4 (Week 26 or 34 to 48)

This period included patients who were not eligible for randomization (n = 47) at Week 26, patients who were considered non-responders during Period 3 (n = 29), and patients who were considered responders during Period 3 (n = 41). Open-label treatment with ISTURISA continued in these patients until Week 48 when patients who maintained clinical benefit on ISTURISA, as judged by the Investigator, had an option to enter an extension period.

Efficacy Assessment

The primary efficacy endpoint of the study was to compare the percentage of complete responders at the end of the 8-week randomized withdrawal period (Period 3) between patients randomized to continue ISTURISA versus the patients switched to placebo. A complete responder for the primary endpoint was defined as a patient who had mUFC $\leq$ ULN based on central laboratory result at the end of Period 3 (Week 34), and who neither discontinued randomized treatment or the study nor had any dose increase above their Week 26 dose.

The key secondary endpoint was to assess the complete responder rate at the end of Period 2 (Week 24). A complete responder for the key secondary endpoint was defined as a patient with mUFC $\leq$ ULN at Week 24 who did not require an increase in dose above the level established at the end of Period 1 (Week 12). Patients who were missing mUFC assessment at Week 24 were counted as non-responders for the key secondary endpoint.

Results

At the end of Period 3, the percentage of complete responders for the primary endpoint was 86% and 29% in the ISTURISA and placebo groups, respectively (Table 3). The difference in percentage of complete responders between ISTURISA and placebo groups was 57%, with 95% two-sided CI of (38, 76). The 95% CI were not presented by individual strata due to the small sample sizes of some of these strata.

Table 3: Percentage of Cushing’s Disease Patients with Normal mUFC at End of Period 3 (8-week randomized withdrawal period)

Primary Endpoint	ISTURISA (N = 36) n (%)	Placebo (N = 34) n (%)	Complete Responder Rate Difference (Differences in Percentages)
Complete responder rate at the end of the 8-week randomized withdrawal period (Week 34) (95% CI)	31 (86) (71, 95)	10 (29) (15, 47)	osilodrostat vs placebo 57 (38, 76) 2-sided p-value < 0.001
Abbreviation: CI, Confidence Interval.			

The key secondary endpoint, complete responder rate after 24 weeks of treatment with ISTURISA was achieved by 72/137 patients (52.6%) with 95% two-sided CI of (43.9, 61.1). The lower bound of this 95% CI exceeded 30%, the pre-specified threshold for statistical significance and minimum threshold for clinical benefit.

At Week 48, 91/137 patients (66%) had normal mUFC levels.

Variable decreases from baseline for blood pressure, glucose parameters, weight and weight circumference were observed at Week 48. However, because the study allowed initiation of anti-hypertensive and anti-diabetic medications and dose increases in patients already receiving such medications and the absence of a control group, the individual contribution of ISTURISA or of anti-hypertensive and anti-diabetic medication adjustments cannot be clearly established.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ISTURISA (osilodrostat) tablets are supplied as follows:

Tablet Strength	Description	Package Configuration	NDC No.
1 mg	Pale yellow, unscored, round, biconvex with beveled edge tablet, debossed “Y1” on one side and “NVR” on the other side.	Each carton contains 3 blister packs. Each blister pack contains 20 tablets.	55292-320-60
5 mg	Yellow, unscored, round, biconvex with beveled edge tablet, debossed “Y2” on one side and “NVR” on the other side.		55292-321-60
10 mg	Pale orange brown, unscored, round, biconvex with beveled edge tablet, debossed “Y3” on one side and “NVR” on the other side.		55292-322-60

Storage and Handling

Store at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C); excursions permitted 15°C to 30°C (59°F to 86°F); protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Monitoring

Instruct patients on the importance of laboratory monitoring and adhering to their return visit schedule [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].

Hypocortisolism

Advise patients that ISTURISA is associated with hypocortisolism-related events. Advise patients to report symptoms of hypocortisolism to their healthcare provider [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

QT Prolongation

Advise patients of the signs and symptoms of QT prolongation. Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of QT prolongation.

Advise patients that an ECG will be taken before treatment and periodically thereafter. Advise patients with cardiac disease and risk factors for QT prolongation that adjustments in cardiac medications may be made and electrolyte disturbances may require correction [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Adrenal Hormone Precursors/Androgens

Advise patients that elevation of adrenal hormone precursors may occur and lead to low potassium levels, worsening of hypertension, and edema. Advise patients to report the occurrence of these symptoms to their healthcare provider.

Advise patients that elevations of androgens may occur and may lead to hirsutism, hypertrichosis, and acne (in females). Advise patients to report the occurrence of these symptoms to their healthcare provider [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with ISTURISA and for at least one week after treatment [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

Distributed by:

Recordati Rare Disease, Inc.

Lebanon, NJ USA 08833

© Recordati

PATIENT INFORMATION
ISTURISA® (is tur ee' sah)
(osilodrostat) Tablets

What is the most important information I should know about ISTURISA?

ISTURISA can cause serious side effects, including:

- **Low cortisol levels in your blood (hypocortisolism).**

Tell your healthcare provider right away if you experience **more than one** of the following symptoms, as these may be symptoms of very low cortisol level, known as adrenal insufficiency:

- nausea
- vomiting
- tiredness (fatigue)
- low blood pressure
- stomach (abdominal) pain
- loss of appetite
- dizziness

If you get symptoms of hypocortisolism while taking ISTURISA, your healthcare provider may change your dose or ask you to stop taking it.

Heart problem or a heart rhythm problem, such as an irregular heartbeat which could be a sign of a heart problem called QT prolongation. Call your healthcare provider right away if you have irregular heartbeats.

See "What are the possible side effects of ISTURISA?" for more information about side effects.

What is ISTURISA?

ISTURISA is a prescription medicine that is used to treat adults with Cushing's disease:

- who cannot have pituitary surgery, **or**
- who have had pituitary surgery, but the surgery did not cure their Cushing's disease

It is not known if ISTURISA is safe and effective in children.

Before you take ISTURISA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have or had heart problems, such as an irregular heartbeat, including a condition called prolonged QT syndrome (QT interval prolongation). Your healthcare provider will check the electrical signal of your heart (called an electrocardiogram) before you start taking ISTURISA, 1 week after starting ISTURISA, and as needed after that.
- have a history of low levels of potassium or magnesium in your blood.
- have liver problems.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ISTURISA passes into your breast milk. You **should not** breastfeed if you take ISTURISA and for 1 week after stopping treatment.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Especially tell your healthcare provider if you take medicines used to treat certain heart problems. Ask your healthcare provider if you are not sure whether your medicine is used to treat heart problems.

How should I take ISTURISA?

- Take ISTURISA exactly as your healthcare provider tells you. Your healthcare provider will tell you exactly how many tablets of ISTURISA to take. Do not change your dose or stop taking ISTURISA unless your healthcare provider tells you to.
- Start ISTURISA by taking 2 mg two times a day by mouth or as directed by your healthcare provider.
- After you have started treatment, your healthcare provider may change your dose, depending on how you respond to the treatment with ISTURISA.
- Take ISTURISA with or without food.
- If you miss a dose of ISTURISA, take the next dose at your regularly scheduled time.

What are the possible side effects of ISTURISA?

ISTURISA may cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important information I should know about ISTURISA?**"
- **Increase in other adrenal hormone levels.** Your other adrenal hormones may increase when you take ISTURISA. Your healthcare provider may monitor you for the symptoms associated with these hormonal changes while you are taking ISTURISA:
 - **Low potassium (hypokalemia).**
 - **High blood pressure (hypertension).**
 - **Swelling (edema)** in the legs, ankles or other signs of fluid retention.
 - **Excessive facial or body hair growth (hirsutism).**
 - **Acne** (in women).

Call your healthcare provider if you have any of these side effects.

The most common side effects of ISTURISA include:

- very low cortisol levels (adrenal insufficiency)
- tiredness (fatigue)
- nausea
- headache
- swelling of the legs, ankles or other signs of fluid retention (edema)

These are not all of the possible side effects of ISTURISA.

Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ISTURISA?

- Store ISTURISA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep ISTURISA dry.

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

General information about the safe and effective use of ISTURISA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ISTURISA for a condition for which it was not prescribed. Do not give ISTURISA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for more information about ISTURISA that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in ISTURISA?

Active ingredient: osilodrostat phosphate

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, mannitol, microcrystalline cellulose, and magnesium stearate. Tablet film-coating: hypromellose, titanium

dioxide, ferric oxide (yellow), ferric oxide (red) (1 mg and 10 mg only) ferrosoferric oxide (10 mg only), polyethylene glycol 4000, and talc.

For more information, go to www.ISTURISA.com or call 1-888-575-8344.

Distributed by: Recordati Rare Disease, Inc., Lebanon, NJ USA 08833

© Recordati

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Approved: March 2020

米国の添付文書（2020 年 3 月作成）の和訳概要

FULL PRESCRIBING INFORMATION 1～17 項の和訳を以下に示す（8.3, 9, 15 項は欠番）。

ただし、次の箇所については米国の添付文書の誤記であるため、正しい記載に読み替えて和訳した。

Table 1-1 米国の添付文書の読替え表

項目	米国の添付文書の記載	正しい記載（読替え箇所：下線部）
14 CLINICAL STUDIES Period 3 (Week 26 to 34)	≤ 5 mg twice daily vs 5 mg twice daily	≤ 5 mg twice daily vs ≥ 5 mg twice daily
14 CLINICAL STUDIES Results	weight and weight circumference	weight and <u>waist</u> circumference
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION Hypocortisolism	Advise patients to report symptoms of hypercortisolism	Advise patients to report symptoms of <u>hypocortisolism</u>

1 効能又は効果

ISTURISA は、下垂体手術を選択できない又は下垂体手術で治癒が得られなかった成人クッシング病患者の治療を適応としたコルチゾール合成阻害剤である。

2 用法及び用量

2.1 ISTURISA 投与開始前の臨床検査

- ISTURISA の投与を開始する前に、低カリウム血症及び低マグネシウム血症の補正を行うこと [警告及び使用上の注意 (5.2 項, 5.3 項) 参照]。
- 投与開始前に心電図検査を行うこと。心電図検査は投与開始後 1 週間以内に再度実施し、その後も必要に応じて行うこと [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]。

2.2 用量、漸増、及びモニタリングに関する推奨事項

- 食後又は空腹時に、1 回 2 mg 1 日 2 回の経口投与から開始すること。
- 漸増開始時は、増量幅を 1～2 mg 1 日 2 回とし、コルチゾール値の変化率、個々の患者の忍容性、クッシング病の徴候・症状の改善状態に応じて 2 週に 1 回以下の頻度で増量する。ISTURISA 1 回 10 mg 1 日 2 回投与に対する忍容性が良好で 24 時間尿中遊離コルチゾール（UFC）値が依然として基準値上限よりも高い患者では、2 週ごとにさらに 5 mg 1 日 2 回ずつ増量する。十分な臨床効果が継続して得られるまでは 1～2 週ごとに 24 時間尿中遊離コルチゾールの測定を行い、2 回以上のデータに基づいてコルチゾール値のモニタリングを行うこと。
- ISTURISA の維持用量は患者ごとに設定するものとし、コルチゾール値及び患者の徴候・症状に基づき漸増する。
- 臨床試験での維持用量は 1 回 2～7 mg 1 日 2 回であった。ISTURISA の推奨最高維持用量は 1 回 30 mg を 1 日 2 回である。

- 維持用量到達以降は、コルチゾール値のモニタリングを 1～2 ヶ月に 1 回以上の頻度又は必要に応じて行うこと。

2.3 休薬及び用量変更

- 尿中遊離コルチゾール値が目標範囲を下回った場合、コルチゾール値が急速に低下した場合、及び／又は患者が低コルチゾール血症の症状を訴えた場合は、ISTURISA を減量又は休薬すること。必要な場合はグルココルチコイド補充療法を開始すること。
- 血清中又は血漿中コルチゾール値が目標範囲を下回り患者に副腎機能不全の症状が認められる場合は、ISTURISA の投与を中止しグルココルチコイド補充療法を行うこと [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]。
- 休薬した場合には、コルチゾール値が目標範囲内になり症状が消失した時点で、減量した用量から ISTURISA の投与を再開すること。

2.4 腎機能障害患者に推奨される用量及びモニタリング

- 腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。中等度から重度の腎機能障害患者では、尿中遊離コルチゾールの排泄が減少するため、尿中遊離コルチゾール値の解釈を慎重に行うこと [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

2.5 肝機能障害患者に推奨される用量及びモニタリング

- 中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害のある患者では、推奨開始用量は 1 回 1 mg 1 日 2 回である。重度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害のある患者では、推奨開始用量は 1 回 1 mg 1 日 1 回 (夕) である。
- 軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) の肝機能障害のある患者での用量調節は不要である。
- 用量漸増中は、肝機能障害を有するすべての患者で、より頻回の副腎機能のモニタリングが必要となることがある [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

2.6 服用できなかった場合

ISTURISA の飲み忘れがあった場合には、次の予定された服用時点に、その時点で服用すべき 1 回分の用量を服用するよう指導すること。

3 剤形及び含量

ISTURISA は、以下の製剤として供給される。

- 1 mg 錠：片面に「Y1」、反対の面に「NVR」と刻印された、薄い黄色の、割線の無い、円形両凸の錠剤
- 5 mg 錠：片面に「Y2」、反対の面に「NVR」と刻印された、黄色の、割線の無い、円形両凸の錠剤
- 10 mg 錠：片面に「Y3」、反対の面に「NVR」と刻印された、薄い橙褐色の、割線の無い、円形両凸の錠剤

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 低コルチゾール血症

ISTURISA はコルチゾール値を低下させ、低コルチゾール血症に至ることがあり、時には生命を脅かす副腎機能不全となる可能性もある。コルチゾール低下作用により、悪心、嘔吐、疲労、腹痛、食欲減退、浮動性めまいがあらわれることがある。血清中のコルチゾールが著しく低下した場合は、低血圧、電解質異常、低血糖が起こる可能性がある [副作用 (6 項) 参照]。

低コルチゾール血症は、ISTURISA 投与中に高い頻度で認められる。低コルチゾール血症を引き起こす因子（感染、身体的ストレス等）について、患者の評価を行うこと。ISTURISA 投与中は、24 時間尿中遊離コルチゾール、血清中又は血漿中コルチゾール、患者にあらわれる徴候・症状について定期的にモニタリングすること。

尿中遊離コルチゾール値が目標範囲を下回った場合、コルチゾール値が急速に低下した場合、及び／又は患者が低コルチゾール血症症状を訴えた場合は、ISTURISA を減量又は休薬すること。血清中又は血漿中のコルチゾール値が目標範囲を下回り患者に副腎機能不全の症状が認められる場合は、ISTURISA 投与を中止しグルココルチコイド補充療法を行うこと。尿中遊離コルチゾール、血清中／血漿中コルチゾール値が目標範囲内になり、症状が消失した時点で、減量した用量から投与を再開すること。ISTURISA 投与中止後も、コルチゾール抑制作用が持続し ISTURISA の半減期である 4 時間を超えて抑制される場合がある。

低コルチゾール血症による症状を患者に説明し、症状があらわれた場合は医療機関／医療従事者に連絡するよう指導すること。

5.2 QTc 延長

ISTURISA により用量依存的な QT 間隔延長が認められており（推定された 30 mg 投与時の QTcF 値平均増加量の最大値は 5.3 ms）、不整脈を引き起こす可能性がある [副作用 (6 項)、臨床薬理 (12.2 項) 参照]。

ISTURISA 投与開始前に、ベースラインの QTc 間隔データを得るための心電図検査を行い、その後も QTc 間隔への影響をモニタリングすること。低カリウム血症及び／又は低マグネシウム血症は、ISTURISA 投与開始前に補正し、ISTURISA 投与中も定期的にモニタリングすること。必要に応じて電解質異常の補正を行うこと。QTc 間隔が 480 ms を超えた場合は、ISTURISA の休薬を検討すること。

QT 延長のリスク因子（先天性 QT 延長症候群、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、補正されていない電解質異常、QT 間隔を延長することが知られている併用薬など）がある患者への使用は慎重に行い、頻回の心電図モニタリングを検討する。

5.3 副腎ホルモン前駆体及びアンドロゲンレベルの上昇

ISTURISA はコルチゾール生合成を阻害し、コルチゾール及びアルドステロンの前駆体（11-デオキシコルチゾール及び 11-デオキシコルチコステロン）並びにアンドロゲンの血中レベルを上昇させる可能性がある。

11-デオキシコルチコステロンが増加した場合、ミネラルコルチコイド受容体が活性化され、低カリウム血症、浮腫、高血圧が引き起こされる可能性がある [副作用 (6 項) 参照]。ISTURISA 投与開始前に低カリウム血症が認められる場合には補正する必要がある。ISTURISA 投与中の患者では、低カリウム血症、高血圧の悪化、浮腫のモニタリングを行うこと。ISTURISA により低カリウム血症が生じた場合は、重症度に応じて静脈内投与又は経口投与によるカリウム補充を行い治療する必要がある。カリウムを補充したにもかかわらず低カリウム血症が持続する場合は、ミネラルコルチコイド拮抗薬の追加投与を検討する。ISTURISA の減量又は中止が必要な場合がある。

アンドロゲンが蓄積した結果、男性型多毛症、多毛症、ざ瘡が発現する場合がある（女性の場合）。アンドロゲン過剰により生じる症状を患者に説明し、症状が現れた場合は医療機関／医療従事者に連絡するよう指導すること。

6 副作用

臨床的に重大な副作用として本添付文書内の別の項に記載した副作用には、以下のものがある。

- 低コルチゾール血症 [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]
- QT 延長 [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- 副腎ホルモン前駆体及びアンドロゲンレベルの上昇 [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]

6.1 臨床試験における使用経験

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得られた副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することは不可能であり、実臨床における発現率を反映していない可能性がある。

本剤の臨床試験で合計 137 名のクッシング病患者に ISTURISA を投与した [臨床成績 (14 項) 参照]。48 週間のコア期間に 10%超に発現した副作用を Table 1 に示す。

Table 1 : クッシング病患者を対象とした 48 週間の試験で 10%超に発現した副作用

副作用	(N = 137) %
副腎機能不全 ^a	43.1
疲労 ^b	38.7
悪心	37.2
頭痛 ^c	30.7
浮腫 ^d	21.2
上咽頭炎	19.7
嘔吐	19

副作用	(N = 137) %
関節痛	17.5
背部痛	15.3
発疹 ^e	15.3
下痢	14.6
血中コルチコトロピン増加	13.9
浮動性めまい ^f	13.9
腹痛 ^g	13.1
低カリウム血症 ^h	12.4
筋肉痛	12.4
食欲減退	11.7
ホルモン値異常	11.7
低血圧 ⁱ	11.7
尿路感染	11.7
血中テストステロン増加	10.9
発熱	10.9
貧血	10.2
咳嗽	10.2
高血圧	10.2
インフルエンザ	10.2
^a 「副腎機能不全」には、グルココルチコイド欠乏症、急性副腎皮質機能不全、ステロイド離脱症候群、尿中遊離コルチゾール減少、コルチゾール減少を含む。この副作用発現例の1/3に、副腎機能不全を反映するコルチゾール低値が認められた。発現例の大半では正常なコルチゾール値であり、コルチゾール離脱症候群であることが示唆された。 ^b 「疲労」には嗜眠、無力症を含む。 ^c 「頭痛」には頭部不快感を含む。 ^d 「浮腫」には末梢性浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫を含む。 ^e 「発疹」には紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹を含む。 ^f 「浮動性めまい」には体位性めまいを含む。 ^g 「腹痛」には上腹部痛、腹部不快感を含む。 ^h 「低カリウム血症」には血中カリウム減少を含む。 ⁱ 「低血圧」には起立性低血圧、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下を含む。	

上記以外の注目すべき副作用(10%未満に発現したもの)は、男性型多毛症(9.5%)、ざ瘡(8.8%)、消化不良(8%)、不眠症(8%)、不安(7.3%)、うつ病(7.3%)、胃腸炎(7.3%)、倦怠感(6.6%)、頻脈(6.6%)、脱毛症(5.8%)、トランスアミナーゼ上昇(4.4%)、心電図QT延長(3.6%)、失神(1.5%)であった。

副作用（一部抜粋）の詳細

胃腸障害

胃腸障害として、主に悪心、嘔吐、下痢、腹痛が被験者の69%に報告された。多くの例で、発現期間は短く(1～2日間)、重症度は軽度～中等度であった。

低コルチゾール血症

低コルチゾール血症は、12 週時までは 31%に、12～26 週時には 18%に報告された。発現例の大半は ISTURISA の減量及び／又は短期間の低用量グルココルチコイド療法の追加により管理可能であった。

下垂体腫瘍体積の変化

48 週時、副腎皮質刺激ホルモン産生下垂体腺腫体積がベースラインから 20%を超えて増加した被験者は 137 例中 21 例（15%）であり、腫瘍体積のベースラインから 20%を超えて減少した被験者は 137 例中 24 例（18%）であった。腫瘍体積の増加が原因で 8 例が中止した。腫瘍体積の増加と副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の増加との相関関係は認められなかった。臨床試験で、腫瘍体積の増加時期に特定のパターンはみられず、ISTURISA の投与全体及び最終投与との関連性は認められなかった。

QTc 間隔延長

QT 延長の副作用及び臨床的に問題となる心電図所見が報告されている。5 例（4%）で QT 延長の副作用、3 例（2%）でベースラインから 60 ms を超える QTcF 延長、18 例（13%）で新たな 450 ms を超える QTcF が認められた [臨床薬理 (12.2 項) 参照]。

副腎ホルモン前駆体の蓄積

ISTURISA による CYP11B1 阻害は、副腎ステロイド前駆体の蓄積及びテストステロン増加につながる [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]。副腎ホルモン前駆体蓄積との関連が考えられる副作用の発現率は 42%であった。高血圧及び低カリウム血症がよくみられた副腎ホルモン前駆体関連の副作用であり、それぞれ被験者の 14%及び 17%で認められた。浮腫は被験者の 7%、血圧上昇は 15%で報告された。すべての低カリウム血症発現例で、カリウム補充及び／又はミネラルコルチコイド拮抗薬（スピロノラクトンなど）投与により改善がみられた。低カリウム血症が原因で試験を中止した被験者は 1 例であった。男性被験者では、テストステロンレベルの増加が一般にみられたが基準値範囲内であり、全例で症状を認めず、最終データでも基準値上限（ULN）を超える値はなかった。女性被験者では、ベースライン後の平均テストステロン値に ULN を超える上昇がみられたが、投与を中断すると低下した。一部の被験者で、テストステロン増加による軽度～中等度の男性型多毛症又はざ瘡が認められた（それぞれ、12%及び 11%）。

その他の異常臨床検査所見

好中球絶対数減少

48 週間の試験での 137 例のうち、好中球絶対数が 1 回以上基準値下限（LLN）を下回った被験者は 18 例で、2 例で副作用として好中球減少症が報告された。好中球絶対数減少が認められた被験者での感染及び／又は発熱の併発の報告はなかった。

肝機能検査値上昇

ISTURISA が投与された被験者での肝酵素値上昇はまれで、通常は軽度で自然に又は用量調節後に回復に向かった。肝パラメータの異常のほとんどは用量漸増中に生じており、肝臓の生化学検査値異常により ISTURISA を中止した例はなかった。48 週間の試験中に ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST が認められた被験者は 5 例（4%）であった。

7 薬物相互作用

7.1 ISTURISA に対する他剤の影響

他剤が ISTURISA に及ぼす影響を Table 2 に示す。

Table 2 : 他剤が ISTURISA に及ぼす影響

CYP3A4 阻害剤	
臨床的影響：	ISTURISA と強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシンなど）の併用により、オシロドロスタット濃度が上昇し、ISTURISA 関連副作用が増加するおそれがある [臨床薬理 (12.3 項)]。
措置方法：	強い CYP3A4 阻害剤との併用時には ISTURISA の用量を 1/2 に減量する。
CYP3A4 及び CYP2B6 誘導剤	
臨床的影響：	ISTURISA と強い CYP3A4 及び／又は CYP2B6 誘導剤（カルバマゼピン、リファンピン、フェノバルビタールなど）の併用により、オシロドロスタット濃度が低下し、ISTURISA の有効性が低下する可能性がある [臨床薬理 (12.3 項)]。 ISTURISA 投与中に強い CYP3A4 及び／又は CYP2B6 誘導剤の投与を中止した場合、オシロドロスタット濃度が上昇し、ISTURISA 関連副作用が増加するおそれがある [臨床薬理 (12.3 項)]。
措置方法：	ISTURISA と強い CYP3A4 又は CYP2B6 誘導剤の併用中は、コルチゾール濃度及び患者の徴候・症状のモニタリングを行うこと。ISTURISA の増量が必要なことがある。 ISTURISA 投与中に強い CYP3A4 又は CYP2B6 誘導剤の投与を中止した場合は、コルチゾール濃度及び患者の徴候・症状のモニタリングを行うこと。ISTURISA の減量が必要なことがある。

7.2 他剤に対する ISTURISA の影響

ISTURISA は、テオフィリン、チザニジン、S-mephenytoin のような治療域が狭い CYP1A2 基質又は CYP2C19 基質と併用する場合、注意して使用する必要がある [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

8 特別な集団における使用

8.1 妊娠

リスク概要

薬剤によるリスク（重大な先天性欠損、流産、母体又は胎児への悪影響）の評価に利用できるような妊婦でのオシロドロスタットの使用に関するデータはない。妊娠中に活動性のクッシング症候群を有する場合、母体及び胎児にリスクがある [臨床的考察参照]。

妊娠ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で器官形成期にオシロドロスタットを投与したとき、胚・胎児発生の影響は、母体曝露量が最高臨床用量（1 回 30 mg 1 日 2 回投与）のそれぞれ

れ7倍及び0.5倍（AUC基準）となる用量では認められなかった。ウサギでは、母動物毒性が発現する曝露量（最高臨床用量の7倍）のときに、生存胎児の減少が認められた。出生前及び出生後の発生に関する試験で妊娠ラットに最高臨床用量（1回30mg 1日2回投与）の8倍の用量でオシロドロスタットを器官形成期から授乳期まで投与したとき、胚・胎児発生に影響は認められなかった〔データ参照〕。

適応集団における重大な先天性異常及び流産のリスクは不明である。米国の一般集団で推定された臨床的に確認された妊娠における重大な先天性異常及び流産のリスクは、それぞれ2%～4%及び15%～20%である。

臨床的考察

疾患関連の母体及び／又は胚・胎児へのリスク

妊娠中に活動性のクッシング症候群を有する場合、母体及び胎児の罹病及び死亡（妊娠糖尿病、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、母体死亡、流産、胎児喪失、早産）リスクの上昇が認められている。

データ

動物データ

オシロドロスタットをWistar Han系ラットに妊娠第6日から第17日まで0.5, 5, 50 mg/kgの用量で投与したとき、5 mg/kg〔最高臨床用量（1回30mg 1日2回投与）の8倍の曝露量（AUC基準）〕以下では胚・胎児発生に異常は認められなかった。50 mg/kg〔最高臨床用量の118倍（AUC基準）〕では、母動物毒性、胚・胎児死亡の増加、胎児体重の減少、催奇形性が認められた。

オシロドロスタットをNew Zealand系ウサギに妊娠第7日から第20日まで3, 10, 30 mg/kgの用量で投与したとき、3 mg/kg〔最高臨床用量（1回30mg 1日2回投与）の0.5倍の曝露量（AUC基準）〕では胚・胎児発生に異常は認められなかった。10 mg/kg〔最高臨床用量の7倍（AUC基準）〕以上の用量では、母動物毒性、胚吸収の増加、生存胎児の低下が認められた。

オシロドロスタットをWistar Han系ラットに妊娠第6日から授乳第20日まで1, 5, 20 mg/kgの用量で投与したとき、5 mg/kg〔最高臨床用量（1回30mg 1日2回投与）の約8倍の曝露量（AUC基準）〕以下では行動、発達、繁殖パラメータに異常は認められなかった。20 mg/kg〔最高臨床用量の43倍（AUC基準）〕では、母動物ラットに分娩遅延、分娩異常、胎児の生存率の低下が認められた。

8.2 授乳

リスク概要

ヒト又は動物の乳汁中へのオシロドロスタットの移行、授乳された乳児に及ぼす影響、母乳産生に対する影響に関して利用できるデータはない。授乳された乳児に重篤な副作用（副腎機能不全など）が生じる可能性があることから、ISTURISA投与中及び最終投与後1週間の授乳は推奨されないことを患者に説明すること。

8.4 小児への使用

小児患者における ISTURISA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への使用

ISTURISA を用いた臨床試験の 167 例の被験者のうち、10 例（6%）が 65 歳以上であった。75 歳超の被験者はいなかった。65 歳を超える被験者での ISTURISA 使用に関して利用できるデータに基づくと、用量調節は不要である [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

8.6 腎機能障害

腎機能障害患者に対する ISTURISA の用量調節は不要である [用法及び用量 (2.4 項), 臨床薬理 (12.3 項) 参照]。中等度から重度の腎機能障害患者では、尿中遊離コルチゾールの尿中排泄が減少するため、尿中遊離コルチゾール値は慎重に解釈すべきである。

8.7 肝機能障害

軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) の肝機能障害患者では用量調節は不要であるが、中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害患者及び重度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害患者では、用量調節を要する [用法及び用量 (2.3 項), 臨床薬理 (12.3 項) 参照]。用量漸増中は、肝機能障害を有するすべての患者で、より頻回の副腎機能のモニタリングが必要となることがある。

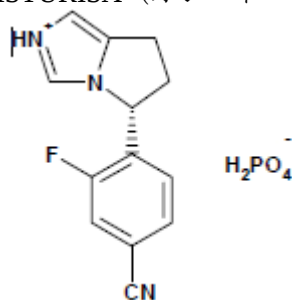
10 過量投与

過量投与により、重度の低コルチゾール血症に陥ることがある。低コルチゾール血症を示唆する徴候・症状としては、悪心、嘔吐、疲労、低血圧、腹痛、食欲不振、めまい／浮動性めまい、失神がある。

過量投与が疑われる場合は、ISTURISA 投与を休業し、コルチゾール値を測定し、必要に応じてコルチコステロイド補充を開始する。患者の状態が安定するまで、QT 間隔、血圧、血糖、体液、電解質のモニタリングを含む綿密な経過観察を必要に応じて行うこと。

11 組成・性状

ISTURISA (オシロドロスタット) はコルチゾール合成阻害剤である。



オシロドロスタットの化学名は 4-[(5R)-6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl]-3-fluorobenzonitrile dihydrogen phosphate である。

オシロドロスタットリン酸塩（無水物）の分子式は $(C_{13}H_{11}FN_3)(H_2PO_4)$ であり、分子量は 325.24 g/mol である。

経口投与用の ISTURISA 錠はオシロドロスタット含量 1 mg, 5 mg, 10 mg の製剤があり、それぞれオシロドロスタットリン酸塩として 1.4 mg, 7.2 mg, 14.3 mg, 及び添加剤として軽質無水ケイ素, クロスカルメロースナトリウム, D-マンニトール, 結晶セルロース, ステアリン酸マグネシウムを含有している。フィルムコーティングの構成成分はヒプロメロース, 酸化チタン, 黄色三二酸化鉄, 三二酸化鉄（1 mg 及び 10 mg のみ）, 黒酸化鉄（10 mg のみ）, ポリエチレングリコール, タルクである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

オシロドロスタットはコルチゾール合成阻害剤である。副腎でのコルチゾール生合成の最終段階を触媒する 11 β -水酸化酵素（CYP11B1）を阻害する。ヒト CYP11B1, アドレノドキシン, アドレノドキシン還元酵素を過剰発現させたチャイニーズハムスター肺細胞株 V79-4 で、オシロドロスタットは、ヒト CYP11B1 の酵素活性を用量依存的に阻害し、IC₅₀ 値は 2.5 ± 0.1 nM（n = 4）であった。

12.2 薬力学

クッシング病患者で、11-デオキシコルチゾール, コルチゾール前駆体, ACTH レベルに用量依存的な上昇が認められた。

心臓電気生理学的検査

Thorough QT 試験で健康な成人男女 86 名にオシロドロスタットを投与したとき、QTcF 間隔平均増加量（プラセボ補正後）の最大値は、10 mg 投与のとき 1.73 ms [90%信頼区間（CI）：0.15, 3.31] , 150 mg 投与のとき 25.38 ms（90% CI：23.53, 27.22）であった（最高推奨用量の 2.5 倍まで投与） [警告及び使用上の注意（5.2 項）参照]。

臨床使用時の最高推奨用量（1 回 30 mg 1 日 2 回）で投与したときのベースラインからの QTcF 平均変化量（プラセボ補正後）の予測値は、thorough QT 試験及び母集団 PK 解析からのデータに基づき 5.3 ms と推定された（90% CI：4.2, 6.5） [警告及び使用上の注意（5.2 項）参照]。

12.3 薬物動態

吸収

オシロドロスタットは最高濃度到達時間（T_{max}）約 1 時間で吸収される。1～30 mg の治療用量範囲で、曝露量（AUC_{inf} 及び C_{max}）は用量比をわずかに上回って増加する。

食事の影響

健康成人（20 例）に ISTURISA フィルムコーティング錠を用いて高脂肪食摂取時に 30 mg を単回経口投与したとき、AUC 及び C_{max} はそれぞれ 11% 及び 21% 減少した。T_{max} 中央値は、1～2.5 時

間遅延した。これらの変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられることから、ISTURISA は食事の有無に関わらず投与することができる。

分布

オシロドロスタットの見かけの分布容積は中央値として約 100 L であった。蛋白結合率は低く (36.4%) , 血漿に対する血液中の濃度比は 0.85 であった。

排泄

オシロドロスタットの消失半減期は約 4 時間である。

吸収, 分布, 代謝, 及び排泄試験で, オシロドロスタットの放射能の大部分は尿中に排泄され (平均値: 投与量の 90.6%) , 糞中への排泄はわずか (投与量の 1.58%) であった。尿中に排泄された未変化体の割合は低く (投与量の 5.2%) , ヒトにおける主要な消失経路は代謝であることが示唆された。

代謝

オシロドロスタットの代謝には複数の CYP 酵素 (CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6) 及び UDP-グルクロン酸転移酵素が関与し, 単独で総クリアランスに対する寄与率が 25%を上回る酵素はない。代謝物はオシロドロスタットの薬理活性に寄与しないと考えられる。

特別な集団

成人において, オシロドロスタットの曝露量に年齢及び性別による有意な影響は認められなかった。

人種／民族性

アジア系患者でのバイオアベイラビリティは非アジア系に比べて約 20%高く, T_{max} 及び C_{max} は他の民族に比べて高い。しかしながら, 臨床的に意味のある差ではない。

腎機能障害患者

オシロドロスタット曝露量は腎機能障害重症度別の 3 群 [正常, 重度, 末期腎不全 (ESRD) 群] で同程度であったため, 軽度及び中等度の腎機能障害群は実施されなかった。この結果より, 腎機能障害の重症度により臨床的に意味のあるオシロドロスタットの PK への影響は認められなかった [用法及び用量 (2.4 項) , 特別な集団における使用 (8.6 項) 参照]。

肝機能障害患者

中等度及び重度肝機能障害を有する被験者でのオシロドロスタットの AUC_{inf} は, 健康被験者との比較で増加傾向が認められた (幾何平均比でそれぞれ 1.44 及び 2.66 倍)。軽度肝機能障害を有する被験者でのオシロドロスタット曝露量 (C_{max} 及び AUC) は, 健康被験者と同程度であった [用法及び用量 (2.5 項) , 特別な集団における使用 (8.7 項) 参照]。

薬物相互作用

健康成人（20 例）を対象とした試験でオシロドロスタット（50 mg）とプローブ基質のカクテルを単回併用投与したとき、オシロドロスタットは CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 に対して阻害作用を示し、カフェイン、オメプラゾール、デキストロメトर्फアン、ミダゾラムの曝露量が、それぞれ 2.5 倍、1.9 倍、1.5 倍、1.5 倍に増加した [薬物相互作用 (7.1 項, 7.2 項) 参照]。

健康女性にオシロドロスタット（30 mg 1 日 2 回 12 日間）を併用投与したとき、経口避妊薬（エストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg）の曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

13 非臨床安全性

13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖発生毒性

がん原生試験

Wistar Han 系ラット及び CD1 マウスを用いてがん原性試験を実施した。肝細胞腺腫及び肝細胞癌が、雄ラットでは 10 mg/kg 以上の用量、雌ラットでは 30 mg/kg の用量 [それぞれ、最高臨床用量（1 回 30 mg 1 日 2 回）の 18 倍及び 65 倍（AUC 基準）] で投与したときに認められた。また、甲状腺濾胞性腺腫／甲状腺癌が、雄ラットで 30 mg/kg の用量で認められた。肝細胞腺腫及び肝細胞癌が、雄マウスでは 10 mg/kg 以上の用量 [最高臨床用量の 6 倍（AUC 基準）] で認められたが、雌ラットでは 30 mg/kg [最高臨床用量の 31 倍（AUC 基準）] 以下の用量では認められなかった。これらの所見はげっ歯類に限られたものである可能性が高く、ヒトには該当しないと判断された。複数の遺伝子解析結果から、肝臓における構成的アンドロスタン受容体の活性化がげっ歯類での腫瘍発生機序として可能性が高いこと、ヒトにおける臨床用量でのオシロドロスタット投与のリスクは重大でないことを裏付けるデータが得られている。

遺伝毒性試験

細菌を用いた *in vitro* 試験並びに哺乳類細胞を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験（代謝活性化系の存在下及び非存在下）による遺伝毒性の評価から、ヒトではオシロドロスタットによる遺伝毒性リスクはないことが示唆されている。

生殖発生毒性試験

Wistar Han 系ラットを用いた生殖能／受胎能及び初期胚発生に関する試験で、50 mg/kg [最高臨床用量（1 回 30 mg 1 日 2 回）の 118 倍（AUC 基準）] を反復投与したとき、発情周期の変化並びに雌の受胎能及び生存胎児の低下が認められた。5 mg/kg（最高臨床用量の 8 倍）投与では、雌の生殖発生に影響はみられなかった。雄ラットでは、50 mg/kg [最高臨床用量の 77 倍（AUC 基準）] までの投与で、生殖発生毒性に影響がみられなかった。

14 臨床成績

48 週間の多施設共同試験で ISTURISA の安全性及び有効性を評価した。この 48 週間を「コア期」とし、コア期は以下の 4 期で構成された。

- 第 1 期：12 週間のオープンラベル用量漸増期
- 第 2 期：12 週間のオープンラベル維持療法期
- 第 3 期：8 週間の二重盲検プラセボ対照ランダム化治療中止期（主要有効性評価用のデータ収集期間）
- 第 4 期：オープンラベル投与期（14～24 週間）

本試験には、下垂体手術を受けたにもかかわらず持続又は再発したクッシング病患者、若しくは手術適応がないか手術を拒否した新規クッシング病患者を組み入れた。登録時の平均年齢は 41 歳であり、女性が 77%を占めた。白人 65%，アジア系 28%，黒人 3%，その他 4%であった。全体で 96%の患者に試験登録前のクッシング病治療歴があり、その 88%が手術を受けていた。クッシング病の持続又は再発は、3 回の 24 時間 UFC の平均値（mUFC）が基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える場合とした。ベースラインの mUFC（SD）は 1006 nmol/24 hr（1589）であり、ULN の約 7 倍に相当する値であった。ベースラインの mUFC の中央値は 476 nmol/24 hr であり ULN の約 3.5 倍に相当する値であった。

第 1 期（1～12 週時）

137 例で ISTURISA 経口投与を 1 回 2 mg 1 日 2 回の用量で開始し、mUFC 値が基準値範囲に達するまで最高用量 1 回 30 mg 1 日 2 回を上限として 2 週に 1 回以下の頻度で漸増してよいこととした。mUFC 値に基づき被験者ごとに用量調節を行った。mUFC 値が ULN 超の場合は増量、mUFC 値が LLN 未満、又は被験者に低コルチゾール血症の症状がありかつ mUFC 値が基準値範囲内の下限側の場合は減量とした。

第 2 期（13～24 週時）

130 例が第 2 期に移行した。第 1 期に mUFC 値が基準値範囲に到達した被験者では、第 2 期中は第 1 期での用量を継続することとした。さらに増量を要さず、忍容性が良好で、24 週時（第 2 期終了時）に mUFC 値が ULN 以下であった被験者を奏効例とし、ランダム化治療中止期（第 3 期）への移行に適格とした。第 2 期中に mUFC 値が上昇した被験者では、忍容性に問題がなければ最高用量 1 回 30 mg 1 日 2 回を上限としてさらに増量してよいこととした。この場合は非奏効例とみなして第 3 期に組み入れなかったが、12 週時に基準値範囲内の mUFC 値に到達しなかった被験者とともにオープンラベルでの投与を継続し、長期安全性及び治療効果について追跡調査を行った。

第 3 期（26～34 週時）

26 週時に 71 例が奏効例と判断され、8 週間、「ISTURISA 投与継続群（36 例）」又は「プラセボへの切替え群（35 例）」に 1:1 の比でランダム化された。「24 週時の用量（5 mg を 1 日 2 回以

下／5 mg 超を 1 日 2 回）」及び「下垂体放射線照射治療歴（あり／なし）」を層別因子としてランダム化した。

mUFC 値が基準値範囲内の場合は、割り付けられた投与群／用量を第 3 期の全期間を通して継続することとした。安全性又は忍容性に問題がある場合は盲検下で減量又は休薬することが認められた。第 3 期中の増量は不可とした。mUFC 値に ULN の 1.5 倍を超える上昇が認められた被験者又は増量を要した被験者は非奏効例とし、第 3 期を中止した。ただし、第 4 期においてオープンラベルでの投与を受けられることとした。

第 4 期（26 又は 34～48 週時）

第 4 期には、26 週時にランダム化に不適格であった被験者（47 例）、第 3 期中に非奏効例と判断された被験者（29 例）、第 3 期に奏効例と判断された被験者（41 例）が含まれた。これらの被験者には 48 週時まで ISTURISA のオープンラベル投与が継続され、その時点で治験責任医師に ISTURISA により臨床的ベネフィットが引き続き得られていると判断された場合は継続期への移行が任意で行われた。

有効性評価

試験の主要有効性評価は、ISTURISA 投与継続群とプラセボ切替え群間で 8 週間のランダム化治療中止期（第 3 期）終了時の完全奏効率を比較することであった。主要評価では、第 3 期終了時（34 週時）の mUFC（中央検査機関の評価）が ULN 以下で、ランダムに割り付けられた投与群／試験を中止せず、26 週時の用量から増量もしていない被験者を、完全奏効例とした。

主要な副次評価項目は、第 2 期終了時（24 週時）の完全奏効率を評価することであった。本評価では、24 週時の mUFC 値が ULN 以下で、第 1 期終了時（12 週時）に決定された用量レベルから増量を要しなかった被験者を、完全奏効例とした。本評価では、24 週時の mUFC 評価が欠測の被験者は非奏効例とした。

結果

第 3 期終了時の主要評価における完全奏効率は、ISTURISA 群及びプラセボ群でそれぞれ 86% 及び 29%であった（Table 3）。ISTURISA 群とプラセボ群間の完全奏効率の差は 57%（両側 95% CI：38, 76）であった。層別の 95% CI は、一部の層の例数が少ないため報告されなかった。

Table 3：第 3 期（8 週間のランダム化治療中止期）終了時に mUFC 値が正常であったクッシング病患者の割合

主要評価項目	ISTURISA (36 例) n (%)	プラセボ (34 例) n (%)	完全奏効率 (%) の差
8 週間のランダム化治療中止期 終了時（34 週時）の完全奏効率 (95% CI)	31 例 (86%) (71, 95)	10 例 (29%) (15, 47)	オシドロスタット vs プラ セボ 57 (38, 76) 両側 p 値 < 0.001
略号：CI = 信頼区間			

主要な副次評価項目である ISTURISA を 24 週間投与した時点での完全奏効率は、72 例/137 例 (52.6%, 95%両側 CI : 43.9, 61.1) であった。95% CI の下限は、事前に統計学的有意性の閾値であり臨床的にベネフィットがあるとみなせる下限値として規定した 30%を超える値であった。

48 週時には、137 例中 91 例 (66%) で mUFC レベルが正常であった。

48 週時に、血圧、血糖関連の各パラメータ、体重、胴囲にベースラインからの低下がさまざまな程度で認められた。ただし、試験中に高血圧治療薬及び糖尿病治療薬の使用開始を許容したことや、既に使用している場合の増量を許容したこと、対照群を設けなかったことから、ISTURISA による作用と、高血圧治療薬／糖尿病治療薬の変更による作用のどちらによるものかを個別に明らかにすることはできなかった。

16 供給形態／保管及び取扱い

供給形態

ISTURISA (オシロドロスタット) 錠は以下の製剤で供給される。

含量	性状	包装形態	NDC No.
1 mg	片面に「Y1」、反対の面に「NVR」と刻印された、薄い黄色の、割線のない、円形両凸の錠剤	1 箱にブリスター包装 3 枚入。1 枚 20 錠入。	55292-320-60
5 mg	片面に「Y2」、反対の面に「NVR」と刻印された、黄色の、割線のない、円形両凸の錠剤		55292-321-60
10 mg	片面に「Y3」、反対の面に「NVR」と刻印された、薄い橙褐色の、割線のない、円形両凸の錠剤		55292-322-60

保管及び取扱い

68°F～77°F (20°C～25°C) の室温下で保管すること。許容範囲は 15°C～30°C (59°F～86°F) とする。湿気を避けて保管すること。

17 患者への説明・指導事項

FDA による承認済みの患者用添付文書 [Patient Information (患者用説明書)] を読むよう患者に指導すること。

モニタリング

臨床検査値をモニタリングすること及びスケジュールどおりに受診することの重要性について、患者に説明すること [用法及び用量 (2.2 項, 2.3 項) 参照]。

低コルチゾール血症

ISTURISA により低コルチゾール血症に関連した症状が生じ得ることを患者に説明すること。低コルチゾール血症に関係する症状があらわれた場合は担当の医療機関／医療従事者に報告するよう患者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]。

QT 延長

QT 延長の徴候・症状について患者に説明すること。QT 延長の徴候・症状があらわれた場合は担当の医療機関／医療従事者に直ちに連絡するよう患者に指導すること。

投与開始前の心電図検査及び開始後の定期的な心電図検査の実施について、患者に説明すること。心疾患や QT 延長のリスク因子を有する患者には、適宜心疾患治療薬の調節や電解質異常の補正が必要な場合があることを説明すること [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]。

副腎ホルモン前駆体／アンドロゲン

副腎ホルモン前駆体が増加することが考えられ、カリウムレベルの低下、高血圧の悪化、浮腫が引き起こされる可能性があることを患者に説明すること。このような症状があらわれた場合は担当の医療機関／医療従事者に報告するよう患者に指導すること。

アンドロゲンが増加することが考えられ、男性型多毛症、多毛症、ざ瘡が引き起こされる可能性がある（女性の場合）ことを患者に説明すること。このような症状があらわれた場合は担当の医療機関／医療従事者に報告するよう患者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]。

授乳

女性患者には、ISTURISA 投与中及び投与後 1 週間以上にわたって授乳しないように指導すること [特別な集団における使用 (8.2 項) 参照]。

販売元：

Recordati Rare Disease, Inc.

Lebanon, NJ USA 08833

© Recordati

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

クッシング症候群又はクッシング症に対する効能・効果を有するメトピロンカプセル 250 mg , オペプリム, デソパン錠 60 mg, シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg の薬剤情報を下記に示す。

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

販売名	イスツリサ錠 1 mg, 5 mg	[メトピロンカプセル 250 mg]	[オペプリム]	[デソパン錠 60 mg]	[シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg]
一般的名称	オシロドロスタットリン酸塩	メチラボン	ミトタン	トリロスタン	パシレオチドパモ酸塩
会社名	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社	セオリアファーマ株式会社	株式会社ヤクルト本社	持田製薬株式会社	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
効能又は効果	クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）	下垂体 ACTH 分泌予備能の測定 クッシング症候群	副腎癌 手術適応とならないクッシング症候群	下記疾患におけるアルドステロン及びコルチゾール分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善 - 特発性アルドステロン症 - 手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群	1. 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合） 2. クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

販売名	イスツリサ錠 1 mg, 5 mg	[メトピロンカプセル 250 mg]	[オペプリム]	[デソパン錠 60 mg]	[シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg]
(参考)					
	シグ ニフ オー LAR 筋注 用キ ット ： 10 m g	シグ ニフ オー LAR 筋注 用キ ット ： 20 m g	シグ ニフ オー LAR 筋注 用キ ット ： 30 m g	シグ ニフ オー LAR 筋注 用キ ット ： 40 m g	シグ ニフ オー LAR 筋注 用キ ット ： 60 m g
1. 先端巨大症・下垂体性巨人症	—	○	—	○	○
2. クッシング病	○	○	○	○	—
○：効能あり，—：効能なし					
添付文書 改訂日	-	2015 年 5 月改訂（第 7 版）	2019 年 6 月改訂（第 16 版）	2015 年 11 月改訂（第 6 版）	2020 年 6 月改訂（第 2 版）

処方箋医薬品^注

下垂体ACTH分泌機能検査用薬 副腎皮質ホルモン合成阻害剤

メトピロン[®]カプセル250mg

METOPIRON[®] CAPSULES 250mg

メチラポンカプセル

貯 法：防湿、室温保存

使用期限：外箱等に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMX00702000
薬価収載	2007年6月
販売開始	1965年9月
再評価結果	1983年4月
効能追加	2011年11月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 副腎皮質機能不全の患者〔急性副腎不全をきたすことがある。〕

【組成・性状】

販 売 名	メトピロンカプセル250mg		
成分・含量	1カプセル中メチラポン（日局）250mg		
添 加 物	グリセリン、マクロゴール4000、マクロゴール400 カプセル本体：ゼラチン、パラオキシ安息香酸エチル、パラ オキシ安息香酸プロピル、グリセリン、酸化チタン、香料、 エチルパニリン含有		
剤 形	微帯黄白色～淡黄色の軟カプセル剤		
外 形			
	長径18.3mm	短径7.6mm	質量770mg
識別コード	CG 501		

【効能・効果】

下垂体ACTH分泌予備能の測定

クッシング症候群

【用法・用量】

下垂体ACTH分泌予備能の測定

通常、成人には、メチラポンとして1回500～750mgを1日6回4時間毎に経口投与する。

小児には、1回15mg/kgに相当する量を1日6回4時間毎に経口投与するが、1回の最小量は、メチラポンとして250mgが望ましい。

クッシング症候群

通常、成人及び小児には、メチラポンとして1回250mg～1gを1日1～4回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 「下垂体ACTH分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合

- (1) メトピロン・テストを行う前に全ての副腎皮質ステロイド療法を中止すること。
- (2) 尿中ステロイドの測定に影響を与える薬剤があるので、メトピロン・テスト実施期間中は、他の薬剤は投与しないことが望ましい。特に、本テストに影響の可能性がある薬剤として次のものが報告されている。

フェニトイン、蛋白同化ステロイド、エストロゲン、クロルプロマジン、バルビツール酸誘導体、アミトリプチリン、抗甲状腺ホルモン剤、アルプラゾラム、シプロヘプタジン

【試験法】

第1日目：対照期-24時間尿を集め、17-ヒドロキシコルチコステロイド（17-OHCS）あるいは、17-ケトジェニックスステロイド（17-KGS）を測定する。

第2日目：ACTH負荷試験（副腎皮質機能検査）を実施する。

第3日目及び第4日目：休薬する。

第5日目：本剤を投与する。

第6日目：本剤投与後の期間-24時間尿のステロイドを測定する。
本剤投与に対する最大の反応は、この日にみられる。

（反応の判定）

ACTH及び本剤投与に対する反応の判定は、対照期にみられるステロイド分泌と比較して、これらの薬剤に反応して生じる尿中の17-OHCSあるいは、17-KGSの増加に基づいて行われる。

本剤の反応は、内分泌性ACTHに対する副腎の反応性に基づいているので、メトピロン・テストを行う前に投与したACTHに対して副腎の反応が弱ければ、下垂体の予備能を検査するメトピロン・テストを行っても無意味である。

本剤に対する反応は徐々に起こるので、尿中に排泄されるステロイドが最高値に達するのは、通常本剤の投与が終了後になる。即ち、24時間にわたって、経口的に本剤を投与すると、ステロイド排泄が頂点に達するのは、本剤投与終了に引続く24時間の採尿期間中である。

- (1) 正常反応：下垂体機能が正常な場合には、本剤投与によって、17-OHCS排泄が2～4倍に、又は17-KGS排泄が2倍に増加する。
- (2) 正常以下の反応：ACTHに正常に反応する患者で、本剤に対する反応が正常以下の場合には、下垂体機能の低下を意味する。
- (3) 過剰反応：本剤投与後の17-OHCS又は17-KGSの正常範囲以上の過剰排泄は、副腎過形成を伴うクッシング症候群を考えさせる。この場合には、安静時に尿中のステロイドの排泄が増加しており、ほとんど常に、ACTHや本剤に対して過剰の反応を示す。

2. 「クッシング症候群」に本剤を使用する場合

血中・尿中コルチゾール値あるいは臨床症状に応じて用量調節を行うこと。

【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）

リウマチ性疾患のある患者

〔症状の急性化をきたすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により急性副腎不全が起こるおそれがある。このような場合には、副腎皮質ステロイド補充を行うこと。
- (2) めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (3) 「下垂体ACTH分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合
副腎皮質機能が著しく低下している場合には、急性副腎不全を起こすおそれがあり、また、メトピロン・テストを行っても意味がない。
- (4) 「クッシング症候群」に本剤を投与する場合
 - 1) 原疾患に対する治療として手術等の根治療法を第一に考慮すること。
 - 2) 異所性クッシング症候群の患者では、ニューモシスティス肺炎等の日和見感染が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
 - 3) 血中コルチコステロイド等の濃度をモニターすることが望ましい。

3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセトアミノフェン	アセトアミノフェンの酸化代謝物（N-アセチルパラベンゾキノニン）による肝毒性が増強するおそれがある。	本剤がアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を阻害すると報告がある。

4. 副作用

下垂体ACTH分泌予備能の測定

本剤を下垂体ACTH分泌予備能の測定に使用した臨床試験の国内論文より副作用の調査を行ったところ、主な副

作用は腹部不快感5.0% (19/379)、めまい4.5% (17/379)、悪心4.4% (12/271)、嘔吐1.3% (5/379)、頭痛1.3% (5/379)であった。
(下垂体ACTH分泌予備能の測定に関する再評価時のデータより) クッシング症候群
クッシング症候群への投与に関しては、副作用の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

- 1) ショック (0.1%～5%未満)：血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショックがあらわれることがあるので、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。
- 2) 副腎皮質機能不全 (頻度不明)：副腎皮質機能不全があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制 (頻度不明)^{注1)}：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1%～5%未満
過 敏 症 ^{注2)}	発疹	—	—
循 環 器	高血圧	—	低血圧
精神神経系	鎮静	—	めまい、頭痛、眠気
消 化 器	腹痛	腹部不快感	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢
内 分 泌	男性型多毛症	—	—
そ の 他	脱毛症	—	—

注1) クッシング症候群の効能・効果追加承認時までに外国で認められた副作用。

注2) このような場合には投与を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤による検査又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。また、本剤は胎児胎盤系におけるステロイドの生合成を阻害する可能性がある。]
- (2) 授乳中の女性に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

6. 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候、症状：主な臨床像は消化器系症状と急性副腎不全の徴候である。

臨床検査所見：低ナトリウム血症、低クロール血症、高カリウム血症

インスリン又は経口糖尿病用剤で治療中の患者は、本剤による急性中毒の徴候と症状が増悪又は変容することがある。

処置：特異的な解毒剤はない。薬剤の排泄と吸収阻害のための一般的方法に加えて、大量のヒドロコルチゾンを生食塩液及びブドウ糖注射液とともに直ちに投与する。血圧、体液及び電解質バランスを数日間モニターする。

8. その他の注意

- (1) 肝硬変の患者では本剤に対する反応が遅延することがある。
- (2) 甲状腺機能低下症の患者では尿中ステロイド値の上昇がみられないことがある。
- (3) 「下垂体ACTH分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合妊婦では正常以下の反応を呈することがある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

ヒトに750mgをミルクとともに経口投与した時の血中濃度は1時間後に平均3.7μg/mLとピークに達し、4時間後には平均0.5μg/mLに低下

する。また、ヒトに600mgを徐々に静注投与した時の血中半減期は20～26分であり、血中からの消失速度は非常に速い。(外国人のデータ)

2. 代謝²⁾

尿中に検出される代謝物は、主として遊離型メチラポンと還元型メチラポンのグロクロン酸抱合体である。(外国人のデータ)

3. 排泄²⁾

主として尿中に排泄され、ヒトに750mgを4時間ごと計4.5gを経口投与した時の投与後3日間までの尿中回収量は平均1.97±0.13gである。(外国人のデータ)

【薬効薬理】^{3～5)}

メチラポンは、副腎皮質ステロイドの中の主要な三つ、即ちコルチゾール (ヒドロコルチゾン)、コルチコステロン及びアルドステロンの生合成の過程において、11β-水酸化酵素を特異的かつ可逆的に阻害する。

下垂体ACTH分泌予備能の測定

下垂体前葉からのACTH分泌は、血中のコルチゾールの濃度に影響されるので、メチラポン投与によって、副腎皮質からのコルチゾール分泌が減少すると、下垂体前葉機能が正常であれば、ACTH分泌の増加が起こってくる。

ACTH分泌の増加によって、副腎皮質機能が刺激されるが、メチラポンの阻害作用のために副腎皮質におけるステロイド生合成は、11-デソキシコルチゾール及び11-デソキシコルチコステロンの段階で止まる。この両者の生成は増量し、これらの物質又はその代謝産物は、血中及び尿中に出現し、代謝産物は、17-OHCS又は17-KGSとして定量的に測定される。

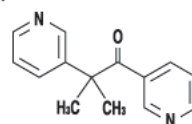
副腎皮質機能が正常で、しかも上記の11-デソキシコルチゾール、11-デソキシコルチコステロン又はその代謝産物の尿中排泄が、メチラポン投与に反応して増加しなかった場合には、下垂体前葉のACTH分泌機能不全を意味する。

クッシング症候群

クッシング症候群患者において、メチラポンはコルチゾール産生を抑制し高コルチゾール血症を改善する。この薬効は投与2時間後より認められた。なお、クッシング病患者において、本剤の効果は長期投与でも維持された。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：メチラポン (Metyrapone)

化学名：2-Methyl-1,2-di (pyridin-3-yl) propan-1-one

分子式：C₁₄H₁₄N₂O

分子量：226.27

性 状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味は苦い。メタノール、エタノール (95)、無水酢酸、クロロホルム、ジエチルエーテル又はニトロベンゼンに極めて溶けやすく、水にやや溶けにくい。0.5mol/L硫酸試液に溶ける。

【包 装】

メトピロンカプセル250mg：18カプセル (バラ)

【主 要 文 献】

- 1) Sprunt, J. G. et al. : Cambridge Univ. Press. 17, 193, 1968
- 2) Hannah, D. M. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 21 (12) 877, 1969
- 3) Liddle, G. W. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 18 (8), 906, 1958
- 4) Schteingart, D. E. : Expert Opin. Emerg. Drugs 14 (4), 661, 2009
- 5) Verhelst, J. A. et al. : Clin. Endocrinol. 35 (2), 169, 1991

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

セオリアファーマ株式会社 メディカルインフォメーション室
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号
TEL 0120-72-1136
FAX 03-3243-1137

*製造販売元

セオリアファーマ株式会社
東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

*販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

貯 法	室温保存
使用期限	外箱、ラベルに記載

副腎癌化学療法剤
副腎皮質ホルモン合成阻害剤

劇薬・処方箋医薬品*

オペプリム®

ミトタンカプセル

Opeprim®

*注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
8 7 2 4 9 9

承認番号	15800AMY00091
薬価収載	1984年3月
販売開始	1984年3月
再審査結果	1991年3月

【警 告】

ショック時や重篤な外傷を受けた時には、一時的に投与を中止すること。

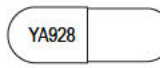
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重篤な外傷のある患者
[副腎抑制を起こすおそれがある。]
- スピロラクソン、ペントバルビタールを投与中の患者
[「相互作用」の項参照]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※【組成・性状】

販 売 名	オペプリム
1 カプセル中の成分・含量	ミトタン500mg
1 カプセル中の添 加 物	カプセル内容物： セラセフェート、ステアリン酸マグネシウム、タルク カプセル本体： ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン
色・剤形	白色・硬カプセル(0号)
外 形	
大 き さ	全長：21.8mm 長径：7.4mm 短径：7.1mm
質 量	650mg
識別コード	YA928

【効能・効果】

副腎癌

手術適応とならないクッシング症候群

【用法・用量】

通常成人1回1カプセル～2カプセル1日3回経口投与から開始し、有効量まで漸増し、以後、症状、血中・尿中ステロイド濃度、副作用等により適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
副腎皮質からの転移腫瘍以外の肝疾患のある患者
[代謝が妨げられて蓄積するおそれがある。]
- 重要な基本的注意
 - 下垂性ACTH過剰分泌によるクッシング症候群(クッシング病)の患者には、下垂体腺腫摘出及び下垂体放射線照射等の方法も考慮すること。
 - 投与量が確定するまで治療は入院中に開始すること。
 - 代謝が妨げられて蓄積することがあるので、副腎皮質からの転移腫瘍以外の肝疾患を有する患者には、注意して投与すること。
 - 長期連続大量投与により、脳の機能障害を起こすことがある。治療を長期継続する場合は、一定期間ごとに行動的及び神経学的評価を行うこと(「過量投与」の項参照)。

- 本剤の投与により副腎不全が起こることがある。このような場合は、副腎ステロイド補充を行うこと。
- 無月経の症状を呈している患者において、本剤の作用により月経が再開することがあるので、投与中及び投与終了後十分な期間避妊させること。
- 眩暈、嗜眠等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分に注意させること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)¹⁾²⁾

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スピロラクソン (アルダクトンA)	本剤の作用が阻害されるおそれがある。	機序は明確でないが、ミトタンの薬効が阻害されるとの海外報告がある。
ペントバルビタール (ラボナ)	睡眠作用が減弱するおそれがある。	機序は明確でないが、ペントバルビタールの睡眠作用を減弱するとの海外報告がある。

※※(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エブレノン エサキセロン	本剤の作用が阻害されるおそれがある。	本剤の薬効をこれらの薬剤の類薬(スピロラクソン)が阻害するとの報告がある。
トリロスタン	副腎皮質機能抑制作用が増強するおそれがある。	トリロスタンは副腎皮質ステロイドホルモン生合成阻害作用を有する。
CYP3A4で代謝を受ける薬剤 ミダゾラム	併用薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤は肝チトクロームP-450(CYP3A4)を誘導するため、CYP3A4で代謝を受ける薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある。

4. 副作用

総計482例での調査において、副作用は329例(68.26%)で、副作用発現件数796件であった。その主なものは食欲不振89件(18.46%)、嘔気51件(10.58%)、 γ -GTP上昇51件(10.58%)、血清コレステロール上昇50件(10.37%)、AST(GOT)上昇41件(8.51%)、ALT(GPT)上昇38件(7.88%)、肝機能障害31件(6.43%)等であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- 胃潰瘍、胃腸出血
胃潰瘍(0.21%)、胃腸出血(0.21%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 紅皮症
紅皮症(0.41%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 認知症、妄想
認知症(0.21%)、妄想(0.21%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 副腎不全
副腎不全(2.49%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑤ 低血糖

低血糖(0.83%)があらわれることがあるので、低血糖症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑥ 腎障害(尿細管障害)

腎障害(尿細管障害)(0.21%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑦ 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次表の副作用があらわれることがある。

種 類	副作用発現頻度		
	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消 化 器	食欲不振、嘔気	嘔吐、下痢等	口内異常感、便秘、腹痛、口渇等
皮 膚		発疹、脱毛、痒疹、色素沈着	皮膚乾燥等
中枢神経系	歩行不安定、脳波異常	嗜眠、言語障害、頭痛、眩暈	振戦、不穏、不安、健忘、神経過敏、神経症、しびれ
内 分 泌		女性型乳房	帯下増加、性器出血、ACTH高値等
肝 臓 ^{注)}	γ -GTP上昇	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇等	
代謝・栄養	総コレステロール上昇、低尿酸血症		低ナトリウム血症、低カリウム血症
血 液 ^{注)}		貧血、白血球減少	血小板増加、眼底出血
腎 臓 ^{注)}		浮腫	乏尿、血漿レニン活性上昇
循 環 器			高血圧、動悸、QT延長
そ の 他		全身倦怠感、味覚異常	耳鳴、腰痛、発熱、のぼせ、脱力感、関節痛、筋肉痛

注)観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 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減量するなど注意すること。

6. 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。〔妊娠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

小児等に対する安全性は確立していない。

小児において、5～6ヵ月後に中枢神経症状が発現し、急激な血漿中濃度の上昇を来していたとの報告がある³⁾。

8. 過量投与

過量投与により、中枢神経症状があらわれることがある。外国人において、特に血漿中濃度が20 μ g/mLを超えた場合に中枢神経症状が多く認められたとの報告がある⁴⁾。本剤は消失半減期が長いことから、中止後も一定期間観察を行うこと。なお、本剤は脂溶性が高く、分布容積が大きいため、血液透析による除去は期待できない。

〔薬物動態〕

(外国人データ)

ミトタン10gを経口投与すると血中濃度は4～6時間後に最高となり、その後、徐々に低下する⁵⁾。

副腎皮質癌患者7例にミトタン総量200gを投与したときの本剤投与中止後の血漿中濃度の終末相半減期は18～159日(中央値53日)であった⁶⁾。

投与量の60～65%は吸収されずに糞便中に排泄される。吸収量の4分の1は水溶性代謝物として尿中に排泄され、残りは主に脂肪組織内に蓄積され、次いで副腎に多く蓄積される⁷⁾。

国内で測定された本剤の血漿中濃度と累積投与量の関係は下図のとおりである⁸⁾。

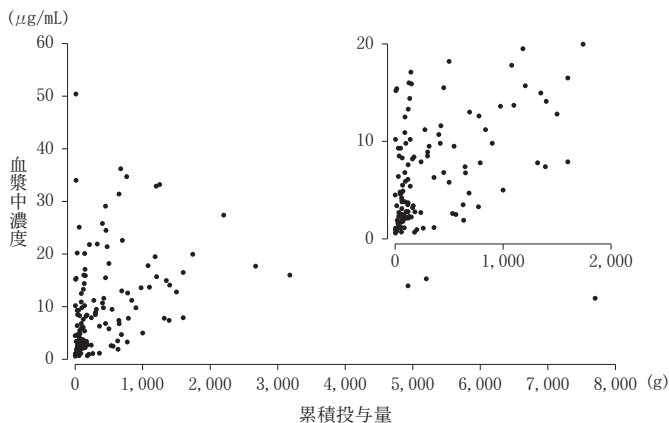


図 国内で測定された本剤の血漿中濃度と累積投与量
(右図は累積投与量2,000g、血漿中濃度20 μ g/mLまでの拡大図)

〔臨床成績〕

全国70施設、103症例についての臨床成績をまとめ、次の1～3の項目につき評価した結果、以下の如く有用性が認められた⁹⁾。

1. ステロイドに対する効果

投与前ステロイドが過剰分泌されていた92症例中75症例(81.5%)で30%以上の減少が認められた。

2. 抗腫瘍効果

腫瘍の大きさが測定された副腎癌34症例において、一時的に腫瘍が縮小した症例を含めると14症例(41.2%)で効果が認められた。

3. 全般的有用性

各担当医師による「++、+、-」の3段階の判定では、次表の如く約65%の症例で有用性が認められた。

症例数(%)

疾患名		症例数	有用性			
			++	+	-	不明
クッシング病群	クッシング病	44	17	17	4	6
	副腎腺腫	7	1	3	0	3
	副腎癌	23	5	7	4	7
	*その他	8	4	3	0	1
その他	その他のホルモン産生副腎癌	10	1	5	3	1
	非機能性副腎癌	**12	3	2	4	3
合 計		**104	31(29.8)	37(35.6)	15(14.4)	21(20.2)

* 異所性ACTH産性腫瘍6例、結節性副腎異形成(疑)2例。

** 2施設において時期を異にして研究された1例は2つのデータとした。

4. ステロイドに対する効果発現時期

本剤の作用の発現は緩徐であり、見かけ上血中コルチゾールの減少に先んじて17-OHCS、17-KSが減少する傾向がある。

5. 投与量

1～24カプセル/日の範囲で平均8カプセル/日が投与され、癌の症例ではより大量に投与される傾向があった。忍容量及び有効投与量は個人差が大きかった。

〔薬効薬理〕

1. 細胞毒作用¹⁰⁾

副腎組織の変化は皮質に選択的であり、とくに皮質の束状層、網状層の萎縮や壊死がイヌにおいて認められている。

2. ステロイド合成阻害作用^{11)~16)}

ステロイド分泌量の低下が認められるが、その合成阻害部位は、まだ決定されていない。種々の実験による推定阻害部位は、次の反応段階である。

- ・ コレステロール側鎖切断の段階：副腎癌及びクッシング病患者各6例、イヌ (*in vitro*)
- ・ 3位脱水素の段階：副腎癌及びクッシング病患者各6例、ウシ (*in vitro*)
- ・ 21位水酸化の段階：副腎癌患者3例
- ・ 11位水酸化の段階：副腎癌患者3例、ウシ (*in vitro*)
- ・ 18位水酸化の段階：ヒトの摘出副腎癌

3. ステロイド代謝への作用(外国人データ)¹⁷⁾

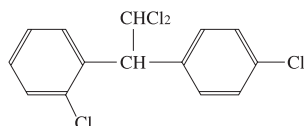
コルチゾールの代謝物のうち、6 β -ヒドロキシ体を増加させる。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ミトタン(mitotane) (JAN)

化学名：1, 1-Dichloro-2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl) ethane

構造式：



分子式：C₁₄H₁₀Cl₄

分子量：320.04

融 点：75~79℃

性 状：白色～微黄白色の結晶である。クロロホルム、四塩化炭素、アセトニトリル又はシクロヘキサンに溶けやすく、エタノール(95)又はイソオクタンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔包 装〕

オペプリル[®]：100カプセル(バラ)

〔主 要 文 献〕

- 1) Wortsman J, et al : *JAMA* 238 : 2527, 1977.
- 2) Straw J A, et al : *Proc Soc Exp Biol Med* 118 : 391-394, 1965.
- 3) Goto T, et al : *Clin Pediatr Endocrinol* 17 : 71-74, 2008.
- 4) Baudin E, et al : *Cancer* 92 : 1385-1392, 2001.
- 5) 薬力学的研究(社内資料).
- 6) Moolenaar AJ, et al : *Cancer Chem Pharm* 7 : 51-54, 1981.
- 7) Moy R H : *J Lab Clin Med* 58 : 296-304, 1961.
- 8) 血漿中濃度と累積投与量に関する資料(社内資料).
- 9) 木野内喬 他：ホルモンと臨床 32 : 913-924, 1984.
- 10) Kaminsky N, et al : *J Natl Cancer Inst* 29 : 127-159, 1962.
- 11) 小島元子 他：日本内分泌学会雑誌 60 : 852-871, 1984.
- 12) Hart M M, et al : *Steroids* 17 : 559-574, 1971.
- 13) 小島元子 他：日本内分泌学会雑誌 58 : 407, 1982.
- 14) 小島元子 他：ホルモンと臨床 29 : 1499-1505, 1981.
- 15) 長沼 廣 他：日本内分泌学会雑誌 58 : 405, 1982.
- 16) Touitou Y, et al : *J Steroid Biochem* 9 : 1217-1224, 1978.
- 17) Bledsoe T, et al : *J Clin Endo* 24 : 1303-1311, 1964.

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部
医薬学術部 くすり相談室
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21
銀座木挽ビル
電話：0120-589601
FAX：03-3544-8081

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21銀座木挽ビル

副腎皮質ホルモン合成阻害剤
※ 処方箋医薬品^(注)
デソパン錠 60mg

DESOPAN[®] Tab. 60mg

(トリロスタン・素錠)

承認番号	22000AMX02192000
薬価収載	2008年12月
販売開始	1986年2月
再審査結果	1993年9月

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示

注) 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）】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項(1)参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、妊娠していないことを十分確認して投与すること。また、投与中は適切な非ホルモン法による避妊を行うこと。
- (2) 血中コルチコステロイド等の濃度をモニターすることが望ましい。
- (3) 本剤の投与により副腎不全が起こる可能性がある。このような場合には、副腎ステロイド補充を行うこと。
- (4) 下垂体性ACTH過剰分泌によるクッシング症候群（クッシング病）の患者には、原疾患に対する治療も考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミトタン	副腎皮質機能抑制作用の増強がみられることがある。	ミトタンは副腎皮質細胞毒作用及びステロイド合成阻害作用を有する。

4. 副作用

総症例296例中、46例(15.5%)に副作用が認められている。その主なものは悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状(7.4%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常(4.1%)、発疹・紅斑、掻痒感等の過敏症状(3.7%)等であった。（再審査終了時）

副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満
肝 臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTPの上昇等
過 敏 症	発疹・紅斑、潮紅、掻痒感等 ^(注)
消 化 器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃・腹部不快感、胸やけ、下痢、口渴等
そ の 他	倦怠感、眠気、脱毛、関節痛

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

※※ **【組成・性状】**

販売名	デソパン錠60mg
成分・含量	1錠中 トリロスタン 60mg
添加物	結晶セルロース 乳糖水和物 カルメロースカルシウム バレイショデンプン ステアリン酸マグネシウム
色調・剤形	微黄白色・素錠
外形(mm)	
重量(mg)	125
識別コード	MO231

【効能・効果】

- 特発性アルドステロン症
- 手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群

上記疾患におけるアルドステロン及びコルチゾール分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善

【用法・用量】

通常、成人には初期投与量として1日トリロスタンとして240mg（4錠）を3～4回に分割投与する。維持量として1日240mg～480mg（4～8錠）を3～4回に分割投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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) 重篤な腎障害又は肝障害のある患者〔代謝、排泄能の低下により、本剤の作用が増強されるおそれがある。〕
- (2) 副腎皮質機能の低下している患者〔副腎皮質機能の低下を助長するおそれがある。〕
- (3) 副腎皮質機能抑制剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[ヒト（妊婦）において血中プロゲステロンの低下をきたすとの報告がある。また、動物実験で胎児毒性及び母獣の妊娠維持能の低下が報告されている。]

- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

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

9. その他の注意

初回投与時に大量投与した場合、副作用発生の可能性が高いとの報告がある¹⁾。

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度

健常成人男子に本剤を1回90、120、150、180mg経口投与したところ、血中濃度は投与1ないし2時間後に最高値を示し、投与8時間後には血中から消失した。

2. 分布・排泄（参考）

ラットにトリロスタンを10mg/kg投与したところ、体内分布は副腎が最も高濃度であり、特に皮質に多く分布していた。排泄は投与後48時間までに総投与量の27～35%が尿中に、60～65%が糞中に排泄された。

【臨 床 成 績】

臨床試験における有用性は下表のとおりであった²⁾。

疾 患 名		有 用 率
コン症候群 及び 類縁疾患	原発性アルドステロン症	56% (15/27)
	特発性アルドステロン症	57% (12/21)
	そ の 他	100% (2/2)
	計	58% (29/50)
クッシング 症候群	副 腎 腺 腫	38% (6/16)
	ク ッ シ ン グ 病	35% (17/49)
	そ の 他	30% (3/10)
	計	35% (26/75)

【薬 効 薬 理】

1. 副腎皮質ステロイドホルモン生合成阻害作用

副腎皮質ステロイドホルモン生合成過程における3β-hydroxysteroid脱水素酵素を特異的かつ競合的に阻害することが認められ、その作用は可逆的である（*in vitro*）^{3,4)}。

ラットでの低ナトリウム食及びACTH誘発の血中アルドステロン及びコルチコステロンの上昇を有意に抑制した³⁾。さらに、モルモットでのACTH誘発の血中コルチゾールの上昇を有意に抑制した。

また、アルドステロン分泌過剰によると考えられる高血圧及び尿中電解質異常を示す副腎再生性高血圧ラット等の病態動物において、血圧低下や尿中カリウム排泄の抑制等が認められた⁵⁾。

2. 作用機序

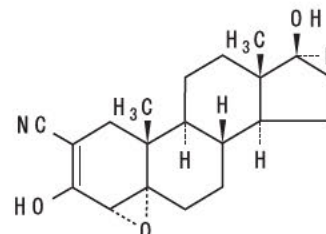
トリロスタンはアルドステロン及びコルチゾールの生合成過程における酵素の1つである3β-hydroxysteroid脱水素酵素を特異的かつ競合的に阻害することにより、アルドステロン分泌過剰及びコルチゾール分泌過剰を抑制するものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トリロスタン（Trilostane）

化学名：4α,5-Epoxy-3,17β-dihydroxy-5α-androst-2-ene-2-carbonitrile

構造式：



分子式：C₂₀H₂₇NO₃

分子量：329.43

性 状：トリロスタンは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品はジメチルスルホキシド又はピリジンに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、ギ酸、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、クロロホルム又はジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融 点：約260℃（分解）

【包 装】

PTP：100錠

【主 要 文 献】

- 1) Data Sheet Compendium. 1398 (1984-85)
- 2) 加藤堅一 他：ホルモンと臨床 32 (3), 293 (1984)
- 3) Potts, G. O. et al. : Steroids 32 (2), 257 (1978)
- 4) 市川佳幸 他：J. Biochem. 98 (6), 1519 (1985)
- 5) 持田製薬社内資料（Trilostaneの薬理学的研究）

※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 くすり相談窓口

東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515

TEL 03-5229-3906 0120-189-522

FAX 03-5229-3955

N 16 D

製 造 販 売 元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存

有効期間：3年

	10mg	20mg	30mg	40mg	60mg
承認番号	23000AMX00453000	22800AMX00677000	23000AMX00454000	22800AMX00678000	22800AMX00679000
販売開始	2018年8月	2016年12月	2018年8月	2016年12月	2016年12月

持続性ソマトスタチンアナログ
マイクロスフェア型徐放性製剤
パシレオチドパモ酸塩

シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 10mg
シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 20mg
シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 30mg
シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 40mg
シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 60mg

Signifor[®]LAR[®] kit for im. injection

劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害のある患者 [9.3.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は専用分散液で用時懸濁して用いる注射剤である。

販売名	シグニフォー [®] LAR筋注用キット10mg	シグニフォー [®] LAR筋注用キット20mg	シグニフォー [®] LAR筋注用キット30mg	シグニフォー [®] LAR筋注用キット40mg	シグニフォー [®] LAR筋注用キット60mg
有効成分	パシレオチドパモ酸塩				
有効成分の含量 (1バイアル中) ^(注1)	17.138mg	32.904mg	49.356mg	65.808mg	98.712mg
パシレオチドの 含量 ^(注1)	12.5mg	24mg	36mg	48mg	72mg
添加剤 ^(注1)	乳酸・グリコール酸共重合体（11：9）ゲルコースエステル				
	16.431mg	31.548mg	47.322mg	63.096mg	94.644mg
専用分散液 (2mL) ^(注2)	乳酸・グリコール酸共重合体（1：1）				
	16.431mg	31.548mg	47.322mg	63.096mg	94.644mg
	1シリンジ中（2.25mL）、日局注射用水適量、及び添加剤としてD-マンニトール101.25mg、カルメロースナトリウム15.75mg、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール4.5mgを含有する。				

注1) 本剤は調製時及び投与時の損失を考慮し、パシレオチドとしてそれぞれ10mg、20mg、30mg、40mg又は60mgが投与できるよう過量充填されている。

注2) 2mLが投与できるよう過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	シグニフォー [®] LAR筋注用キット10mg	シグニフォー [®] LAR筋注用キット20mg	シグニフォー [®] LAR筋注用キット30mg	シグニフォー [®] LAR筋注用キット40mg	シグニフォー [®] LAR筋注用キット60mg
性状	ごくうすい黄色～うすい黄色の粉末				
pH ^(注3)	約5.6	約6.0	約5.6	約6.2	約5.8
浸透圧比 ^(注4)	約1.0（生理食塩液に対する比）				

注3) 本剤1バイアルを専用分散液で懸濁後、生理食塩水で希釈した液

注4) 本剤1バイアルを専用分散液で懸濁した後のろ液

4. 効能又は効果

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
- クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

（参考）

	シグニフォー [®] LAR筋注用キット				
	10mg	20mg	30mg	40mg	60mg
1.先端巨大症・下垂体性巨人症	—	○	—	○	○
2.クッシング病	○	○	○	○	—

○：効能あり、—：効能なし

5. 効能又は効果に関連する注意

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

- 5.1 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。
- 5.2 高血糖の発症リスクを考慮し、他のソマトスタチンアナログで効果が不十分な場合など、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用すること。

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

通常、成人にはパシレオチドとして40mgを4週毎に3ヵ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて、20mg、40mg又は60mgを4週毎に投与する。

〈クッシング病〉

通常、成人にはパシレオチドとして10mgを4週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は40mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

- 7.1 用量は60mgを上限とし、成長ホルモン濃度、IGF-I濃度及び臨床症状により、20mg単位で適宜増減できる。なお、60mgまで増量しても改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。
- 7.2 中等度（Child-Pugh分類クラスB）の肝機能障害のある患者では、20mgを4週毎に3ヵ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて20mg又は40mgを4週毎に投与する。[8.3、9.3.2、16.6.2参照]

〈クッシング病〉

- 7.3 用量は40mgを上限とし、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により、10mg～40mgの範囲で適宜増減できる。なお、40mgまで増量しても改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。

7.4 中等度（Child-Pugh分類クラスB）の肝機能障害のある患者では、10mgを4週毎に臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は20mgとする。[8.3、9.3.2、16.6.2参照]

8. 重要な基本的注意 (効能共通)

8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1～2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値（空腹時血糖、HbA1c等）を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後4～6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.2 徐脈及びQT延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始3週後を目安に心電図検査を行うこと。また、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。[9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]

8.3 ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始2～3週後、その後投与開始後3ヵ月までは月1回を目安に、それ以降は定期的に肝機能検査を行うこと。[7.2、7.4、11.1.3参照]

*8.4 胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、胆管炎又は膵炎）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は、定期的に（6～12ヵ月毎）超音波、X線による胆嚢及び胆管検査を行うことが望ましい。

8.5 本剤の投与中は複数の下垂体ホルモンの分泌が抑制されるおそれがあるので、必要に応じて、投与開始前及び投与中は定期的に下垂体機能検査を行うこと。

8.6 本剤の投与中に甲状腺機能の低下を伴うことがあるので、患者の状態を十分に観察すること。甲状腺関連の異常所見が認められた場合には甲状腺機能検査を行うこと。

8.7 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、低コルチゾール血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。脱力、疲労、食欲不振、悪心、嘔吐、低血圧、低ナトリウム血症、低血糖等の症状があらわれた場合には主治医に連絡するよう指導すること。低コルチゾール血症が疑われた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するとともに、必要に応じて適切な処置を行うこと。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.8 病態悪化に伴い、下垂体腺腫が進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分に観察すること。腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切替え等適切な処置を行うこと。

8.9 成長ホルモン及びIGF-Iを定期的に測定することが望ましい。

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 糖尿病の患者

投与開始前に血糖値（空腹時血糖、HbA1c等）を測定し、血糖をコントロールしておくこと。投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは週1回、血糖値を測定することが望ましい。糖尿病が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 臨床的に重大な徐脈、急性心筋梗塞、高度心ブロック、うっ血性心不全、不安定狭心症、持続性心室性頻脈、心室細動の既往歴のある患者

徐脈があらわれる又は悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.3 QT延長のある患者（先天性QT延長症候群、うっ血性心不全、低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者）

低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、投与中は定期的に血液検査を行うこと。QT延長が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が上昇し、副作用がおこりやすくなるおそれがある。[2.2、16.6.2参照]

9.3.2 中等度（Child-Pugh分類クラスB）の肝機能障害患者

患者の状態に応じて適宜用量を調節すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.4、16.6.2参照]

9.3.3 軽度（Child-Pugh分類クラスA）の肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

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。動物実験（ラット、ウサギ）で、母動物に毒性が発現する用量で、早期/総吸収胚数の発現率の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少、流産及び骨格変異を含む生殖発生毒性が認められている。また、動物実験（ラット）で、臨床曝露量以下で雌の受胎能に影響が認められている（黄体数、着床数及び生存胎児数の減少、発情周期異常）。

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。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。	動物実験（イヌ）において、本剤がシクロスポリンの消化管吸収を阻害し、血中濃度を低下させたとの報告がある。
抗不整脈剤 QT延長を起こすことが知られている薬剤 [11.1.2参照]	QT延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	いずれもQT延長の副作用を有するため。
β遮断剤 アテノロール等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム等 水分や電解質を補正する薬剤 [11.1.2参照]	併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められるおそれがある。	いずれも徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
CYP3A4で代謝される薬剤 キニジン等	主にCYP3A4で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤が成長ホルモンの産生を抑制することにより、間接的にCYP3A4で代謝される薬剤のクリアランスを低下させる可能性がある。
プロモクリブチン	類薬（オクトレオチド）でプロモクリブチンとの併用により、プロモクリブチンのAUCが上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
インスリン製剤 血糖降下剤	糖尿病用薬との併用時には低血糖の発現に注意すること。低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

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 高血糖、糖尿病の発症又は増悪（63.4%）

糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡に至るおそれがある。高血糖が認められた場合は、直ちに糖尿病治療薬を投与するなど適切な処置を行い、血糖コントロールの改善が認められない場合は本剤の減量又は投与中止を考慮すること。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 徐脈（5.7%）、QT延長（1.7%）

β 遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者において、徐脈又はQT延長が認められた場合、これらの用量を調節すること。[8.2、9.1.2、9.1.3、10.2参照]

11.1.3 肝機能障害（6.3%）

ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加を伴う肝機能障害を起こすことがある。黄疸や顕著な肝機能検査値異常が認められた場合には、本剤投与の中止を考慮すること。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	—	貧血
内分泌障害	—	副腎機能不全
神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	下痢、腹痛、悪心、腹部膨満	嘔吐
肝胆道系障害	胆石症	胆嚢炎、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	—
臨床検査	—	血中CK増加、グリコヘモグロビン増加、リパーゼ増加、血中コルチゾール減少、プロトロンビン時間延長
全身障害及び注射部位反応	疲労	注射部位疼痛
代謝及び栄養障害	—	低血糖、食欲減退

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を示した付属の文書を熟読すること。

14.1.2 調製は必ず付属の専用分散液及びバイアルアダプターを使用し、薬剤及び専用分散液を少なくとも30分室温で静置し、内容物を室温に戻してから行うこと。

14.1.3 専用分散液の全量をバイアル内に注入後、粉末が完全に懸濁するまで、水平方向に穏やかに振ること。

14.1.4 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内のみに投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2 注射針は20ゲージを用いること。

14.2.3 注射部位は臀部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。

14.2.4 臀部には左右交互に投与し、同一部位への投与は避けること。

14.2.5 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。

14.2.6 注射針を刺入したとき、疼痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.3 薬剤投与後の注意

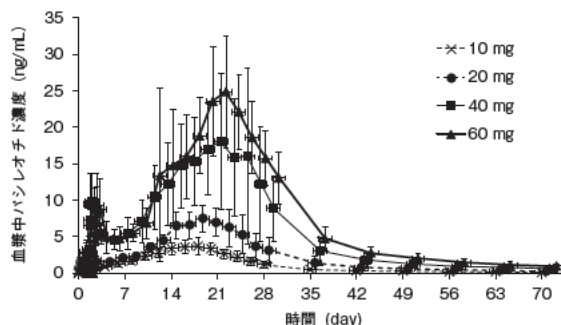
14.3.1 注射部位をもまないように患者に指示すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人（32例）に本剤10mg、20mg、40mg及び60mgを単回筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度は、投与後約20日にCmaxに達し、その後約12～18日間の半減期で消失した。Cmax及びAUCは、ほぼ用量に比例して増加した¹⁾。



健康成人に本剤10mg、20mg、40mg及び60mgを単回筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度推移（各群n=8、平均値±標準偏差）

健康成人に本剤10mg、20mg、40mg及び60mgを単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

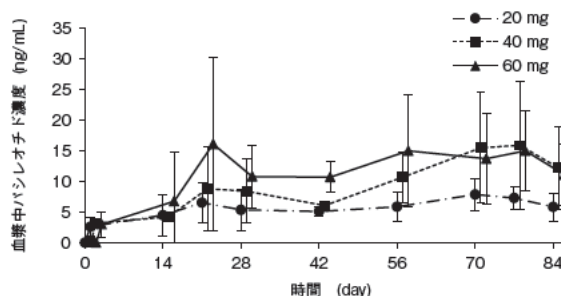
薬物動態パラメータ	10mg (n=8)	20mg (n=8)	40mg (n=8)	60mg (n=8)
AUClast (ng・hr/mL)	1,859±246	3,848±1,087	9,969±4,738	12,841±1,349
Cmax (ng/mL)	4.37±1.07	8.19±1.69	19.8±10.4	29.0±9.0
Tmax (hr)	408 (336~480)	456 (336~528)	480 (384~576)	504 (240~576)
T _{1/2} (hr)	291±62	443±254	341±111	378±199

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

16.1.2 反復投与

〈先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者〉

先端巨大症患者（32例）及び下垂体性巨人症患者（1例）に本剤20mg、40mg及び60mgを4週毎に12週間筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度の推移は下図のとおりであり、投与3回目以降はほぼ定常状態となった。投与3回目における血漿中パシレオチド濃度のCmax（平均値±標準偏差、以下同様）は、各用量でそれぞれ8.23±2.35、17.3±9.61及び16.2±7.12ng/mLであった。トラフ濃度の累積係数（投与3回目/投与1回目）は、各用量でそれぞれ1.33±0.530、1.85±1.17及び1.64±1.41であった²⁾。



患者に本剤20mg、40mg及び60mgを4週毎に12週間筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度推移（各群n=11、平均値±標準偏差）

〈クッシング病患者〉

クッシング病患者を対象とした国際共同試験において、本剤10mg、30mg及び40mgを4週毎に12ヵ月間筋肉内投与したときのトラフ濃度は投与3回目ではほぼ定常状態となった。定常状態におけるトラフ濃度（平均値）は、それぞれ2.39～3.36（n=13～59）、7.88～9.34（n=15～51）及び10.7～12.6（n=20～44）ng/mLであった³⁾。

16.3 分布

パシレオチドの血漿蛋白結合率は濃度に依存せず約88%であり、血球にはほとんど移行しない⁴⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

16.4.1 パシレオチドの代謝

パシレオチドはヒト肝及び腎ミクロソーム中で代謝を受けない⁵⁾(*in vitro*)。健康成人(4例)に¹⁴C標識したパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認)600 μ gを単回皮下投与したとき、血漿、尿及び糞中の主要成分はパシレオチドの未変化体であった⁶⁾(外国人のデータ)。

16.4.2 CYPに対する阻害作用

パシレオチドは臨床用量においてCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5を阻害しなかった⁷⁾(*in vitro*)。

16.4.3 CYPに対する誘導作用

パシレオチドは臨床用量においてCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び3Aを誘導しなかった⁸⁾(*in vitro*)。

16.4.4 UGTに対する阻害作用

パシレオチドは臨床用量においてUGT1A1を阻害しなかった⁹⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

16.5.1 パシレオチドは主に胆汁中に排泄される。健康成人(4例)に¹⁴C標識したパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認)600 μ gを単回皮下投与したとき、投与10日後における総投与放射能の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ約48%及び約8%であった⁶⁾(外国人のデータ)。本剤20～60mgを日本人健康成人に単回筋肉内投与したときの見かけのクリアランス(CL/F)は約4.5～5.2L/hrであった¹⁾(*in vivo*)。

16.5.2 パシレオチドの見かけの膜透過係数は約 0.1×10^{-5} cm/minであり膜透過性は低かった¹⁰⁾。パシレオチドはP-gpの基質であることが示唆されたが、BCRP、OCT1、OATP1B1、1B3又は2B1の基質ではなかった¹¹⁾(*in vitro*)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者における薬物動態

健康被験者、軽度、中等度、重度の腎機能障害者及び末期腎不全患者にパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認)900 μ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康被験者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者における血漿中パシレオチド濃度のCmaxの幾何平均値の比とその90%信頼区間は、0.69 [0.53, 0.88]、0.70 [0.55, 0.90]、0.81 [0.63, 1.04] 及び1.05 [0.76, 1.45]、AUCinfの幾何平均値の比とその90%信頼区間は0.77 [0.62, 0.95]、0.85 [0.69, 1.04]、0.95 [0.77, 1.19] 及び1.20 [0.91, 1.57] であった¹²⁾(外国人のデータ)。

パシレオチド二アスパラギン酸塩900 μ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 (n=19)	軽度 腎機能 障害者 (n=8)	中等度 腎機能 障害者 (n=8)	重度 腎機能 障害者 (n=8)	末期 腎不全 患者 (n=4)
AUCinf (ng・hr/mL)	189 (21.1) ^{注1)}	145 (39.6)	160 (32.5)	180 (34.2) ^{注2)}	227 (17.0)
Cmax (ng/mL)	30.3 (32.8)	20.8 (39.5)	21.3 (26.9)	24.5 (51.0)	31.8 (30.4)

幾何平均(変動係数%)

軽度腎機能障害者(eGFR 60～89mL/min/1.73m²)

中等度腎機能障害者(eGFR 30～59mL/min/1.73m²)

重度腎機能障害者(eGFR 15～29mL/min/1.73m²)

末期腎不全患者(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)

注1) n=16

注2) n=7

16.6.2 肝機能障害者における薬物動態

健康被験者並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害者にパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認)600 μ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者における血漿中パシレオチド濃度のCmaxの幾何平均値の比とその90%信頼区間は、1.03 [0.72, 1.47]、1.46 [1.04, 2.04] 及び1.33 [0.93, 1.90]、AUCinfの幾何平均値の比とその90%信頼区間は1.12 [0.85, 1.48]、1.56 [1.18, 2.06] 及び1.42 [1.07, 1.87] であった¹³⁾(外国人のデータ)。[7.2、7.4、9.3参照]

パシレオチド二アスパラギン酸塩600 μ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 (n=12)	軽度 肝機能 障害者 (n=6)	中等度 肝機能 障害者 (n=7)	重度 肝機能 障害者 (n=6)
AUCinf (ng・hr/mL)	88.9 (33.8)	100 (24.8)	139 (31.3)	126 (41.5)
Cmax (ng/mL)	11.4 (48.4)	11.8 (29.2)	16.6 (42.4)	15.2 (46.1)

幾何平均(変動係数%)

軽度肝機能障害者(Child-Pughスコア:5～6)

中等度肝機能障害者(Child-Pughスコア:7～9)

重度肝機能障害者(Child-Pughスコア:10～15)

16.7 薬物相互作用

健康成人(17例)にパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認)600 μ g及びベラパミル240mg(徐放性製剤で国内未承認)を併用投与したとき、血漿中パシレオチド濃度のCmax及びAUCinfの幾何平均値の比(併用/単独)とその90%信頼区間は、0.98 [0.91, 1.06] 及び0.98 [0.92, 1.05] であった¹⁴⁾(外国人のデータ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(先端巨大症患者・下垂体性巨人症患者)

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

薬物治療歴のない又はソマトスタチンアナログ等の薬物治療でコントロール不良な先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした無作為化非盲検試験において、本剤20、40又は60mgの用量を4週毎に1回筋肉内投与した。本剤の用量は、投与12週後及び28週後に、血清成長ホルモン(GH)濃度及び血清IGF-I濃度に応じ、60mgまでの増量が許容された。

先端巨大症患者の32例、下垂体性巨人症患者の1例、合計33例が組み入れられ、20mg群(11例)、40mg群(11例)又は60mg群(11例)に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である全患者(用量群併合)での投与12週後の奏効率(血清GH濃度が2.5 μ g/L未満かつ血清IGF-I濃度が性別及び年齢別の基準値範囲内であった患者の割合)は下表のとおりであった。用量群併合での投与48週後の奏効率は、15.2% (5/33例、95%信頼区間:5.1%, 31.9%) であった²⁾。

先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者における
投与12週後の奏効率

	本剤20mg n=11	本剤40mg n=11	本剤60mg n=11	全被験者 n=33
投与12週後の 奏効率	9.1% (1/11)	36.4% (4/11)	9.1% (1/11)	18.2% (6/33)
[95%信頼区間]	[0.2, 41.3]	[10.9, 69.2]	[0.2, 41.3]	[7.0, 35.5]

投与12週後のデータが欠測であった場合、非奏効例として扱った。

用量群併合での投与48週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差(評価例数)は、-6.2±39.89% (26例)であった(追加解析結果)。

副作発現頻度は、33例中28例(84.8%)であった。主な副作用は高血糖14例(42.4%)、糖尿病8例(24.2%)、耐糖能障害4例(12.1%)、胆石症4例(12.1%)等であった。

〈先端巨大症患者〉

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした無作為化盲検比較試験において、本剤の有効性及び安全性を、オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤（オクトレオチドLAR）を対照に比較した。本剤群は40mgを4週毎に1回筋肉内投与し、オクトレオチドLAR群は20mgを4週毎に1回筋肉内投与した。投与12週後及び28週後に血清GH濃度及び血清IGF-I濃度に応じ、本剤は60mgまで、オクトレオチドLARは30mgまでの増量が許容された。

合計336例が本剤群（165例）又はオクトレオチドLAR群（171例）に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である48週後の奏効率は、本剤群31.5%（52/165例、95%信頼区間：24.5%、39.2%）、オクトレオチドLAR群18.1%（31/171例、95%信頼区間：12.7%、24.7%）であり、本剤群とオクトレオチドLAR群の間に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.004$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。投与48週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤群-38.9±21.61%（114例）、オクトレオチドLAR群-36.9±23.65%（116例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で86.2%（144/167名）、オクトレオチドLAR投与群で76.3%（129/169名）であった。主な副作用は本剤投与群では下痢 32.9%（55/167例）、高血糖 29.3%（49/167例）、胆石症 28.7%（48/167例）、オクトレオチドLAR投与群では下痢 42.0%（71/169例）、胆石症 34.9%（59/169例）、腹痛 18.3%（31/169例）であった¹⁵⁾。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

オクトレオチドLAR又はランレオチド酢酸塩徐放性製剤（ランレオチド）の投与により、血清GH濃度及び血清IGF-I濃度のコントロール不良であった先端巨大症患者を対象とした無作為化比較試験において、本剤の有効性及び安全性を、オクトレオチドLAR又はランレオチドの投与継続を対照（実薬対照）に比較した。本剤群は40mg又は60mgの用量を4週毎に1回筋肉内投与した。実薬対照群のオクトレオチドLARは30mgを4週毎に1回筋肉内投与し、ランレオチドは120mgを4週毎に1回皮下投与した。投与薬は非盲検とし、本剤の用量は盲検とした。

合計198例が本剤40mg群（65例）、本剤60mg群（65例）又は実薬対照群（68例）に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である投与24週後の奏効率は、本剤40mg群15.4%（10/65例、95%信頼区間：7.6%、26.5%）、本剤60mg群20.0%（13/65例、95%信頼区間：11.1%、31.8%）、実薬対照群0%（0/68例、95%信頼区間：0%、5.3%）であり、本剤40mg群及び本剤60mg群の奏効率は、いずれも実薬対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた（層別ロジスティック回帰モデルを用いて算出した片側調整p値はそれぞれ、 $p=0.0006$ 及び $p<0.0001$ ）。

投与24週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤40mg群-14.4±18.78%（42例）、本剤60mg群-9.4±17.28%（37例）、実薬対照群-2.0±14.97%（36例）であった。

副作用発現率は、本剤40mg群で71.4%（45/63名）、60mg群で74.2%（46/62名）、対照群で43.9%（29/66名）であった。主な副作用は、40mg群では高血糖 33.3%（21/63例）、糖尿病 19.0%（12/63例）、下痢 11.1%（7/63例）、60mg群では高血糖 29.0%（18/62例）、糖尿病 25.8%（16/62例）、下痢 19.4%（12/62例）、対照群では胆石症 12.1%（8/66例）、高血糖 6.1%（4/66例）、糖尿病 4.5%（3/66例）であった¹⁶⁾。

〈クッシング病患者〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

クッシング病患者を対象とした無作為化二重盲検国際共同試験において本剤の有効性及び安全性を検討した。本剤の開始用量は10mg又は30mgとし、4週毎に1回筋肉内投与した。投与4、7、9ヵ月後に、平均尿中遊離型コルチゾールに応じ、10、30又は40mgの範囲で1用量レベルずつの増量が許容され、安全性に問題がある場合には必要に応じ、5mgに達するまで減量とされた。

合計150例が本剤10mg群（74例）又は本剤30mg群（76例）に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である投与7ヵ月後の奏効率（平均尿中遊離型コルチゾールが基準値上限の166.48nmol/24hours以下であった被験者の割合）は、本剤10mg群41.9%（31/74例、95%信頼区間：30.51%、53.94%）、本剤30mg群40.8%（31/76例、95%信頼区間：29.65%、52.67%）であった。いずれの群も95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である15%を超え、本剤10mg及び30mgの有効性が確認された。

投与12ヵ月後の平均尿中遊離型コルチゾールのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤10mg群-195.1±282.46nmol/24hours（50例）、本剤30mg群-247.6±387.05nmol/24hours（54例）であった。

投与12ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤10mg群-22.4±34.66%（35例）、本剤30mg群-16.8±36.32%（38例）であった。

副作用発現率は、本剤10mg群で90.5%（67/74名）、30mg群で96.1%（73/76名）であった。主な副作用は、10mg群では高血糖 47.3%（35/74例）、下痢 28.4%（21/74例）、胆石症 18.9%（14/74例）、30mg群では高血糖 46.1%（35/76例）、胆石症 43.4%（33/76例）、下痢 35.5%（27/76例）であった³⁾。

17.3 その他

心電図に対する影響

健康成人（112例）にパシレオチド二アスパラギン酸塩（皮下注用製剤で国内未承認）600 μ g及び1,950 μ gを1日2回5日間皮下投与したとき¹⁸⁾、QTcI間隔（個体ごとに心拍数補正したQT間隔）のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は投与2時間後に最大となり、その平均値 [90%信頼区間] はそれぞれ13.19 [11.38, 15.01] 及び16.12 [14.30, 17.95] msecであった（外国人のデータ）。

注）パシレオチド二アスパラギン酸塩600 μ g及び1,950 μ gを1日2回5日間皮下投与したときのCmax（平均値±標準偏差）は、それぞれ24.3±7.20及び80.6±25.3ng/mLであり、本剤60mgを反復筋肉内投与したときの予想Cmaxはパシレオチド二アスパラギン酸塩600 μ gのCmaxと同程度であった¹⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

通常、下垂体腺腫には、5種類のソマトスタチン受容体サブタイプ（sstr1～5）が発現している。ソマトスタチン受容体サブタイプに対するパシレオチドの結合親和性（IC₅₀値）は、sstr1で9.3±0.1nM、sstr2で1.0±0.1nM、sstr3で1.5±0.3nM、sstr4で>100nM、sstr5で0.16±0.01nM（平均値±標準誤差）であり、sstr1、2、3及び5に対し高い親和性を示す。これら複数のsstrサブタイプへの結合を介してGH分泌を抑制する¹⁸⁾。副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌抑制については主にsstr5を介すると考えられている^{19,20)}。

18.2 GH分泌抑制作用

パシレオチドは、*in vitro*において、成長ホルモン刺激ホルモン（GHRH）刺激による初代培養ラット下垂体細胞からのGH分泌を抑制した。*In vivo*において、ラットへの皮下投与により血中GH濃度を低下させた¹⁸⁾。

ラットへの浸透圧ミニポンプを用いた持続皮下投与では、GHRH刺激によるGH分泌を抑制した²¹⁾。

18.3 ACTH分泌抑制作用

パシレオチドは、*in vitro*において、マウス下垂体由来腫瘍細胞からのACTH分泌を抑制した¹⁹⁾。

*In vivo*において、正常ラットへの静脈内投与により、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン刺激によるACTH分泌及びコルチコステロン分泌を抑制した²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

パシレオチドパモ酸塩（Pasireotide Pamoate）

化学名

Cyclo [- (4*R*)-4- (2-aminoethylcarbamoyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-D-tryptophyl-L-lysyl-4-*O*-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-] mono [4,4'-methylenebis (3-hydroxy-2-naphthoate)]

分子式

C₅₈H₆₆N₁₀O₉ · C₂₃H₁₆O₆

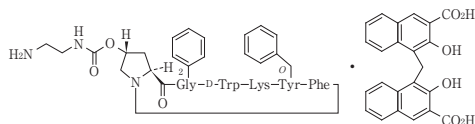
分子量

1,435.58

性状

白色～うすい黄色の粉末

化学構造式



溶解性

メタノールに溶けにくく、エタノール又はアセトンに極めて溶けにくく、水、2-プロパノール、1-オクタノール又はアセトニトリルにほとんど溶けない。

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。

〈クッシング病〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが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

〈シグニフォーLAR筋注用キット10mg〉

1バイアル（専用分散液2mL（シリンジ）、バイアルアダプター1個添付）

〈シグニフォーLAR筋注用キット20mg〉

1バイアル（専用分散液2mL（シリンジ）、バイアルアダプター1個添付）

〈シグニフォーLAR筋注用キット30mg〉

1バイアル（専用分散液2mL（シリンジ）、バイアルアダプター1個添付）

〈シグニフォーLAR筋注用キット40mg〉

1バイアル（専用分散液2mL（シリンジ）、バイアルアダプター1個添付）

〈シグニフォーLAR筋注用キット60mg〉

1バイアル（専用分散液2mL（シリンジ）、バイアルアダプター1個添付）

23. 主要文献

- 1) 社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（G1101試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.2-2.2.1） [20160577]
- 2) 社内資料：日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（C1202試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.3-3.2.1.3） [20160578]
- 3) 社内資料：クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（G2304試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.2-2.3） [20180069]
- 4) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合及び血球移行（2016年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.1） [20160579]
- 5) 社内資料：肝及び腎ミクロソームでの*in vitro*代謝（2016年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.2） [20160580]
- 6) Lin, TH. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2013 ; 72 (1), 181-188 [20160581]
- 7) 社内資料：CYPに対する*in vitro*阻害作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1） [20160582]
- 8) 社内資料：CYPに対する*in vitro*誘導作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.4-7.4） [20160583]
- 9) 社内資料：UGTに対する*in vitro*阻害作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.4-7.2） [20160584]
- 10) 社内資料：*In vitro*膜透過性（2016年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.3） [20160585]
- 11) 社内資料：トランスポーターによる*in vitro*輸送（2016年9月28日承認、CTD2.6.4-7.5） [20160586]
- 12) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態（B2126試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.2-2.4.2） [20160588]
- 13) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態（B2114試験） [20160587]
- 14) Kornberger, R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2014 ; 54 (11), 1263-1271 [20160589]
- 15) 社内資料：薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（C2305試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.3-3.2.1.1） [20160591]
- 16) Gadelha, MR. et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 ; 2 (11), 875-884 [20160592]
- 17) 社内資料：心電図に対する影響（B2125試験）（2016年9月28日承認、CTD2.7.2-2.5） [20160590]
- 18) Bruns, C. et al. : Eur. J. Endocrinol. 2002 ; 146 (5), 707-716 [20160593]
- 19) Hofland, L. J. et al. : Eur. J. Endocrinol. 2005 ; 152 (4), 645-654 [20180071]
- 20) van der Hoek, J. et al. : Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2005 ; 289 (2), E278-E287 [20180072]
- 21) 社内資料：GH及びIGF-I分泌抑制作用（ラット）（2016年9月28日承認、CTD2.6.2-2.2.3） [20160594]
- 22) Silva, AP. et al. : Eur. J. Endocrinol. 2005 ; 153 (3), R7-R10 [20180073]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
〒102-0082 東京都千代田区一番町10番地2
TEL 03-4510-2922

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
〒102-0082 東京都千代田区一番町10番地2

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

貯法：25℃以下に保存

有効期間：3年

副腎皮質ホルモン合成阻害剤
劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）
オシロドロスタットリン酸塩

イスツリサ錠 1mg
イスツリサ錠 5mg
ISTURISA tablets

	1 mg	5 mg
承認番号	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
販売開始	20XX年XX月	20XX年XX月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2 副腎皮質機能不全の患者［急性副腎不全をきたすことがある。］
- 3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イスツリサ錠1mg	イスツリサ錠5mg
有効成分	1錠中オシロドロスタットリン酸塩1.431mg（オシロドロスタットとして1mg）	1錠中オシロドロスタットリン酸塩7.155mg（オシロドロスタットとして5mg）
添加剤	セルロース、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ポリエチレングリコール、タルク	

3.2 製剤の性状

販売名	イスツリサ錠1mg			イスツリサ錠5mg		
性状	薄い黄色のフィルムコーティング錠			黄色のフィルムコーティング錠		
識別コード	NVR Y1			NVR Y2		
外形						
大きさ（約）	直径：6.1 mm 厚さ：2.9 mm 質量：95.0 mg			直径：7.1 mm 厚さ：2.8 mm 質量：118.0 mg		

4. 効能又は効果

クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

6. 用法及び用量

通常、成人にはオシロドロスタットとして1回1mgを1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30mgを1日2回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与量は、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により調整すること。投与開始後、用量を漸増する場合は1～2週間に1回を目安に増量し、増量幅は1回1～2mgを目安とする。副作用の発現や、コルチゾール値が基準値を下回った場合及び急速に低下した場合には、本剤の減量又は休薬を考慮し、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

- 7.2 投与開始後、十分な臨床効果が継続されるまでは、1～2週間に1回を目安に血中・尿中コルチゾール値等を測定すること。その後も定期的に測定すること。[8.1 参照]
- 7.3 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害患者では、1回1mgを1日1回、重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害患者では、1回1mgを2日に1回を目安に投与を開始し、投与タイミングは夕方とすることが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[9.3.1、9.3.2、16.6.2 参照]
- 7.4 本剤の服用を忘れた場合は、次のあらかじめ定めた服用時に1回分の量を服用すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、低コルチゾール血症があらわれることがあり、副腎皮質機能不全に至るおそれがある。定期的に血中・尿中コルチゾール値等を測定し、患者の状態を十分に観察すること。特に、ストレス等でコルチゾール需要が増加している状態のときは注意すること。コルチゾール値が基準値を下回った場合や急速に低下した場合、低コルチゾール血症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の減量又は休薬や、副腎皮質ステロイド投与を含めて適切な処置を行うこと。また、低血圧、低ナトリウム血症、高カリウム血症及び低血糖の発現に注意すること。

本剤の投与を再開する場合は、コルチゾール値（24時間尿中遊離コルチゾール値、血中コルチゾール値等）が基準値下限を超え、症状が消失したことを確認した上で、投与中止時の用量より低用量とする等、慎重に投与を開始すること。[7.1、7.2、8.2、11.1.1 参照]

8.2 患者に対し、低コルチゾール血症が疑われる症状（悪心、嘔吐、疲労、腹痛、食欲不振、めまい等）が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。[8.1、11.1.1 参照]

8.3 QT 延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後1週間以内を目安に心電図検査を行うこと。また、増量時も含め、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。[9.1.1、10.2、11.1.2、17.3.1 参照]

8.4 本剤の投与中にコルチゾール及びアルドステロン前駆体（11-デオキシコルチゾール、11-デオキシコルチコステロン）及びアンドロゲンの血中濃度が上昇し、低カリウム血症、浮腫、高血圧等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低カリウム血症の患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行うこと。本剤の投与中に低カリウム血症が生じた場合は、必要に応じてカリウム補充を行い、カリウム補充で改善がみられない場合は、本剤の減量又は休薬を含めて適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

8.5 副腎皮質刺激ホルモン産生下垂体腫瘍によるクッシング症候群（クッシング病）では、下垂体腫瘍が増大し、視野狭窄などの重篤な症状を生じるおそれがあるため、定期的に画像検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。腫瘍が増大が認められた場合は、他の治療法への切替え等の適切な処置を行うこと。

8.6 めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.7 本剤は、クッシング症候群の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与すること。

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 QT 延長を起こしやすい患者（先天性 QT 延長症候群、うつ血性心不全、徐脈性不整脈、電解質異常の患者等）

定期的に心電図検査を行うこと。QT 延長を起こすおそれがある。
低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、投与中は定期的に血液検査を行うこと。[8. 3、11. 1. 2、17. 3. 1 参照]

9. 1. 2 高血圧のある患者

投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。血圧が上昇するおそれがある。[8. 4 参照]

9. 3 肝機能障害患者

9. 3. 1 重度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害患者

1 回 1mg を 2 日に 1 回を目安に投与を開始すること。用量を漸増する場合は、血中・尿中コルチゾール値等を頻回に測定する等、患者の状態を十分に観察し、1 回 1mg を 1 日 1 回、1 回 1mg を 1 日 2 回に増量する等、段階的に行うことが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、重度の肝機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている。[7. 3、16. 6. 2 参照]

9. 3. 2 中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害患者

1 回 1mg を 1 日 1 回を目安に投与を開始すること。用量を漸増する場合は、血中・尿中コルチゾール値等を頻回に測定する等、患者の状態を十分に観察し、1 回 1mg を 1 日 2 回に増量する等、段階的に行うことが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、中等度の肝機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている。[7. 3、16. 6. 2 参照]

9. 4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与中止後1週間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。動物実験 (ラット) において、雌で発情周期の異常、交配までの所要日数の延長、交配率及び受胎率の低下、並びに黄体数、着床数及び生存胚数の減少が認められている。

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験 (ラット、ウサギ) では、ラット及びウサギの臨床最高用量における曝露量のそれぞれ43倍及び約4. 3倍で胚・胎児死亡の増加、胎児体重の減少 (ラット)、生存胎児数の減少、外表奇形 (ラット)、内臓変異 (ラット) 及び骨格変異の増加を含む胚・胎児毒性及び催奇形性が認められている。別の動物実験 (ラット) では、分娩異常、分娩遅延が認められている。[2. 3参照]

9. 6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本薬の特性を踏まえると乳汁中に移行する可能性があり、本薬の薬理作用から児の副腎機能への影響が懸念される。

9. 7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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ことが多い。

10. 相互作用

オシロドロスタットは主にCYP3A4、CYP2B6、CYP2D6による酸化的代謝と、UGT1A4、UGT2B7、UGT2B10によるグルクロン酸抱合により代謝されるため、複数の代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤を併用する場合にはオシロドロスタットの血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。

10. 2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
------	-----------	---------

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 [16. 4 参照]	本薬の血中濃度が低下し、作用が减弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の代謝酵素であるCYP3A4、CYP2B6、UGT1A4等を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
複数の薬物代謝酵素 (CYP3A4、CYP2B6、UGT1A4等) の阻害剤 [16. 4 参照]	本薬の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4、CYP2B6、UGT1A4等を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
CYP1A2 の基質となる薬剤 テオフィリン、チザニジン等 [16. 7. 1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻害する。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール等 [16. 7. 1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド アミオダロン ソタロール等 バシレオチドパモ酸塩等 [8. 3、11. 1. 2 参照]	QT 延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	いずれも QT 延長の副作用を有するため。

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 低コルチゾール血症 (53. 9%)

低コルチゾール血症があらわれることがあり、副腎皮質機能不全に至るおそれがある。コルチゾール値が基準値を下回った場合や急速に低下した場合、低コルチゾール血症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮し、必要に応じて副腎皮質ステロイド投与等の適切な処置を行うこと。副腎皮質機能不全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. 1、8. 2 参照]

11. 1. 2 QT 延長 (3. 6%)

QT 間隔が 480msec を超えて延長した場合は、本剤の減量又は休薬を検討すること。[8. 3、9. 1. 1、10. 2、17. 3. 1 参照]

11. 2 その他の副作用

	30%以上	5～30%未満	5%未満
代謝	—	低カリウム血症、食欲減退	—
神経系	—	浮動性めまい、頭痛	失神
循環器	—	—	頻脈
血管	—	低血圧	—
消化器	—	悪心、嘔吐、下痢	腹痛
皮膚	—	男性型多毛症、ざ瘡	発疹
臨床検査	—	血中コルチコロビン増加、血中テストステロン増加	トランスアミンアーゼ上昇、心電図 QT 延長
その他	疲労	浮腫、けん怠感	—

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

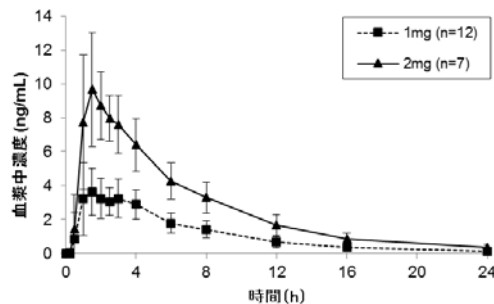
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人（19例）にオシロドロスタット1及び2mgを単回経口投与したとき、投与1.5時間後（中央値）に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。消失半減期は約4.8時間であった¹⁾。



オシロドロスタット1及び2mgを単回経口投与したときの血漿中濃度時間推移（平均値±標準偏差）

オシロドロスタット1及び2mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1mg (n=12)	2mg (n=7)
C _{max} (ng/mL)	4.84 ± 0.96	11.51 ± 3.13
T _{max} (h)※	1.50 (1.00 ~ 4.00)	1.50 (1.00 ~ 3.00)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	27.88 ± 7.64	66.89 ± 14.95
T _{1/2} (h)	4.79 ± 1.04	4.82 ± 0.60

平均値±標準偏差、※中央値（最小値～最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人（10例）にオシロドロスタット1mgを1日2回13日間反復投与したとき、投与約1.5時間後（中央値）にC_{max}に到達した¹⁾。蓄積比の平均値は1.0であり、反復投与後の蓄積は認められなかった。

クッシング病患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤を1日2回経口投与したとき、投与24週時の本剤1回1、5、10及び30 mg投与における最高血漿中濃度の範囲は、それぞれ0.36～7.36（20例）、5.94～43.30（22例）、14.70～98.80（20例）及び124.00～250.00（2例）ng/mLであった。

16.2 吸収

健康成人（20例）に本剤30mgを空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}はそれぞれ11%及び21%減少し、臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった。AUCの幾何平均値の比とその90%信頼区間は0.89 [0.86, 0.92]、C_{max}の幾何平均値の比とその90%信頼区間は0.79 [0.74, 0.84]であった²⁾。

16.3 分布

健康成人（5例）に¹⁴C標識したオシロドロスタット50mg^注を単回経口投与したときの見かけの分布容積は約100Lであった（外国人のデータ）。また、蛋白結合率は36.7%であり、血漿に対する血液中の濃度比は0.85であった（*in vitro*）²⁾。

16.4 代謝

オシロドロスタットは主にCYP3A4、CYP2B6、CYP2D6による酸化的代謝と、UGT1A4、UGT2B7、UGT2B10によるグルクロン酸抱合により代謝される（*in vitro*）。健康成人（5例）に¹⁴C標識したオシロドロスタット50mg^注を単回経口投与したとき、血漿中には、主な代謝物として二酸化代謝物が41.8～60.9%、グルクロン酸抱合体が7.6～10.7%、一酸化代謝物が3.8～8.8%認められた（外国人のデータ）。

また、オシロドロスタットはCYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5に対して、オシロドロスタットの二酸化代謝物はUGT1A1に対して阻害作用を示したことから、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある（*in vitro*）¹⁾。[10.2 参照]

16.5 排泄

健康成人（5例）に¹⁴C標識したオシロドロスタット50mg^注を単回経口投与したとき、放射能の大部分は尿中に排泄され（投与量の90.6%）、糞中への排泄はわずか（投与量の1.58%）であった。尿中に排泄された未変化体は投与量の5.2%であり、主要な消失経路は代謝である（外国人のデータ）¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者における薬物動態

健康成人（6例）、重度腎機能障害者（6例）及び末期腎不全患者（3例）に本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康成人に対する重度腎機能障害者及び末期腎不全患者における血漿中オシロドロスタットのC_{max}の幾何平均値の比とその90%信頼区間は0.90 [0.73, 1.10] 及び0.82 [0.64, 1.06]、AUC_{last}の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、0.96 [0.75, 1.24] 及び0.99 [0.73, 1.35] であった¹⁾（外国人のデータ）。

本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 (n=6)	重度腎機能障害者 (n=6)	末期腎不全患者 (n=3)
C _{max} (ng/mL)	207 (28.6)	186 (11.7)	171 (9.2)
AUC _{last} (ng·h/mL)	1740 (30.3)	1670 (17.5)	1720 (25.6)

幾何平均値（変動係数%）

重度腎機能障害者（eGFR 15～29 mL/min/1.73m²）

末期腎不全患者（eGFR 15mL/min/1.73m²未満）

16.6.2 肝機能障害者における薬物動態

健康成人（9例）並びに軽度（8例）、中等度（8例）及び重度肝機能障害者（7例）に本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康成人に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者における血漿中オシロドロスタットのC_{max}の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、0.91 [0.65, 1.29]、0.85 [0.60, 1.20]、0.80 [0.56, 1.14]、AUC_{last}の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、0.87 [0.57, 1.33]、1.45 [0.95, 2.22]、2.64 [1.70, 4.09]であった¹⁾（外国人のデータ）。[9.3参照]

本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 (n=9)	軽度肝機能障害者 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)	重度肝機能障害者 (n=7)
C _{max} (ng/mL)	206 (18.9)	188 (81.8)	174 (28.7)	164 (29.7)
AUC _{last} (ng·h/mL)	1470 (28.0)	1280 (103.6)	2140 (42.9)	3880 (28.0)

幾何平均値（変動係数%）
軽度肝機能障害者（Child-Pughスコア：5～6）
中等度肝機能障害者（Child-Pughスコア：7～9）
重度肝機能障害者（Child-Pughスコア：10～15）

16. 7 薬物相互作用
16. 7. 1 CYP 基質

健康成人（20例）にオシロドロスタット50mg^注と各CYP分子種の基質となるカクテルを単回併用投与したときの各CYP基質の薬物動態に及ぼす影響は、以下のとおりであった¹⁾（外国人のデータ）。[10. 2参照]

各CYP分子種の基質となる薬剤の薬物動態パラメータの比

併用薬	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (オシロドロスタット併用投与時/基質となる薬剤単独投与時)	
	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng・h/mL)
カフェイン (CYP1A2 の基質)	1. 07 [0. 99, 1. 15]	2. 33 [2. 10, 2. 59]
オメプラゾール (CYP2C19 の基質)	1. 61 [1. 40, 1. 84]	1. 91 [1. 74, 2. 11]
デキストロメトर्फ ァン (CYP2D6 の基質)	1. 35 [1. 21, 1. 50]	1. 48 [1. 34, 1. 63]
ミダゾラム (CYP3A4/5 の基質)	1. 47 [1. 32, 1. 62]	1. 50 [1. 41, 1. 60]

併用投与時の解析対象は19例

16. 7. 2 経口避妊薬

健康成人女性（24例）に、本剤1回30 mgを1日2回反復経口投与し、経口避妊薬（エチニルエストラジオール0. 03mg及びレボノルゲストレル0. 15mg）を単回併用投与したとき、各経口避妊薬のCmax及びAUClastの幾何平均値の比（併用投与時/経口避妊薬単独投与時）とその90%信頼区間は、エチニルエストラジオールで0. 88 [0. 83, 0. 94] 及び1. 03 [0. 96, 1. 11]、レボノルゲストレルで0. 86 [0. 74, 1. 00] 及び1. 02 [0. 92, 1. 13] であった¹⁾（外国人のデータ）。
注）承認最高用量は1回30mgである。

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

クッシング病患者を対象としたランダム化治療中止（RW）試験において、本剤の有効性及び安全性を検討した。本試験のコア期は、26週間の本剤投与期、8週間のRW期、14週間の本剤継続期で構成され、その後も臨床効果が得られた被験者は任意の継続投与期に移行することとされた。
本剤1回2mgを1日2回経口投与から開始し、投与12週まで2週間毎に、平均尿中遊離コルチゾールの基準範囲（11～138nmol/24h）を目標に、1回5、10、20又は30mgの範囲で1レベルずつ用量調節された [実際の投与量範囲：0. 33～60mg/日、平均投与量の中央値（範囲）：7. 1（1. 1, 53. 9）mg/日]。
合計137例（日本人9例含む）に本剤が投与され、投与26週までの投与を完了した118例のうち、ランダム化の適格基準（投与12週時以降に増量せずに24週まで投与を継続し、投与24週時の平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限以下）を満たした71例が投与26週時に本剤群（36例、うち日本人2例）又はプラセボ群（35例、うち日本人2例）に無作為に割り付けられ、RW期で本剤又はプラセボが投与された。なお、ランダム化の適格基準に不適格であった被験者（47例、うち日本人2例）は非盲検下で本剤投与が継続された。

主要評価項目であるRW期終了時（34週時）の完全奏効（平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限以下の被験者の割合）率は以下のとおりであり、本剤のプラセボ群に対する優越性が示された（p<0. 001、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%）。

	投与34週時の完全奏効 率※1% (該当例数/評価例数)	オッズ比 [95%信頼区間] p値※2
本剤群	86. 1 (31/36)	13. 71 [3. 73～53. 44] <0. 001
プラセボ群※3	29. 4 (10/34)	

※1：平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限以下となった被験者の割合。ただし、RW期に治験薬を中止又は増量した被験者は非奏効とした。
※2：24週時の用量（≤5mg 1日2回 / >5mg 1日2回）及び下垂体放射線照射治療歴の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%
※3：ランダム化されたが治験薬を投与されなかった1例は本解析からは除外された。

投与12週時以降に本剤を増量した場合は非奏効としたときの投与24週時の完全奏効率とその95%信頼区間は、52. 6 [43. 9, 61. 1] %（72/137例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である30%を超えた。また、各時点での完全奏効率及び平均尿中遊離コルチゾールの結果は、以下のとおりであった。

	完全奏効率%	平均尿中遊離コルチゾール
ベースライン	—	476. 4 [35. 6～9611. 6] (137)
12週時	71. 5 (98/137)	62. 5 [5. 3～1006. 2] (125)
		-84. 1 [-99. 8～-23. 0] (125)
24週時	67. 9 (93/137)	75. 5 [5. 6～2511. 6] (125)
		-82. 3 [-99. 4～-339. 5] (125)
48週時	66. 4 (91/137)	63. 3 [8. 2～514. 6] (108)
		-87. 9 [-99. 6～-105. 7] (108)
最終評価時	62. 8 (86/137)	90. 9 [6. 7～5422. 4] (137)
		-78. 8 [-99. 9～-339. 5] (137)

完全奏効率：割合%（該当例数/評価例数）
平均尿中遊離コルチゾール：中央値 [範囲]（評価例数）、上段：測定値（nmol/24h）、下段：ベースラインからの変化率（%）

副作用発現頻度は、92. 7%（127/137例）であり、主な副作用は、副腎機能不全、悪心各28. 5%（39/137例）、疲労23. 4%（32/137例）、グルココルチコイド欠乏症19. 7%（27/137例）、血中コルチコトリピン増加19. 0%（26/137例）であった³⁾。

17. 1. 2 国際共同第 II 相試験

クッシング病患者を対象とした非盲検非対照試験において、オシロドロスタットの有効性及び安全性を検討した。本試験は、パート1（Proof-of-concept）及びパート2（長期投与）で構成された。パート2では、オシロドロスタットは1回2又は5mg（平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限の3倍超の

場合)を1日2回経口投与から開始し、その後は尿中遊離コルチゾールの基準範囲を目標に用量調節された(実際の投与量範囲:1~60mg/日)。

パート2には合計19例[新規患者15例(日本人2例含む)、パート1からの移行例4例]が登録され、本剤の投与を受けた。副作用発現頻度は、94.7%(18/19例)であり、主な副作用は、副腎機能不全47.4%(9/19例)、血中コルチコトロピン増加42.1%(8/19例)、悪心及びホルモン値異常各36.8%(7/19例)であった³⁾。

17.1.3 国内第II相試験

クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした非盲検非対照試験において、本剤の有効性及び安全性を検討した。本試験は、12週間のコア期、及び忍容性が認められ、継続投与に同意した被験者を対象とした継続期で構成された。本剤1回2mgを1日2回経口投与から開始し、投与4週までは1週間毎に、それ以降は投与12週まで2週間毎に、血清中コルチゾール又は平均尿中遊離コルチゾールの基準範囲を目標に、1回5、10、20又は30mgの範囲で1用量レベルずつ用量調節された(実際の投与量範囲:0.5~10mg/日)。

合計9例[副腎腺腫5例、異所性副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)産生腫瘍3例、及びACTH非依存性両側副腎皮質結節性過形成1例]が登録され、本剤の投与を受けた。平均尿中遊離コルチゾールの中央値(範囲)は、ベースライン(評価例数9例)の841.80(277.9~10595.6)nmol/24hから12週時(評価例数7例)の77.10(6.2~141.2)nmol/24hに減少し、12週時のベースラインからの変化率の中央値(範囲)は、-94.47%(-99.0%~-52.6%)(評価例数7例)であった。また、12週時の完全奏効例(平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限以下の被験者)は、9例中6例であった。副作用発現頻度は、88.9%(8/9例)であり、主な副作用は、副腎機能不全66.7%(6/9例)、倦怠感33.3%(3/9例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ざ瘡様皮膚炎各22.2%(2/9例)であった³⁾。

17.3 その他

17.3.1 QTc/QTc 評価試験

健康成人(86例)にオシロドロスタット10mg及び150mg^{2b)}を単回経口投与したとき、QTcFのベースラインからの平均変化量のプラセボとの差ΔQTcFの最大値は、1.73ms(90%信頼区間:0.15, 3.31)及び25.38ms(90%信頼区間:23.53, 27.22)であった。オシロドロスタット30mgを1日2回投与後の定常状態C_{max}予測値(232.26ng/mL)におけるΔQTcFの平均値とその90%信頼区間は、5.3ms[4.1, 6.4]と推定された(外国人のデータ)²⁾。[8.3, 9.1.1, 11.1.2参照]

注)承認最高用量は1回30mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

副腎でのコルチゾール生合成の最終段階を触媒する11β-水酸化酵素を阻害することで、11-デオキシコルチゾールからコルチゾールへの変換を抑制する。

18.2 11β-水酸化酵素阻害作用

*In vitro*において、ヒト11β-水酸化酵素を過剰発現させたチャイニーズハムスター肺細胞の酵素活性を阻害した(IC₅₀値2.5nM)。⁴⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:オシロドロスタットリン酸塩(Osilodrostat Phosphate)

化学名:

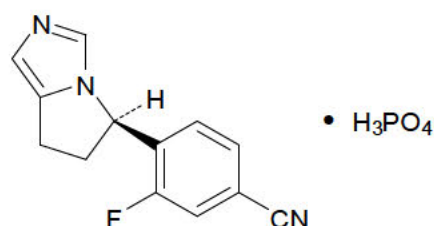
4-[(5R)-6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl]-3-fluorobenzonitrile monophosphate

分子式:C₁₃H₁₀FN₃・H₃PO₄

分子量:325.23

性状:白色の粉末である。水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン、ポリエチレングリコールに溶けにくく、アセトニトリル、ヘプタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフランに極めて溶けにくい。

化学構造式:



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈イスツリサ錠1mg〉

30錠 [10錠 (PTP) × 3]

〈イスツリサ錠5mg〉

30錠 [10錠 (PTP) × 3]

23. 主要文献

- 1) 社内資料:臨床薬理試験(2021年●月●日承認、CTD2.7.2.2及びCTD2.7.6.2)
- 2) 社内資料:臨床薬理試験(2021年●月●日承認、CTD2.7.2.3)
- 3) 社内資料:臨床概要(2021年●月●日承認、CTD2.7.3.3、CTD2.7.4.2及びCTD2.7.6.4)
- 4) Menard J, et al.: J Transl Med. 2014; 12: 340

24. 文献請求先及び問い合わせ先

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
〒102-0082 東京都千代田区一番町10番地2
TEL:03-4510-2922

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
〒102-0082 東京都千代田区一番町10番地2

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠

目 次

目 次	2
1 効能又は効果及びその設定根拠	3
1.1 効能又は効果，効能又は効果に関連する注意	3
1.2 効能又は効果の設定根拠	3
1.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠	4
2 用法及び用量及びその設定根拠	5
2.1 用法及び用量，用法及び用量に関連する注意	5
7.4. 飲み忘れた場合には、飲み忘れた分は服用せず、次の服用時に 1 回分の量を服用するよう指導すること。	5
2.2 用法及び用量の設定根拠	5
2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠	7
3 参考文献	9

1 効能又は効果及びその設定根拠

1.1 効能又は効果，効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果

クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

設定せず

1.2 効能又は効果の設定根拠

クッシング症候群（CS）とは，慢性的なコルチゾール過剰状態（高コルチゾール血症）によって多様な身体的症状を呈する病態の総称である。CS の病型は，ACTH の自律的な過剰分泌による ACTH 依存性 CS と，副腎皮質からのコルチゾールの自律的な過剰分泌による ACTH 非依存性 CS に大別され，ACTH 依存性 CS は原因によりクッシング病（CD）と異所性 ACTH 産生腫瘍に分類される（平田 他 2015）。CS は，身体的，精神的変化によって患者の QoL を低下させるのみならず，慢性的な高コルチゾール血症が原因でさまざまな心血管系疾患や合併症が引き起こされ，死に至る危険性もある（Newell-Price et al. 2006, Sharma et al. 2015）。実際，CS 患者の死亡率は，年齢・性別構成を揃えた一般人口集団の死亡率と比べて約 4 倍高いとの報告もある（Etxabe and Vazquez 1994, Arnaldi et al. 2003, Lindholm et al. 2001）。

CS では，高コルチゾール血症が患者の臨床症状及び予後に重大な影響を及ぼすことから，コルチゾールを正常化させることが第一の治療目標である（Nieman et al. 2015, 平田 他 2015）。オシロドロスタットリン酸塩（LCI699）は，コルチゾール生合成の最終段階を触媒する 11 β -水酸化酵素（CYP11B1）の強力な阻害剤であり，この CYP11B1 阻害作用により副腎でのコルチゾール生合成を抑制し，高コルチゾール血症を是正すると考えられることから，すべての病型の CS に有効であることが期待される。

CS を適応症とした LCI699 の有効性及び安全性は主に，CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）及び国際共同第 II 相試験（C2201 試験）並びに，CD 以外の CS 患者を対象とした国内第 II 相試験（C1201 試験）の結果に基づき評価した。

C2301 試験は，26 週間の単群オープンラベル投与期，8 週間の二重盲検ランダム化治療中止期（LCI699 群：プラセボ群=1:1），及び 14 週間の単群オープンラベル投与期で構成され，臨床効果が得られた被験者はその後も任意の継続投与期で長期投与を受けた。LCI699 は 1 回 2 mg を 1 日 2 回の経口投与から開始し，以降は平均尿中遊離コルチゾール（mUFC）が基準値上限（138 nmol/24h）以下になるまで，1 回 5，10，20，30 mg を 1 日 2 回の順に増量可能とした。主要評価項目である，「RW 期中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率（mUFC が基準値上限以下の被験者の割合）」は，LCI699 群で 86.1%（31/36 名，95%CI：70.50，95.33），プラセボ群で 29.4%（10/34 名，95%CI：15.10，47.48）で

あり，プラセボ群と比べ LCI699 群で有意に高く（CMH 正確検定，両側 p 値<0.001），LCI699 のプラセボに対する有効性が検証された（2.7.3-3.2.1.1 項）。また，LCI699 投与開始後，6 週時に ULN 付近（189.7 nmol/24hr）まで低下し，それ以降，mUFC の平均値は概ね ULN 以下で維持された（2.5-4.3.1.2.3 項）

C1201 試験は，CD 以外の CS 患者を対象として LCI699 の安全性，忍容性，及び有効性を評価する第 II 相，オープンラベル，用量，漸増，多施設共同試験である。主要評価項目は，個々の被験者での 12 週時の mUFC のベースラインからの変化率であり，登録された 9 名のうち第 1 期（用量漸増期，1 週時～12 週時）を完了した 7 名すべてで 12 週時の mUFC はベースラインから低下し，これら 7 名での 12 週時の mUFC のベースラインに対する変化率は，副腎腺腫の 1 名（ベースラインから 52.6%低下）を除き，すべての被験者で 80%超の低下であった。また，12 週時以前に試験を中止した残る 2 名のベースラインから試験終了時までの mUFC の変化率は，それぞれ-96.1%（Day 30～Day 33）及び-95.7%（Day 61～Day 64）であり，これらの被験者でもベースラインからの低下がみられた（2.7.3-3.2.3.1 項）。この結果より，病型にかかわらず，すべての被験者で LCI699 投与による mUFC の低下が認められた。

CD 患者を対象に日本を含む国際共同試験である C2301 試験の安全性を検討した結果，LCI699 投与の忍容性は概ね良好で，比較的良好とみられる有害事象の多くは主に LCI699 の作用機序及び原疾患に起因する事象であり，新たな懸念は認められなかった。また，C2201 試験パート 2，及び CD 患者以外の CS 患者を対象に国内で実施した C1201 試験においても LCI699 投与の忍容性は概ね良好であり，十分管理可能な安全性プロファイルを示すことが示された。低コルチゾール血症，QT 延長がリスクとして特定されたが，これらについても十分な観察を行った上で適切に処置を行うことで，管理可能であると考えられた。

以上より，CD 患者を対象とした C2301 試験で全被験者と日本人被験者の有効性及び安全性プロファイルに大きな違いはみられなかったこと，また，CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験で CD 患者と同様に有効性及び安全性が確認されたことから，効能・効果を「クッシング症候群」とした。

なお，申請時の効能又は効果は「クッシング症候群」であったが，承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，効能又は効果を「クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）」に変更した。

1.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

設定せず。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量，用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

通常、成人にはオシロドロスタットとして 1 回 1 mg を 1 日 2 回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 30 mg を 1 日 2 回とする。

7. 用法及び用量に関連する使用上の注意

7.1. 血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により、適宜増減すること。なお、用量漸増は、個々の患者の反応性及び忍容性を考慮して行うが、漸増開始時は、1 回あたり 1~2 mg の増量幅を目安とし、それ以降も段階的に行うことが望ましい。

7.2. 十分な臨床効果が継続して得られるまでは、1~2 週に 1 回を目安に血中・尿中コルチゾール値等を測定することが望ましい。その後は、臨床症状等に応じて、測定頻度を減らしてもよい。[8.1 参照]

7.3. 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害のある患者では、1 回 1 mg を 1 日 1 回（夕）経口投与から、重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害のある患者では、1 回 1 mg を 2 日に 1 回（夕）経口投与から開始する。[16.6.2 参照]

7.4. 飲み忘れた場合には、飲み忘れた分は服用せず、次の服用時に 1 回分の量を服用するよう指導すること。

2.2 用法及び用量の設定根拠

臨床試験（C2301 試験及び C1201 試験）での用法・用量の設定根拠の詳細は [CTD2.5.4.2 項](#) に示す。

CS 患者に対する LCI699 の用法・用量は、CD 患者を対象とした C2301 試験の試験成績に基づき設定した。また、日本人の CD 以外の CS 患者を対象とした C1201 試験の結果も考慮した。

なお、C2301 試験及び C1201 試験では、1 回 2 mg を開始用量として 1 日 2 回投与し、12 週間の用量漸増期に 1 回 5 mg, 10 mg, 20 mg, 及び 30 mg（いずれも 1 日 2 回）の順に患者の状態に応じて漸増した。また、定期的に UFC を測定し、mUFC が ULN 以下となるよう用量調節した。C2301 試験及び C1201 試験の最高用量は、30 mg を 1 日 2 回とした。安全性の懸念がある場合は減量可能とした。いずれの試験でも LCI699 の優れた有効性と良好な安全性が示された。

上記を踏まえ、LCI699 の申請用法・用量である、「1 回 1 mg を 1 日 2 回」を開始用量とし、用量漸増は段階的に行うこと、また最高用量は「1 回 30 mg を 1 日 2 回」とすることの妥当性に

について、LCI699 の曝露量，平均投与量，及び安全性（有害事象の発現状況）等の臨床試験成績を基に検討し，以下に示す。

開始用量について

- 曝露量

母集団 PK 解析より，日本人は外国人よりバイオアベイラビリティが約 20%高いと推定され，この結果，外国人と比較して日本人では曝露量（AUC）が約 30%～40%高いと推定された。アジア人と非アジア人の比較でも同様の結果であった。

- 平均投与量

C2301 試験の FAS（N = 137）では，LCI699 の 1 日平均投与量の中央値（範囲）は 7.1（1.1～53.9）mg/日，日本人（N = 9）では，3.7（1.7～9.2）mg/日であり，全体より日本人で低い傾向であった。また，C1201 試験（N = 9）の LCI699 の 1 日平均投与量の中央値（範囲）は 2.57（1.17～7.54）mg/日であり，C2301 試験の日本人部分集団と同程度であった。

- 安全性

C2301 試験で，臨床的に注目すべき有害事象のうち，「低コルチゾール血症関連事象」の発現率は日本人で 77.8%（7/9 名），全体で 51.1%（70/137 名）であり，日本人で全体より高い傾向がみられた。また，C1201 試験（N = 9）で，PT 別で全体と比較して，発現率が高かった有害事象は，副腎機能不全（7 名，77.8%），倦怠感，上咽頭炎， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 3 名，33.3%）であった。臨床的に注目すべき有害事象の「低コルチゾール血症関連事象」は 7 名（77.8%）に発現し，C2301 試験の日本人集団と同程度の発現頻度であった。

以上より，日本人の LCI699 の曝露量が外国人と比べ高かったこと，1 日平均投与量が全体と比べ低い傾向にあったこと，さらに安全性に配慮し，本邦での開始用量は，「1 回 1 mg を 1 日 2 回」を開始用量とすることが適切と考えた。

用量漸増について

C2301 試験では，「低コルチゾール血症関連事象」を発現した被験者のうちの多くは，12 週までの用量漸増期に発現が認められたことから，用量漸増は，血中・尿中コルチゾール値，臨床症状等に基づき，漸増開始時は，1 回あたり 1～2 mg の増量幅を目安とし，それ以降も段階的に行うことが望ましいと考えた。また，臨床試験（C2301 試験）では，主要評価項目である「RW 期中止又は増量した被験者を非奏効例とした場合の RW 期終了時（34 週時）の完全奏効率」を正確に推定するため，試験デザインとして，用量漸増期である最初の 12 週間で有効性が得られる用量まで増量する必要があった。また，mUFC を中央検査機関で評価する必要があっ

たため、検査結果を得るまでにも一定の時間を要した。そのため、臨床試験では、厳格な用量漸増（12週間で、1回5, 10, 20, 30 mgの順に増量）を必要としたが、実臨床では、低コルチゾール血症関連事象のリスクを最小限に抑えつつ、コルチゾールの正常化を達成するため、漸増開始時は1回あたり1～2 mgの増量幅を目安として、臨床試験より緩やかで柔軟な用量漸増が望ましいと考えた。なお、LCI699の用量漸増は、個々の患者の反応性及び忍容性を考慮して段階的に行うこととしており、十分な臨床効果が維持されるまでは、1～2週に1回を目安に血中・尿中コルチゾール値等を測定することを推奨している。そのため、「1回1 mgを1日2回」を開始用量とし、漸増開始時は1回あたり1～2 mgの増量幅とした場合でも、積極的な増量が必要な患者は、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等に基づき、段階的かつ速やかに増量することが可能である。

最高用量について

用量漸増は、個々の患者の反応性及び忍容性に基づき行われること、また、臨床試験（C2301試験、C2201試験パート2、及びC1201試験）で、わずかな被験者（うち日本人1名）ではあったが、試験で規定した最高用量（1回30 mgを1日2回）の投与が必要であったことから、「1回30 mgを1日2回」を最高用量とした。なお、各臨床成績の項は、実際の投与量範囲及びC2301試験では実際の維持投与量の範囲（24週時の25～75パーセンタイル）も併記した。

なお、申請時の用法及び用量は「通常、成人にはオシロドロスタットとして1回1 mgを1日2回経口投与から開始する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30 mgを1日2回までとする。」であったが、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、用法及び用量を「通常、成人にはオシロドロスタットとして1回1 mgを1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30 mgを1日2回とする。」に変更した。

2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

(1) 用法・用量の調節は、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により、適宜増減することとした。臨床試験（C2301試験、C2201試験パート2、及びC1201試験）では、有効性の評価は、UFCの個体内変動の影響を最小化するために、UFCを3回測定してその平均値（mUFC）を評価指標に用いた。また、治験薬の用量調節は、mUFC（C1201試験ではmUFC又は血中コルチゾール）及び低コルチゾール血症又は副腎機能不全の徴候・症状に基づき実施した。しかしながら、実臨床では、一般的にCS患者で用いられているモニタリング方法（例：血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等）を広く適用することが適切であると考えた。

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

また、用量漸増は、個々の患者の反応性及び忍容性を考慮して行うが、漸増開始時は、1 回あたり 1～2 mg の増量幅を目安とし、それ以降も段階的に行うことが望ましいとし、この設定根拠は[2.7.3-4.1.2 項]に示した。

(2) CS の治療はコルチゾール値に基づいて判断することが重要であり、十分な臨床効果が維持されるまでは、1～2 週に 1 回を目安に血中・尿中コルチゾール値等を測定することが推奨される。その後は、臨床症状等に応じて、測定頻度を減らすことが可能である。

(3) 健康被験者、並びに軽度、中等度、及び重度肝機能障害患者に LCI699 を単回投与したときの PK パラメータ：C2103 試験の結果から、健康被験者と比較したとき、肝機能障害の重症度の増加に伴って LCI699 の Cmax の幾何平均比はわずかに低下する傾向であった（軽度、中等度、及び重度でそれぞれ 0.912，0.846，及び 0.798）。軽度肝機能障害患者での LCI699 の曝露量（Cmax 及び AUC）は、健康被験者の曝露量と同程度であった。中等度及び重度肝機能障害患者では、健康被験者と比較して AUCinf が増加する傾向が認められ、幾何平均比はそれぞれ 1.44 及び 2.66 であった[2.7.3-4.1.4 項]）。

以上より、PK 曝露量の増加の程度を考慮し、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス A）では、投与量の調節は不要である。一方、中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害のある患者では、1 回 1 mg を 1 日 1 回（夕）経口投与から、重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害のある患者では、1 回 1 mg を 2 日に 1 回（夕）経口投与から開始することとした。

(4) 服用を忘れた場合は、予定された次の服用からの再開とすることとし、服用されなかった投与分を遅れて服用することにより、投与量が 2 倍となることを避けるよう注意喚起した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、用法及び用量に関連する注意を以下のとおりに変更した。

- 7.1 投与量は、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により調整すること。投与開始後、用量を漸増する場合は 1～2 週間に 1 回を目安に増量し、増量幅は 1 回 1～2 mg を目安とする。副作用の発現や、コルチゾール値が基準値を下回った場合及び急速に低下した場合には、本剤の減量又は休薬を考慮し、適切な処置を行うこと。
- 7.2 投与開始後、十分な臨床効果が維持されるまでは、1～2 週間に 1 回を目安に血中・尿中コルチゾール値等を測定すること。その後も定期的に測定すること。
- 7.3 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害患者では、1 回 1 mg を 1 日 1 回、重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害患者では、1 回 1 mg を 2 日に 1 回を目安に投与を開始し、投与タイミングは夕方とすることが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 7.4 本剤の服用を忘れた場合は、次のあらかじめ定めた服用時に 1 回分の量を服用すること。

3 参考文献

Arnaldi et al. 2003

Etxabe and Vazquez 1994

Lindholm et al. 2001

Newell-Price et al. 2006

Nieman et al. 2015

Sharma et al. 2015

平田結喜緒，成瀬光栄，他(編) (2015) クッシング症候群診療マニュアル. 改訂第2版診断と治療社. (available upon request)

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 「1. 警告」欄	5
1.1 「1. 警告」	5
1.2 「1. 警告」の設定根拠	5
2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄	5
2.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」	5
2.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠	5
3 「8. 重要な基本的注意」欄	5
3.1 「8. 重要な基本的注意」	5
3.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠	6
4 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄	7
4.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄	7
4.1.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」	7
4.1.2 「9.1 合併症・既往歴等の患者のある患者」設定根拠	7
4.2 「9.2 腎機能障害患者」欄	8
4.2.1 「9.2 腎機能障害患者」	8
4.2.2 「9.2 腎機能障害患者」の設定根拠	8
4.3 「9.3 肝機能障害患者」欄	8
4.3.1 「9.3 肝機能障害患者」	8
4.3.2 「9.3 肝機能障害患者」の設定根拠	8
4.4 「9.4 生殖能を有する者」欄	9
4.4.1 「9.4 生殖能を有する者」	9
4.4.2 「9.4 生殖能を有する者」の設定根拠	9
4.5 「9.5 妊婦」欄	9
4.5.1 「9.5 妊婦」	9
4.5.2 「9.5 妊婦」の設定根拠	10
4.6 「9.6 授乳婦」欄	10
4.6.1 「9.6 授乳婦」	10
4.6.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠	10
4.7 「9.7 小児等」欄	10
4.7.1 「9.7 小児等」	11
4.7.2 「9.7 小児等」の設定根拠	11
4.8 「9.8 高齢者」欄	11
4.8.1 「9.8 高齢者」	11
4.8.2 「9.8 高齢者」の設定根拠	11
5 「10. 相互作用」欄	11

5.1	「10. 相互作用」欄	11
5.1.1	「10. 相互作用」	11
5.1.2	「10. 相互作用」の設定根拠.....	11
5.2	「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」欄	12
5.2.1	「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」	12
5.2.2	「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」の設定根拠.....	12
5.3	「10.2 併用注意（併用に注意すること）」欄	12
5.3.1	「10.2 併用注意（併用に注意すること）」	12
5.3.2	「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の設定根拠.....	12
6	「11. 副作用」欄	14
6.1	「11. 副作用」欄	14
6.1.1	「11. 副作用」	14
6.1.2	「11. 副作用」の設定根拠.....	14
6.2	「11.1 重大な副作用」欄	14
6.2.1	「11.1 重大な副作用」	14
6.2.2	「11.1 重大な副作用」の設定根拠.....	14
6.3	「11.2 その他の副作用」欄	15
6.3.1	「11.2 その他の副作用」	15
6.3.2	「11.2 その他の副作用」の設定根拠.....	16
7	「12. 臨床検査結果に及ぼす影響」欄	16
7.1	「12. 臨床結果に及ぼす影響」	16
7.2	「12. 臨床結果に及ぼす影響」の設定根拠	16
8	「13. 過量投与」欄	16
8.1	「13. 過量投与」	16
8.2	「13. 過量投与」の設定根拠	16
9	「14. 適用上の注意」欄	17
9.1	「14. 適用上の注意」	17
9.2	「14. 適用上の注意」の設定根拠	17
10	「15. その他の注意」欄	17
10.1	「15.1 臨床使用に基づく情報」欄	17
10.1.1	「15.1 臨床使用に基づく情報」	17
10.1.2	「15.1 臨床使用に基づく情報」の設定根拠.....	17
10.2	「15.2 非臨床試験に基づく情報」欄	17
10.2.1	「15.2 非臨床試験に基づく情報」	17
10.2.2	「15.2 非臨床試験に基づく情報」の設定根拠.....	17
11	「20. 取扱い上の注意」欄	17
11.1	「20. 取扱い上の注意」	17

11.2	「20. 取扱い上の注意」の設定根拠	17
------	--------------------------	----

1 「1. 警告」欄

1.1 「1. 警告」

記載なし

1.2 「1. 警告」の設定根拠

記載なし

2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄

2.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠

医薬品の一般的注意として設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、禁忌を以下のとおりに変更した。

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 副腎皮質機能不全の患者 [急性副腎不全をきたすことがある。]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3 「8. 重要な基本的注意」欄

3.1 「8. 重要な基本的注意」

8.1 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、低コルチゾール血症があらわれることがあるので、血中・尿中コルチゾール値等を測定すること。悪心、嘔吐、疲労、腹痛、食欲不振、めまい等の症状があらわれた場合には主治医に連絡するよう患者に指導すること。低コルチゾール血症が疑われた際には、低血圧、低ナトリウム血症、高カリウム血症及び低血糖に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[7.2、11.1.1 参照]

8.2 QT 延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始 1 週後を目安に心電図検査を行うこと。また、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。[9.1.1、11.1.2、17.3.1 参照]

8.3 本剤の投与中に副腎ホルモン前駆体の血中濃度が上昇し、低カリウム血症、浮腫、高血圧があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、必要に応じてカリウム補充等の適切な処置を行うこと。

3.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠

8.1 本剤の投与により、本剤の作用機序であるコルチゾール生合成の阻害により低コルチゾール血症を引き起こす可能性があり、本剤の臨床試験において低コルチゾール血症が報告されているので、本剤投与中は十分な注意が必要であるため設定した。

8.2 Thorough QT/QTc 試験において、本剤 150mg 群（最大臨床用量の 5 倍）QT 延長が認められた。線形混合効果モデルに基づいた濃度－反応関係の回帰分析の結果、LCI699 の濃度依存性の QT 延長であったことから、心電図検査を行うなど十分な注意が必要であるため設定した。

8.3 本剤の作用機序により、コルチゾール及びアルドステロン前駆体（11-デオキシコルチゾール、11-デオキシコルチコステロン）の血中濃度が上昇し、ミネラルコルチコイド受容体が活性化された場合は低カリウム血症、浮腫、高血圧が発現する可能性がある。本剤の臨床試験においてもこれらの事象が報告されていることから、十分な注意が必要であるため設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、重要な基本的注意を以下のとおりに変更した。

8.1 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、低コルチゾール血症があらわれることがあり、副腎皮質機能不全に至るおそれがある。定期的に血中・尿中コルチゾール値等を測定し、患者の状態を十分に観察すること。特に、ストレス等でコルチゾール需要が増加している状態のときは注意すること。コルチゾール値が基準値を下回った場合や急速に低下した場合、低コルチゾール血症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の減量又は休薬や、副腎皮質ステロイド投与を含めて適切な処置を行うこと。また、低血圧、低ナトリウム血症、高カリウム血症及び低血糖の発現に注意すること。

本剤の投与を再開する場合は、コルチゾール値（24 時間尿中遊離コルチゾール値、血中コルチゾール値等）が基準値下限を超え、症状が消失したことを確認した上で、投与中止時の用量より低用量とする等、慎重に投与を開始すること。[7.1、7.2、8.2、11.1.1 参照]

8.2 患者に対し、低コルチゾール血症が疑われる症状（悪心、嘔吐、疲労、腹痛、食欲不振、めまい等）が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。[8.1、11.1.1 参照]

8.3 QT 延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後 1 週間以内を目安に心電図検査を行うこと。また、増量時も含め、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。[9.1.1、10.2、11.1.2、17.3.1 参照]

8.4 本剤の投与中にコルチゾール及びアルドステロン前駆体（11-デオキシコルチゾール、11-デオキシコルチコステロン）及びアンドロゲンの血中濃度が上昇し、低カリウム血症、浮腫、高血圧等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低カリウム血症の患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行うこと。本剤の投与中に低カリウム血症が生じた場合は、必要に応じてカリウム補充

を行い、カリウム補充で改善がみられない場合は、本剤の減量又は休薬を含めて適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

8.5 副腎皮質刺激ホルモン産生下垂体腫瘍によるクッシング症候群（クッシング病）では、下垂体腫瘍が増大し、視野狭窄などの重篤な症状を生じるおそれがあるので、定期的に画像検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。腫瘍の増大が認められた場合は、他の治療法への切替え等の適切な処置を行うこと。

8.6 めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.7 本剤は、クッシング症候群の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与すること。

4 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄

4.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄

4.1.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」

9.1.1 QT 延長のリスク因子を有する患者（先天性 QT 延長症候群、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、電解質異常）

頻回に心電図検査を行うこと。QT 延長を起こすおそれがある。なお、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、投与中は定期的に血液検査を行うこと。[8.2、11.1.2、17.3.1 参照]

4.1.2 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」設定根拠

9.1.1 Thorough QT/QTc 試験において、150mg 群（最大臨床用量の 5 倍）で QT 延長が認められた。線形混合効果モデルに基づいた濃度－反応関係の回帰分析の結果、LCI699 の濃度依存性の QT 延長であったことから、QT 延長を発現するリスクが高い患者には本剤を慎重に投与する必要があるため設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、合併症・既往歴等のある患者の項を以下のとおりに変更した。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 延長を起こしやすい患者（先天性 QT 延長症候群、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、電解質異常の患者等）

定期的に心電図検査を行うこと。QT 延長を起こすおそれがある。

低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に

必ず電解質の補正を行い、投与中は定期的に血液検査を行うこと。[8.3、11.1.2、17.3.1 参照]

9.1.2 高血圧のある患者

投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。血圧が上昇するおそれがある。[8.4 参照]

4.2 「9.2 腎機能障害患者」欄

4.2.1 「9.2 腎機能障害患者」

9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者

尿中コルチゾール値の臨床的評価については注意すること。GFR の低下に伴いコルチゾールの尿中排泄が減少し、尿中コルチゾール値が低くなる。

4.2.2 「9.2 腎機能障害患者」の設定根拠

9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者では、GFR が低下することでコルチゾールの尿中排泄が減少し、尿中コルチゾール値が低下すると考えられる。尿中コルチゾール値の低下について判断し、尿中コルチゾール値の臨床的評価に注意する必要があるため設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、腎機能障害患者の項は削除することとした。

4.3 「9.3 肝機能障害患者」欄

4.3.1 「9.3 肝機能障害患者」

9.3 肝機能障害患者

用量漸増中は、血中・尿中コルチゾール値等を頻回に測定する等、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、16.6.2 参照]

4.3.2 「9.3 肝機能障害患者」の設定根拠

個々の患者でオシロドロスタットに対する反応性に個体差が考えられること、また肝機能障害患者ではオシロドロスタットの曝露量が増加すること、肝機能障害患者での臨床データは限られていることから、特に用量漸増中はオシロドロスタットによるコルチゾール値の推移に注意する必要があると考え、注意喚起を設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、肝機能障害患者の項を以下のとおりに変更した。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害患者

1 回 1mg を 2 日に 1 回を目安に投与を開始すること。用量を漸増する場合は、血中・尿中コルチゾール値等を頻回に測定する等、患者の状態を十分に観察し、1 回 1mg を 1 日 1 回、1 回 1mg を 1 日 2 回に増量する等、段階的に行うことが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、重度の肝機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている。[7.3、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害患者

1 回 1mg を 1 日 1 回を目安に投与を開始すること。用量を漸増する場合は、血中・尿中コルチゾール値等を頻回に測定する等、患者の状態を十分に観察し、1 回 1mg を 1 日 2 回に増量する等、段階的に行うことが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、中等度の肝機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている。[7.3、16.6.2 参照]

4.4 「9.4 生殖能を有する者」欄

4.4.1 「9.4 生殖能を有する者」

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与中止後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。動物実験（ラット）において、雌で発情周期の異常、交配までの所要日数の延長、交配率及び受胎率の低下、並びに黄体数、着床数及び生存胚数の減少が認められている。

4.4.2 「9.4 生殖能を有する者」の設定根拠

欧州の添付文書を参考に、避妊する期間として本剤投与中及び本剤投与後 1 週間を設定した。また、本剤投与前に妊娠の有無を確認し、妊娠している場合には、治療上の有益性を踏まえて本剤投与の判断をする必要があるため、臨床試験のプロトコールに準じて設定した。さらに、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、生殖能への影響が認められたことから設定した。

4.5 「9.5 妊婦」欄

4.5.1 「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。動物実験（ラット、ウサギ）で、母動物毒性が発現する用量（ラット及びウサギで臨床曝露量のそれぞれ 86 倍及び約 9 倍）で胚・胎児死亡の増加、胎児体重の減少（ラット）、生存胎児数の減少、外表奇形（ラット）、内臓変異及び骨格変異の増加（ラット）

を含む胚・胎児毒性及び催奇形性が認められている。別の動物実験（ラット）では母動物に毒性が発現する用量で分娩異常、分娩遅延が認められている。

4.5.2 「9.5 妊婦」の設定根拠

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性（ラット）が認められた。また、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、分娩異常、分娩遅延が認められたことから設定した。また、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課 事務連絡）No.36 9.5 妊婦 A.「・当該医薬品の薬理作用、非臨床試験成績、臨床試験成績等から妊娠、胎児又は出生児への影響が懸念されるが、【投与しないこと】及び【投与しないことが望ましい】のいずれにも当てはまらないもの。」「・非臨床試験成績等がなく、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であるもの。」を踏まえて設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、妊婦の項を「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）では、ラット及びウサギの臨床最高用量における曝露量のそれぞれ43倍及び約4.3倍で胚・胎児死亡の増加、胎児体重の減少（ラット）、生存胎児数の減少、外表奇形（ラット）、内臓変異（ラット）及び骨格変異の増加を含む胚・胎児毒性及び催奇形性が認められている。別の動物実験（ラット）では、分娩異常、分娩遅延が認められている。[2.3 参照]」に変更した。

4.6 「9.6 授乳婦」欄

4.6.1 「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。なお、本剤投与中止後少なくとも1週間は授乳しないことが望ましい。

4.6.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠

欧州の添付文書を参考に、少なくとも1週間を設定した。オシロドロスタットの乳汁中への移行は不明であり、児や乳汁産生に関するデータがないことから、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No.38 9.6 授乳婦 A.「・非臨床試験で乳汁への移行が認められるが、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であるもの。」

「・非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるもの。」

「・薬理作用又は非臨床試験での乳汁移行性等から、ヒトで哺乳中の児における影響が懸念されるが、【授乳を避けさせること】及び【授乳しないことが望ましい】のいずれにも当てはまらないもの。」を踏まえて設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、授乳婦の項を「授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本薬の特性を踏まえると乳汁中に移行する可能性があり、本薬の薬理作用から児の副腎機能への影響が懸念される。」に変更した。

4.7 「9.7 小児等」欄

4.7.1 「9.7 小児等」

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

4.7.2 「9.7 小児等」の設定根拠

18歳未満の患者を対象とした臨床試験を実施していないことから記載した。

4.8 「9.8 高齢者」欄

4.8.1 「9.8 高齢者」

記載なし。

4.8.2 「9.8 高齢者」の設定根拠

記載なし。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、高齢者の項を「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ことが多い。」に変更した。

5 「10. 相互作用」欄

5.1 「10. 相互作用」欄

5.1.1 「10. 相互作用」

オシロドロスタットは CYP3A4、CYP2B6、CYP2D6 等の複数の酵素により代謝される。また、本薬の膜透過性は高く、排出トランスポーターを介した相互作用の可能性は低い。本薬は *in vitro* で CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対する阻害作用を示した。CYP1A2 及び CYP2C19 により代謝される治療域が狭い薬剤との併用に注意すること。[16.7.1 参照]

5.1.2 「10. 相互作用」の設定根拠

LCI699 の代謝には複数の酵素が関与しており、全身クリアランスの 25%を超える単一の酵素は関与していないため、本薬が薬物相互作用の被相互作用薬となる可能性は低い。

ヒト Caco-2 細胞系において、LCI699 は高い膜透過性及び低い efflux ratio (Papp A to B/B to A

ratio : 1.3) を示し、efflux ratio に対する阻害薬の影響はわずかであったことから、LCI699 の PK は P-gp 又は MRP を介した排出機構の影響をほとんど受けないことが示唆された。

In vitro 試験成績より、LCI699 は CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP2E1 に対する阻害を示した。健康被験者を対象に薬物相互作用試験を実施した結果、LCI699 は中程度の CYP1A2 阻害剤（カフェインの曝露量が 2.54 倍に増加）、弱～中程度の CYP2C19 阻害剤（オメプラゾールの曝露量が 1.86 倍に増加）、及び弱い CYP2D6 及び CYP3A4/5 阻害剤（デキストロメトルフアン及びミダゾラムの曝露量がそれぞれ 1.54 倍及び 1.50 倍に増加）であったことから、CYP1A2 及び CYP2C19 により代謝される治療域が狭い薬剤との併用について注意喚起が必要と考え、設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、相互作用の項を「オシロドロスタットは主に CYP3A4、CYP2B6、CYP2D6 による酸化的代謝と、UGT1A4、UGT2B7、UGT2B10 によるグルクロン酸抱合により代謝されるため、複数の代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤を併用する場合にはオシロドロスタットの血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。」に変更した。

5.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」欄

5.2.1 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」

記載なし。

5.2.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」の設定根拠

記載なし。

5.3 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」欄

5.3.1 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン、チザニジン [16.7.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素（CYP1A2）を阻害する。
QT 延長を起こす薬剤 [11.1.2 参照]	QT 延長を起こすおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	いずれも QT 延長の副作用を有するため。

5.3.2 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の設定根拠

・ テオフィリン、チザニジン

健康被験者を対象に LCI699（50 mg）と CYP プローブ基質のカクテルを単回併用投与した結果、LCI699 は CYP1A2 に対する中程度の阻害剤であることが示された。テオフィリン、チザニ

ジンのような治療域の狭い CYP1A2 の基質と併用する場合、それらの血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意喚起する必要があると考え設定した。

・QT 延長を起こす薬剤

Thorough QT/QTc 試験において、QT 間隔に対する LCI699 の用量依存的な影響が示唆され、LCI699 150mg 群（最大臨床用量の 5 倍）で QT 延長が認められた。QT 延長を起こす薬剤と併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こす可能性があることから、注意喚起する必要があると考え設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、併用注意の項を以下のとおりに変更した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 [16.4 参照]	本薬の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の代謝酵素である CYP3A4、CYP2B6、UGT1A4 等を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
複数の薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2B6、UGT1A4 等）の阻害剤 [16.4 参照]	本薬の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4、CYP2B6、UGT1A4 等を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
CYP1A2 の基質となる薬剤 テオフィリン、チザニジン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素（CYP1A2）を阻害する。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド アミオダロン ソタロール等 パシレオチドパモ酸塩等 [8.3、11.1.2 参照]	QT 延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	いずれも QT 延長の副作用を有するため。

6 「11. 副作用」欄

6.1 「11. 副作用」欄

6.1.1 「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。

6.1.2 「11. 副作用」の設定根拠

副作用に対する全般的な注意であり、添付文書新記載要領のテンプレートであるため記載した。

6.2 「11.1 重大な副作用」欄

6.2.1 「11.1 重大な副作用」

11.1.1 低コルチゾール血症（49.7%）

低コルチゾール血症が疑われた場合（コルチゾール値が基準値下限を下回った場合や急速に低下した場合、又は患者が低コルチゾール血症を示唆する徴候又は症状を有する場合）には、ステロイド離脱症候群や副腎機能不全等を示すおそれがあるので、本剤の減量又は休薬を考慮し、必要に応じて副腎皮質ステロイドを投与すること。本剤投与を再開する場合は、症状が消失したことを確認した後に、低用量から再開すること。[8.1 参照]

11.1.2 QT 延長（3.0%）

QT 間隔が 480msec を超えた場合は、循環器専門医に相談することが望ましい。[8.2、9.1.1、10.2、17.3.1 参照]

6.2.2 「11.1 重大な副作用」の設定根拠

11.1.1 低コルチゾール血症

臨床試験で低コルチゾール血症は高頻度に認められ、重篤な症例もみられたため設定した。また、医薬品リスク管理計画書（案）で「重要な特定されたリスク」として特定された事象であることから記載した。なお、これらの事象は本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）「6 Warnings and precautions」の項にも含まれている。

11.1.2 QT 延長

Thorough QT/QTc 試験において、150mg 群（最高用量の 5 倍）で QT 延長が認められた。線形混合効果モデルに基づいた濃度－反応関係の回帰分析の結果、LCI699 の濃度依存性の QT 延長であったことから、QT 延長を発現するリスクが高い患者には本剤を慎重に投与する必要があるため設定した。また、医薬品リスク管理計画書（案）で「重要な特定されたリスク」として特定された事象であることから記載した。なお、これらの事象は本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）「6 Warnings and precautions」の項にも含まれている。

各発現頻度は、クッシング病を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）^{注1)}、国際共同第 II 相試験（C2201 試験パート 2）^{注2)}及びクッシング病以外のクッシング症候群を対象とした国内第 II 相試験（C1201 試験）^{注3)}での副作用の集計に基づき記載した。

注 1) データカットオフ日：2018 年 2 月 21 日

注 2) データカットオフ日：2017 年 11 月 14 日

注 3) データカットオフ日：2018 年 10 月 29 日

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、重大な副作用の項を以下のとおりに変更した。各発現頻度は、上述の臨床試験の試験終了時の副作用の集計に基づき記載した。

11.1.1 低コルチゾール血症（53.9%）

低コルチゾール血症があらわれることがあり、副腎皮質機能不全に至るおそれがある。コルチゾール値が基準値を下回った場合や急速に低下した場合、低コルチゾール血症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮し、必要に応じて副腎皮質ステロイド投与等の適切な処置を行うこと。副腎皮質機能不全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。[8.1、8.2 参照]

11.1.2 QT 延長（3.6%）

QT 間隔が 480msec を超えて延長した場合は、本剤の減量又は休薬を検討すること。[8.3、9.1.1、10.2、17.3.1 参照]

6.3 「11.2 その他の副作用」欄

6.3.1 「11.2 その他の副作用」

	30%以上	5～30%未満	5%未満
代謝	—	低カリウム血症、食欲減退	—

神経系	—	浮動性めまい、頭痛	失神
循環器	—	—	頻脈
血管	—	低血圧	—
消化器	—	悪心、嘔吐、下痢	腹痛
皮膚	—	男性型多毛症、ざ瘡	発疹
臨床検査	—	血中コルチコトロピン増加、血中テストステロン増加	トランスアミナーゼ上昇、心電図QT延長
その他	疲労	浮腫、けん怠感	—

6.3.2 「11.2 その他の副作用」の設定根拠

その他の副作用は、本剤の臨床試験結果に基づき得られた安全性情報から本剤のCCDSに記載の副作用を設定した。各発現頻度は、「重大な副作用」と同様に、C2310試験、C2201試験パート2及びC1201試験での副作用の集計に基づき記載した。

7 「12. 臨床検査結果に及ぼす影響」欄

7.1 「12. 臨床結果に及ぼす影響」

記載なし。

7.2 「12. 臨床結果に及ぼす影響」の設定根拠

記載なし。

8 「13. 過量投与」欄

8.1 「13. 過量投与」

13.1 症状

重度の低コルチゾール血症（悪心、嘔吐、疲労、低血圧、腹痛、食欲不振、めまい、失神）を引き起こすことがある。

13.2 処置

血中・尿中コルチゾール値等を測定し、必要に応じて副腎皮質ステロイドを投与すること。なお、患者の状態が安定するまで、QT間隔、血圧、血糖、体液および電解質のモニタリングを行うこと。

8.2 「13. 過量投与」の設定根拠

本剤の過量投与で、重度の低コルチゾール血症があらわれるおそれがあることから設定した。

なお、承認審査過程における医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、過量投与の項は削除することとした。

9 「14. 適用上の注意」 欄

9.1 「14. 適用上の注意」

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

9.2 「14. 適用上の注意」 の設定根拠

本剤は PTP 包装であることから設定した。

10 「15. その他の注意」 欄

10.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」 欄

10.1.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」

記載なし。

10.1.2 「15.1 臨床使用に基づく情報」 の設定根拠

記載なし。

10.2 「15.2 非臨床試験に基づく情報」 欄

10.2.1 「15.2 非臨床試験に基づく情報」

記載なし。

10.2.2 「15.2 非臨床試験に基づく情報」 の設定根拠

記載なし。

11 「20. 取扱い上の注意」 欄

11.1 「20. 取扱い上の注意」

記載なし。

11.2 「20. 取扱い上の注意」 の設定根拠

記載なし。

1.9 一般的名称に係る文書

1 医薬品一般的名称 (JAN)

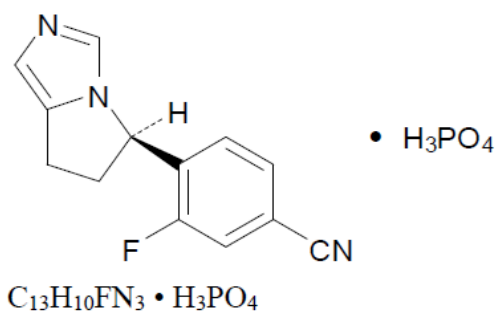
医薬品一般的名称は、2018 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号により、以下のとおり通知された。

登録番号：29-4-B4

JAN（日本名）：オシロドロスタットリン酸塩

JAN（英名）：Osilodrostat Phosphate

構造式：



2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

osilodrostat：WHO Drug Information Vol. 28, No. 3, 2014, Recommended INN List 72 の 405 頁に r-INN として収載された。

薬生薬審発 0319 第 1 号
平成 30 年 3 月 19 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 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.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。）

(別表 1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 29-3-A1

JAN (日本名) : ラブリズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Ravulizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合

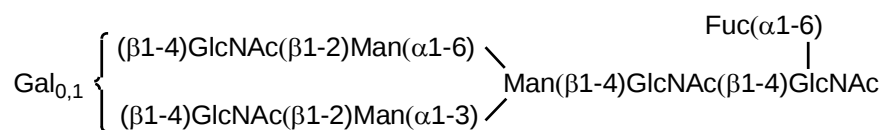
L 鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWFQQKP GKAPKLLIYG
 ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGE

H 鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
 ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
 FGSSPNWYFD VWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT
 QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
 TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
 TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
 SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSHYTQK SLSSLSLGK

H 鎖 Q1 : ピログルタミン酸 ; H 鎖 N298 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K448 : 部分的プロセシング

L 鎖 C214 - H 鎖 C136, H 鎖 C224 - H 鎖 C224, H 鎖 C225 - H 鎖 C225, H 鎖 C228 - H 鎖 C228, H 鎖 C231 -
 H 鎖 C231 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₄₂H₉₉₁₂N₁₇₀₀O₂₀₃₀S₄₈ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₂₀₅H₃₃₇₉N₅₇₉O₆₈₁S₁₈

L 鎖 C₁₀₁₆H₁₅₈₃N₂₇₁O₃₃₄S₆

ラブリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体 C5 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒト IgG 由来定常部からなる。L 鎖の定常部は κ 鎖に由来する。また、H 鎖定常部の CH1 部、ヒンジ部及び CH2 部の一部は IgG2(γ 2 鎖)からなり、CH2 部の残り及び CH3 部は IgG4(γ 4 鎖)からなる。H 鎖の Met429 及び Asn435 はそれぞれ Leu 及び Ser に置換されている。ラブリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラブリズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質(分子量: 約 148,000) である。

Ravulizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human complement C5 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG constant regions. The L-chain constant region is derived from a human κ -chain. The CH1, hinge and a part of CH2 regions of the H-chain constant regions are derived from human IgG2 (γ 2-chain) and the rest of CH2 and CH3 regions are derived from human IgG4 (γ 4-chain). In the H-chain, Met429 and Asn435 are substituted by Leu and Ser, respectively. Ravulizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ravulizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains consisting of 214 amino acid residues each.

(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

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

登録番号 28-3-B4

JAN (日本名): インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続3]

JAN (英名): Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 3]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

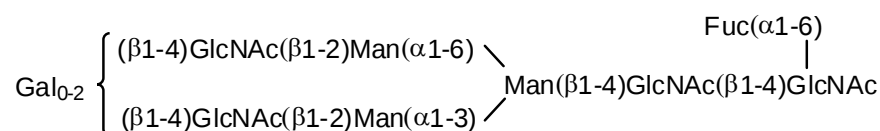
L鎖 DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQFVG SSIHWYQQRT NGSPRLLIKY
ASEMSGIPS RFSGSGSGTD FTLSINTVES EDIADYYCQQ SHSWPFTFGS
GTNLEVKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFIFS NHWMNWVRQS PEKGLEWVAE
IRSKSINSAT HYAESVKGRF TISRDDSKSA VYLQMTDLRT EDTGVYYCSR
NYYGSTYDYW GQGTTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTQVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSGDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H鎖 N300: 糖鎖結合; H鎖 K450: 部分的プロセッシング

L鎖 C214 - H鎖 C223, H鎖 C229 - H鎖 C229, H鎖 C232 - H鎖 C232: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:



C₆₄₆₂H₉₉₆₄N₁₇₂₈O₂₀₃₈S₄₄ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₃H₃₄₀₃N₅₈₅O₆₈₂S₁₆

L鎖 C₁₀₂₈H₁₅₈₃N₂₇₉O₃₃₇S₆

インフリキシマブ [インフリキシマブ後続 3] (以下、インフリキシマブ後続 3) は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト腫瘍壊死因子 α モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。インフリキシマブ後続 3 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。インフリキシマブ後続 3 は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 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 149,000) である。

Infliximab [Infliximab Biosimilar 3] (Infliximab Biosimilar 3) is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Infliximab Biosimilar 3 is produced in Chinese hamster ovary cells. Infliximab Biosimilar 3 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 1$ -chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

JAN (日本名) : フレマネズマブ (遺伝子組換え)
 JAN (英 名) : Fremanezumab (Genetical Recombination)

L 鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASKRVT TYVSWYQQKP GQAPRLLIYG
ASNRYLGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCSQ SYNYPYTFGQ
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖	EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	NYWISWVRQA	PGKGLEWVAE
	IRSESDASAT	HYAEAVKGRF	TISRDNAKNS	LYLQMNSLRA	EDTAVYYCLA
	YFDYGLAIQN	YWGQGTLLTV	SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL
	VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSNFGT
	QTYTCNVDPK	PSNTKVDKTV	ERKCCVECPP	CPAPPVAGPS	VFLFPPKPKD
	TLNISRTPEV	TCVVVDVSHE	DPEVQFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQFNST
	FRVVSVLTVV	HQDWLNGKEY	KCKVSNKGLP	SSIEKTISKT	KGQPREPQVY
	TLPPSREEMT	KNQVSLTCLV	KGFYPSTIAV	EWESNGQPEN	NYKTTTPMLD
	SDGSFFLYSK	LTVDKSRWOO	GNVFSCSVMH	EALHNHYTOK	SLSLSPGK

L 鎖 E1, H 鎖 E1 : 部分的ヒログルタミン酸 ; H 鎖 N298 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K448 : 部分的プロセシング

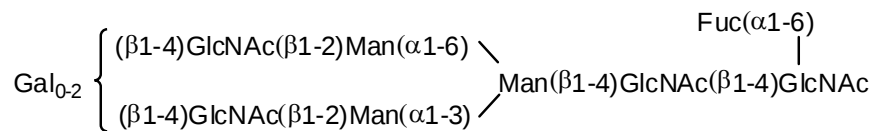
L 鎖 C214-H 鎖 C136, H 鎖 C224-H 鎖 C224, H 鎖 C225-H 鎖 C225, H 鎖 C228-H 鎖 C228, H 鎖 C231-H 鎖 C231 : 鎖間ジスルフィド結合,

L 鎖 C214-H 鎖 C136, L 鎖 C214-H 鎖 C224, H 鎖 C136-H 鎖 C224, H 鎖 C225-H 鎖 C225, H 鎖 C228-H 鎖 C228, H 鎖 C231-H 鎖 C231 : 鎖間ジスルフィド結合,

または

L 鎖 C214-H 鎖 C224, H 鎖 C136-H 鎖 C225, H 鎖 C228-H 鎖 C228, H 鎖 C231-H 鎖 C231 : 鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$\text{C}_{6470}\text{H}_{9952}\text{N}_{1716}\text{O}_{2016}\text{S}_{46}$ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 $\text{C}_{2191}\text{H}_{3368}\text{N}_{582}\text{O}_{675}\text{S}_{18}$

L 鎖 $\text{C}_{1044}\text{H}_{1614}\text{N}_{276}\text{O}_{333}\text{S}_5$

フレマネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の Ala331 及び Pro332 がそれぞれ Ser に置換されている。フレマネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。フレマネズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ2 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 148,000) である。

Fremanezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, Ala331 and Pro332 are substituted by Ser each. Fremanezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Fremanezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.148,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 29-3-B4

JAN（日本名）：デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Denileukin Diftitox (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

MGADDVVDSS	KSFVMENFSS	YHGTKPGYVD	SIQKGIQKPK	SGTQGNYYYY
WKGFYSTDNK	YDAAGYSVDN	ENPLSGKAGG	VVKVTYPGLT	KVLALKVDNA
ETIKKELGLS	LTEPLMEQVG	TEEFIKRFGD	GASRVVLSLP	FAEGSSSVEY
INNWEQAKAL	SVELEINFET	RGKRGQDAMY	EYMAQACAGN	RVRRSVGSSL
SCINLDWDVI	RDKTKTKIES	LKEHGPIKNK	MSESPNKTVS	EEKAKQYLEE
FHQTALEHPE	LSELKTVTGT	NPVFAGANYA	AWAVNVAQVI	DSETADNLEK
TTAALSILPG	IGSVMGIADG	AVHHNTEEIV	AQSIALSSLM	VAQAIPLVGE
LVDIGFAAYN	FVESIINLFQ	VVHNSYNRPA	YSPGHKTHAP	TSSSTKKTQL
QLEHLLLDLQ	MILNGINNYK	NPKLTRMLTF	KFYMPKKATE	LKHLQCLEEE
LKPLEEVLNL	AQSKNFHLRP	RD LISNINVI	VLELKGSETT	FMCEYADETA
TIVEFLNRWI	TFCQSIISTL	T		

C₂₅₆₀H₄₀₃₈N₆₇₈O₇₉₉S₁₇

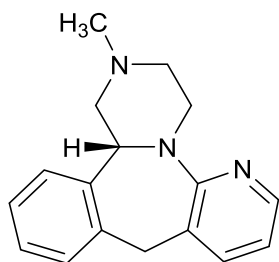
デニロイキン ジフチトクスは、遺伝子組換え融合タンパク質であり、2～387 番目はジフテリア毒素の部分配列、389～521 番目はヒトインターロイキン-2 から構成される。デニロイキン ジフチトクスは、521 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Denileukin diftotox is a recombinant fusion protein composed of partial sequence of diphtheria toxin at positions 2-387 and human interleukin-2 at positions 389-521. Denileukin diftotox is a protein consisting of 521 amino acid residues.

登録番号 29-3-B9

JAN（日本名）：ミルタザピン水和物

JAN（英 名）：Mirtazapine Hydrate



• $x\text{H}_2\text{O}$

及び鏡像異性体

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

(14b*RS*)-1,2,3,4,10,14b-ヘキサヒドロ-2-メチルピラジノ[2,1-*a*]ピリド[2,3-*c*][2]ベンゾアゼピン 水和物

(14b*RS*)-1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzazepine hydrate

登録番号 29-4-B2

JAN（日本名）：アデグラモチド酢酸塩

JAN（英名）：Adegramotide Acetate

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

Trp-Ala-Pro-Val-Leu-Asp-Phe-Ala-Pro-Pro-Gly-Ala-Ser-Ala-Tyr-Gly-Ser-Leu • xH_3C-CO_2H

$C_{87}H_{123}N_{19}O_{24} \cdot xC_2H_4O_2$

アデグラモチド酢酸塩は、18 残基からなる合成ペプチドの酢酸塩であり、Wilms tumor protein (WT33) の 34～51 番目のアミノ酸残基に相当する。化学名は以下のとおりである。

L-トリプトフィル-L-アラニル-L-プロリル-L-バリル-L-ロイシル-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニル-L-アラニル-L-プロリル-L-プロリルグリシル-L-アラニル-L-セリル-L-アラニル-L-チロシルグリシル-L-セリル-L-ロイシン 酢酸塩

Adegramotide acetate is acetate salt of a synthetic peptide consisting of 18 amino acid residues and corresponds to amino acid residues 34-51 of Wilms tumor protein (WT33). Chemical name is as follows :

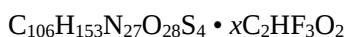
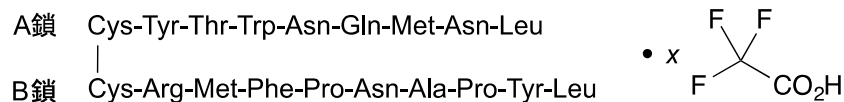
L-Tryptophyl-L-alanyl-L-prolyl-L-valyl-L-leucyl-L- α -aspartyl-L-phenylalanyl-L-alanyl-L-prolyl-L-prolylglycyl-L-alanyl-L-seryl-L-alanyl-L-tyrosylglycyl-L-seryl-L-leucine acetate

登録番号 29-4-B3

JAN（日本名）：ネラチモチドトリフルオロ酢酸塩

JAN（英名）：Nelatimotide Trifluoroacetate

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



ネラチモチドトリフルオロ酢酸塩は、9 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 10 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成される合成ペプチドのトリフルオロ酢酸塩である。A 鎖は Wilms tumor protein (WT33) の 235～243 番目のアミノ酸残基に相当する。A 鎖の 2 番目のアミノ酸残基は Tyr に置換されている。B 鎖は WT33 の 126～134 番目のアミノ酸残基に相当し、N 末端に Cys が付加している。化学名は以下のとおりである。L-システイニル-L-チロシル-L-トレオニル-L-トリプトフィル-L-アスパラギニル-L-グルタミニル-L-メチオニル-L-アスパラギニル-L-ロイシン L-システイニル-L-アルギニル-L-メチオニル-L-フェニルアラニル-L-プロリル-L-アスパラギニル-L-アラニル-L-プロリル-L-チロシル-L-ロイシン (1→1')-ジスルフィド トリフルオロ酢酸塩

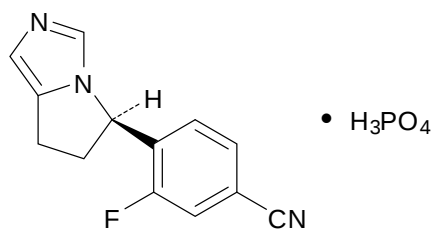
Nelatimotide trifluoroacetate is trifluoroacetate salt of a synthetic peptide composed of an A-chain consisting of 9 amino acid residues and a B-chain consisting of 10 amino acid residues. The A-chain corresponds to amino acid residues 235-243 of Wilms tumor protein (WT33). Amino acid residue at position 2 in the A-chain is substituted by Tyr. The B-chain corresponds to amino acid residues 126-134 of WT33 that is extended by addition of Cys at N-terminus. Chemical name is as follows :

L-Cysteinyl-L-tyrosyl-L-threonyl-L-tryptophyl-L-asparaginyl-L-glutaminyl-L-methionyl-L-asparaginyl-L-leucine (1→1')-disulfide with L-cysteinyl-L-arginyl-L-methionyl-L-phenylalanyl-L-prolyl-L-asparaginyl-L-alanyl-L-prolyl-L-tyrosyl-L-leucine trifluoroacetate

登録番号 29-4-B4

JAN（日本名）：オシロドロスタットリン酸塩

JAN（英 名）：Osilodrostat Phosphate



C₁₃H₁₀FN₃ • H₃PO₄

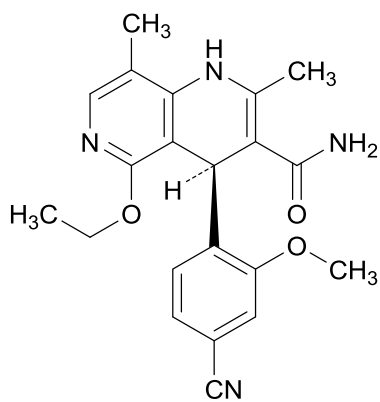
4-[(5*R*)-6,7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1,2-*c*]イミダゾール-5-イル]-3-フルオロベンズニトリル ーリン酸塩

4-[(5*R*)-6,7-Dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl]-3-fluorobenzonitrile monophosphate

登録番号 29-4-B7

JAN（日本名）：フィネレノン

JAN（英 名）：Finerenone



C₂₁H₂₂N₄O₃

(4S)-4-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-5-エトキシ-2,8-ジメチル-1,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

(4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-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 72

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 (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 72

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 72

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

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

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

abametapirum

abametapir

5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridinyl

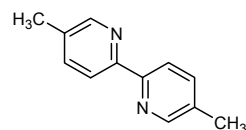
abamétapir

5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridinyle

abametapir

5,5'-dimetil-2,2'-bipiridinilo

$C_{12}H_{12}N_2$



acidum bempedoicum

bempedoic acid

8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid

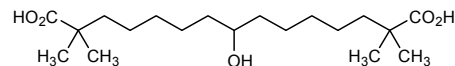
acide bempédoïque

acide 8-hydroxy-2,2,14,14-tétraméthylpentadécanedioïque

ácido bempedoico

ácido 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodióico

$C_{19}H_{36}O_5$



aclerastidum

aclerastide

[3-(L-2-aminohexanoic acid)]angiotensin II-(1-7)-peptide

aclérastide

[3-(acide L-2-aminohexanoïque)]angiotensine II-(1-7)-peptide

aclerastida

[3-(ácido L-2-aminohexanoico)]angiotensina II-(1-7)-péptido

$C_{42}H_{64}N_{12}O_{11}$

H-Asp—Arg—Nle—Tyr—Ile—His—Pro—OH

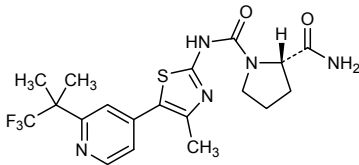
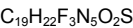
7

aducanumabum #

aducanumab

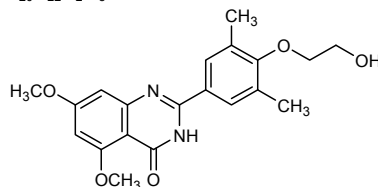
immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloid beta (Aβ₄₂) peptide], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) - (IGHD)-IGHJ6*03) [8.8.17] (1-124) -IGHG1*03 (CH1 (125-222), hinge (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS K2>del (453)) (125-453)], (227-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (100.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (233-233':236-236')-bisdisulfide

aducanumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> peptide amyloïde bêta (Abêta, Aβ)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-453) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*03 [8.8.17] (1-124) -IGHG1*03 (CH1 (125-222), charnière (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS K2>del (453)) (125-453)), (227-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-39*01 (100.00%) -IGKJ4*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimère (233'-236'-236'')-bisdisulfure
aducanumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[péptido amiloide beta de <i>Homo sapiens</i> (Abeta, Aβ)], <i>Homo sapiens</i> anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-453) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*03 [8.8.17] (1-124) -IGHG1*03 (CH1 (125-222), bisagra (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS K2>del (453)) (125-453)), (227-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-39*01 (100.00%) -IGKJ4*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dímero (233'-236'-236'')-bisdisulfuro
	Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLVESGGG VVQPGRSRLR SCAASGFAFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV 50 IWFDGTTKYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARDR 100 GIGARRGPYY MDVWGKRTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150 CLVKDYFPEP TVTSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL 200 GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPCCPAPE LLGGPSVFLF 250 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNATKPRE 300 EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP 350 REFQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT 400 TPPVLDSGGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL 450 SPG 453 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIQMTQSPSS LSASVGRDVT ITCRASQSI SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA 50 ASSLQSGVPS RFGSGSGGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG 100 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200 LSPFVTKSFN RGEC 214 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H (C23-C104) 22"-96 151"-207 268"-328 374"-432 22"-96" 151"-207" 268"-328" 374"-432" Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194' 23"-88" 134"-194" Inter-H-L (h 5-CL 126) 227-214' 227"-214" Inter-H-H (h 11, h 14) 233-233" 236-236" N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84 4: 304, 304"
alpelisibum	
alpelisib	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> ¹ -[4-methyl-5-[1-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)pyridin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]pyrrolidine-1,2-dicarboxamide
alpelisib	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> ¹ -[4-méthyl-5-[1-(1,1,1-trifluoro-2-méthylpropan-2-yl)pyridin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]pyrrolidine-1,2-dicarboxamide
alpelisib	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> ¹ -[4-metil-5-[1-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il]pirrolidina-1,2-dicarboxamida



andexanetum alfa # andexanet alfa	des-(6-39)-human blood-coagulation factor X light chain (98-108')-disulfide with [185'-alanine (S>A)]human activated factor Xa heavy chain, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells (glycoform alfa)
andexanet alfa	(98-108')-disulfure entre la dès-(6-39)-chaîne légère du facteur X de coagulation humain et la [185'-alanine (S>A)]chaîne lourde du facteur Xa activé de coagulation humain glycosylé, produit par les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (glycoforme alfa)
andexanet alfa	(98-108')-disulfuro entre la des-(6-39)-cadena ligera del factor X de coagulación humano y la [185'-alanina (S>A)]cadena pesada del factor Xa activado de coagulación humano glicosilado, producido por cultivo de células ováricas de hamster chino (CHO) (glicoforma alfa)
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera	
ANSFLFWNKY KGDQCE T SP CQNQGKCK D G LGEYTCTCLE GFEGKNCELF 50	
TRKLC S LDNG DCDQFCHEEQ NS V VC S CARG Y T LADNGKAC IPTGFPYPCGK 100	
QTLE R	
105	
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada	
IVGGQECKDG ECPWQALLIN EENEGFCGGT ILSEFYILTA AHCLYQAKRF 50'	
KVRVGDRNTE QEEGGEAVHE VEVVIKHNRF TKETYDFDIA VLRKTPITF 100'	
RMNVAPACLP ERDWAESTLM TQKTGIVSGF GRTHEKGRQS TRLMLEVPY 150'	
VDRNSCKLSS SFIITQNMFC AGYDTKQEDA CQGDAGGPHV TRFKDTYFVT 200'	
GIVSWGEGCA RKGKYGIYTK VTAFLKWIDR SMKTRGLPKA KSHAPEVITS 250'	
SPLK 254'	
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro	
7'-12' 16-27 21-36 27'-43' 38-47 55-66	
62-75 77-90 98-108' 156'-170' 181'-209'	
Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado	
D 29 (3R)-3-hydroxyAsp H NH₂ HO₂C CO₂H HO H	
Glycosylation sites (* confirmed) / Sites de glycosylation (* confirmé) / Posiciones de glicosilación (* confirmada)	
Ser-56 Ser-72 Ser-76 Thr-82 *Thr-249'	

apabetalonum apabetalone	2-[4-(2-hydroxyethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-5,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one
apabétalone	2-[4-(2-hydroxyéthoxy)-3,5-diméthylphényl]-5,7-diméthoxyquinazolin-4(3H)-one
apabetalona	2-[4-(2-hidroxiétoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

$C_{20}H_{22}N_2O_5$ 

apatorsenum
apatorsen

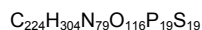
all-P-ambo-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-P-thiothymidyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyluridine

apatorsen

tout-P-ambo-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioadényl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-P-thiothymidyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiouridyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioadényl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridine

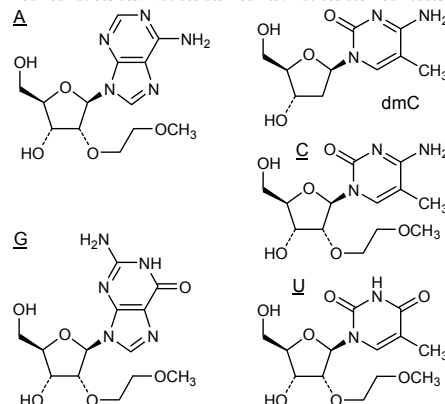
apatorsén

todo-P-ambo-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(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-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metiluridina



(3'→5')d(P-thio)(rG-rG-rG-rA-mC-G-mC-G-G-mC-G-mC-T-mC-G-G-rU-rC-rA-rU)

Modified nucleosides / Nucleosides modifiés / Nucleosidos modificados



astodrimelum
astodrimer

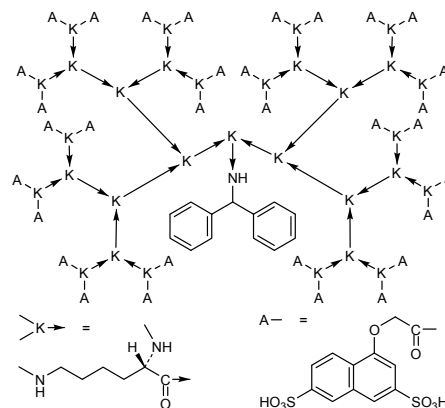
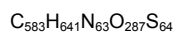
N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis[(3,6-disulfonaphthalen-1-yloxy)acetyl]-L-lysyl)-L-lysyl)-L-lysyl)- N^1 -(diphenylmethyl)-L-lysineamide

astodrimère

N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis[(3,6-disulfonaphthalen-1-yloxy)acetyl]-L-lysyl)-L-lysyl)-L-lysyl)- N^1 -(diphénylméthyl)-L-lysineamide

astodrímero

N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis(N^2, N^6 -bis[(3,6-disulfonafthalen-1-iloxi)acetil]-L-lisil)-L-lisil)-L-lisil)- N^1 -(difenilmetil)-L-lisinaamida



batefenterolum

batefenterol

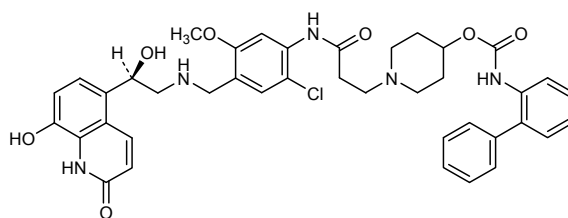
1-(3-[[2-chloro-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl]-5-methoxyphenyl]amino)-3-oxopropyl)piperidin-4-yl (1,1-biphenyl-2-yl)carbamate

batéfentérol

(1,1-biphényl-2-yl)carbamate de 1-(3-[[2-chloro-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)éthyl)amino)méthyl]-5-méthoxyphényl]amino)-3-oxopropyl)pipéridin-4-yle

batefenterol

(1,1-bifenil-2-il)carbamato de 1-(3-[[2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)eti]amino)metil]-5-metoxifenil]amino)-3-oxopropil)piperidin-4-ilo

C₄₀H₄₂ClN₅O₇**bimekizumabum #**

bimekizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukin 17A) and *Homo sapiens* IL17F (interleukin 17F)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-455) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (88.70%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (126-223), hinge (224-238), CH2 (239-348), CH3 (349-453), CHS (454-455)) (126-455)], (228-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (80.00%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (234-234":237-237")-bisdisulfide

bimékizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukine 17A) et *Homo sapiens* IL17F (interleukine 17F)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-455) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (88.70%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (126-223), charnière (224-238), CH2 (239-348), CH3 (349-453), CHS (454-455)) (126-455)], (228-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (80.00%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (234-234":237-237")-bisdisulfure

bimekizumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukina 17A) et *Homo sapiens* IL17F (interleukina 17F)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-455) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (88.70%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (126-223), bisagra (224-238), CH2 (239-348), CH3 (349-453), CHS (454-455)) (126-455)], (228-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (80.00%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (234-234":237-237")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	DYNMAWVRQA	PGKGLEWVAT	50
ITYEGRNYY	RDSVKGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCASPP	100
QYYEGSIYRL	WFAHWGQGT	VTVSSASTKG	PSVFPLAPSS	KSTSGGTAAL	150
GCLVKDYFPE	PVTVSWNSGA	LTSGVHTFPA	VLQSSGLYSL	SSVVTVPSSS	200
LGTQTYICNV	NHKPSNTKVD	KKVEPKSCDK	THTCPPCPAP	ELLGGPSVFL	250
FPPKPKDTLM	ISRTPVETCV	VVDVSHEDPE	VKFNWYVDGV	EVHNAKTKPR	300
EEQYNSTYRV	VSIVTLVHQD	WLNKGKEYCK	VSNKALPAPI	EKTISKAKGQ	350
PREPQVYTL	PSRDELTKNQ	VSITCLVKGF	YPSDIAVEWE	SNGQPENNYK	400
TTTPVLDSDG	SFFLYSKLT	DKSRWQGNV	FSCSVMEAL	HNHYTQKSL	450
LSPGK					455

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

AIQLTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRADESVR	TLMHWYQQK	GKAPKLLIYL	50
VNSEIGVDP	RFSGSGSGTD	FRLTISSLQ	EDFATYYCQ	TWSDPWFVFG	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSPVTKSFN	RGEC				214

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

Intra-H (C23-C104)	22-96	152-208	269-329	375-433
	22"-96"	152"-208"	269"-329"	375"-433"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	228-214'	228"-214"		
Inter-H-H (h 11, h 14)	234-234"	237-237"		

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

H CH2 N84 4:
305, 305"

bococizumabum #
bococizumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, neural apoptosis-regulated convertase 1, NARC1, NARC-1, proprotein convertase 9, PC9)], humanized monoclonal ant body;
gamma2 heavy chain (1-444) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>T (113)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 A115>S (327), P116>S (328) (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (91.00%) -IGKJ2*01 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (220-220":221-221":224-224":227-227")]-tetrakisdisulfide

bococizumab

immunoglobuline G2-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 gamma2 (1-444) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>T (113)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 A115>S (327), P116>S (328) (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (91.00%) -IGKJ2*01 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (220-220":221-221":224-224":227-227")]-tétrakisdisulfure

bococizumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, convertasa 1 regulada por la apoptosis neuronal, NARC1, NARC-1, proteína convertasa 9, PC9)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma2 (1-444) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>T (113)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra (217-228), CH2 A115>S (327), P116>S (328) (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (91.00%) -IGKJ2*01 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYMHWVRQA PGQGLEWMGE 50
ISFPGGRITNY NEKFKSRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARER 100
PLYASDLWQO GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTWSN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSNFGTQYIT 200
CNVDHKPSNT KVDKTVERKC CVECFFCPAP PVAGPSVFLF PFKPKDTLMI 250
SRPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNATKPRE EQFNSTFRVV 300
SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKTKGP REFQVYTLPP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TTPMMLDSGDS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK 444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASQGIS SALAWYQQKP GKAPKLLIYS 50
ASYRYTGVPS RFGSGSGTD FTFITSSLPQ EDIATYYCQQ RYSLWRTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQNKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 258-318 364-422
 22"-96" 145"-201" 258"-318" 364"-422"
 Intra-L (C23-C104) 23'-88" 134'-194"
 23'''-88''' 134'''-194'''
 Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132"-214" 132"-214"
 Inter-H-H (h 4, h 5, h 11, h 14) 220-220" 221-221" 224-224" 227-227"

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

H CH2 N84 4:
 294, 294"

brincidofovirum

brincidofovir

3-(hexadecyloxy)propyl hydrogen ({(1*S*)-1-[(4-amino-2-oxypyrimidin-1(2*H*)-yl)methyl]-2-hydroxyethoxy)methyl}phosphonate

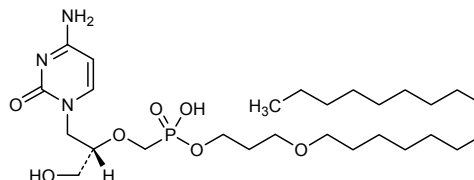
brincidofovir

{{(1*S*)-1-[(4-amino-2-oxypyrimidin-1(2*H*)-yl)méthyl]-2-hydroxyethoxy)méthyl}hydrogénophosphonate de 3-(hexadécyloxy)propyle

brincidofovir

{{(1*S*)-1-[(4-amino-2-oxopirimidin-1(2*H*)-il)meti]-2-hidroxietoxi}metil}hidrógenofosfonato de 3-(hexadeciloxi)propilo

C₂₇H₅₂N₃O₇P



canoctakinum #

canoctakin

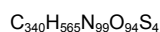
recombinant DNA derived, human interleukin 8 (CXCL8) mutein, produced in *Escherichia coli*:
[44,48,97,98-tetra-L-lysine]human interleukin 8 precursor-(34-99)-peptide

canoctakine

mutéine de l'interleukine 8 humaine (CXCL8), produite dans *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant:
[44,48,97,98-tétra-L-lysine]précurseur de l'interleukine 8 humaine-(34-99)-peptide

canoctakina

muteína de la interleukina 8 humana (CXCL8), producida en *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante:
[44,48,97,98-tetra-L-lisina]precursor de la interleukina 8 humana-(34-99)-péptido



CQCIKTY SKPKHPKKIK 50
ELRVIESGPH CANTEIIVKL SDGRELCLDP KENWVQRVVE KFLKRAKKS 99
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
34-61 36-77

censavudinum

censavudine

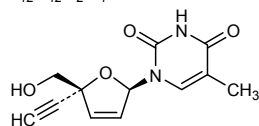
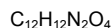
1-[(2*R*,5*R*)-5-ethynyl-5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

censavudine

1-[(2*R*,5*R*)-5-éthynyl-5-(hydroxyméthyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

censavudina

1-[(2*R*,5*R*)-5-etinil-5-(hidroximetil)-2,5-dihidrofuran-2-il]-5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

**cimaglerminum alfa #**

cimaglermin alfa

recombinant DNA derived glial growth factor 2 (GGF2), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells (glycoform alfa):
[253-L-glutamine(R>Q variant 009307)]human pro-neuregulin-1 membrane-bound isoform 9 precursor-(51-422)-peptide

cimaglermine alfa

facteur de croissance 2 glial, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (glycoforme alfa):
[253-L-glutamine(R>Q variant 009307)]précurseur de l'isoforme 9 de la pro-neuréguline-1, se liant à la membrane, humain-(51-422)-peptide obtenu par culture de cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

cimaglermina alfa

factor de crecimiento glial 2, producido por células ováricas de hamster chino (glicoforma alfa):
[253-L-glutamina(R>Q variante 009307)]precursor de la isoforma 9 de la pro-neuregulina-1, que se une a la membrana, humano-(51-422)-péptido obtenido por cultivo de células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Sequence / Séquence / Secuencia

```

GNEAAPAGAS VCYSSPPSVG SVQELAQRAA VVIEGKVHPQ RRQQGALDRK 50
AAAAAGEAGA WGGDREPPAA GPRALGPPAE EPLLAANGTV PSWPTAPVPS 100
AGEPGEAEAPY LVKVHQVWAV KAGGLKKDSL LTVRLGTWGH PAFPCGRLK 150
EDSRYIFFME PDANSTSRAP AAFRASFPPL ETGRNLKKEV SRVLCRCAL 200
PPQLKEMKSQ ESAAGSKLVL RCETSSEYSS LRFKWFKNEN ELNRKNKPQN 250
IKIQKKPKGS ELRINKASLA DSGEYMCKVI SKLGNDASA NITIVESNAT 300
STSTTGTSHL VKCAEKEKTF CVNGGECFMV KDLSNPSRYL CKCPNEFTGD 350
RCQNYVMASF YSTSTPFLLS PE 372

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 12-146 195-198 222-277 313-327 321-341 343-352

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
 Asn-87 Asn-164 Asn-285 Asn-291 Asn-298

cipargaminum

cipargamin

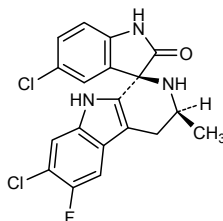
(1'*R*,3'*S*)-5,7'-dichloro-6'-fluoro-3'-methyl-2',3',4',9'-
 tetrahydrospiro[indole-3,1'-pyrido[3,4-*b*]indol]-2(1*H*)-one

cipargamine

(1'*R*,3'*S*)-5,7'-dichloro-6'-fluoro-3'-méthyl-2',3',4',9'-
 tétrahydrospiro[indole-3,1'-pyrido[3,4-*b*]indol]-2(1*H*)-one

cipargamina

(1'*R*,3'*S*)-5,7'-dicloro-6'-fluoro-3'-metil-2',3',4',9'-tetrahidrospiro[indol-
 3,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2(1*H*)-ona

C₁₉H₁₄Cl₂FN₃O**dapirolizumabum pegolum #**

dapirolizumab pegol

immunoglobulin Fab' G1-kappa pegylated, anti-[*Homo sapiens* CD40LG (CD40 ligand, CD40L, tumor necrosis factor ligand superfamily member 5, TNFSF5, tumor necrosis factor related activation protein, TRAP, CD154)], pegylated humanized monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain fragment VH-(CH1-hinge) (1-229) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (119-216), hinge 1-11 (217-227)) (119-227) -dialanyl (228-229)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-NL1*01 (83.20%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; conjugated via a linker of the maleimide group (thioether bond with cysteinyl h 11 (227)) to two linear chains of methoxy polyethylene glycol 20 (mPEG20).

dapirolizumab pégol

immunoglobuline Fab' G1-kappa pégylé, anti-[*Homo sapiens* CD40LG (CD40 ligand, CD40L, membre 5 de la superfamille des ligands facteurs de nécrose tumorale, TNFSF5, protéine d'activation apparentée au facteur de nécrose tumorale, TRAP, CD154)], anticorps monoclonal humanisé pégylé; fragment VH-(CH1-charnière) de la chaîne lourde gamma1 (1-229) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (119-216), charnière 1-11 (217-227)) (119-227) -dialanyl (228-229)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-NL1*01 (83.20%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; conjugué via un linker du groupe maléimide (liaison thioéther avec cystéinyl h 11 (227)) à deux chaînes linéaires de méthoxy polyéthylène glycol 20 (mPEG20).

dapirolizumab pegol

immunoglobulina Fab' G1-kappa pegilada, anti-[*Homo sapiens* CD40LG (ligando CD40, CD40L, miembro 5 de la superfamília de ligandos factores de necrosis tumoral, TNFSF5, proteína de activación relacionada con el factor de necrosis tumoral, TRAP, CD154)], anticuerpo monoclonal humanizado pegilado; fragmento VH-(CH1-bisagra) de la cadena pesada gamma1 (1-229) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (119-216), bisagra 1-11 (217-227)) (119-227) -dialanil (228-229)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-NL1*01 (83.20%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; conjugado mediante un conector del grupo maleimida (enlace tioéter con cisteinil h 11 (227)) a dos cadenas lineales de metoxi polietilen glicol 20 (mPEG20)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFSST NYHVHWVRQA PGKGLEWMGV 50
 IWGDGDTSYN SVLKSRTIS RDTSKNTVYL QMNSLRAEDT AVYYCARQLT 100
 HYYVLAAGWQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
 CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CPKTHTCOA 229

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASEDLV YNLAWYQRKP GKAPKLLIYD 50
 TYRLADGVPS RFGSGSGSTD YTLTISSLQP EDFASYCQQ YYKFFFTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWVK 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22-95 145-201
 Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-214'

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

Pegylation site / Site de pegylation / Posición de pegilación
 C
 227

dasotralinum
dasotraline

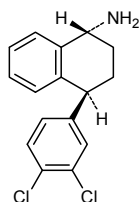
(1*R*,4*S*)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine

dasotraline

(1*R*,4*S*)-4-(3,4-dichlorophényl)-1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-amine

dasotralina

(1*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina

C₁₆H₁₅Cl₂N**decernotinibum**

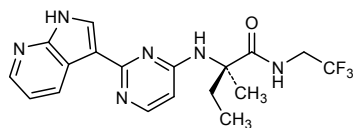
decernotin b

(2*R*)-2-methyl-2-[[2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]amino]-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)butanamide

décernotin b

(2*R*)-2-méthyl-2-[[2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]amino]-*N*-(2,2,2-trifluoroéthyl)butanamide

decernotin b

(2*R*)-2-metil-2-[[2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)butanamidaC₁₈H₁₉F₃N₆O**deldeprevirum**

deldeprevir

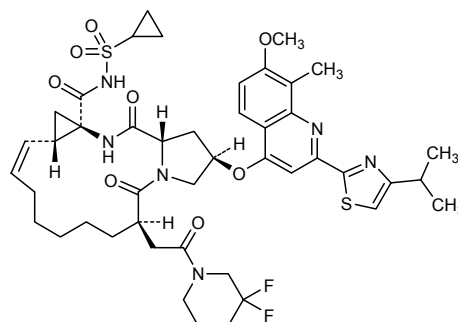
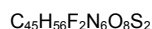
(2*R*,6*R*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cyclopropanesulfonyl)-6-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-2-({[7-methoxy-8-methyl-2-[4-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl]oxy}-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxamide

deldéprévır

(2*R*,6*R*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cyclopropanesulfonyl)-6-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)-2-oxoéthyl]-2-({[7-méthoxy-8-méthyl-2-[4-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]quinoléin-4-yl]oxy}-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tétradécahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadécine-14*a*(5*H*)-carboxamide

deldeprevır

(2*R*,6*R*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cicopropanosulfonil)-6-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-({[8-metil-7-metoxi-2-[4-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]quinolin-4-il]oxi}-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahidrociclopropa[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecina-14*a*(5*H*)-carboxamida



duligotuzumabum #
duligotuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-451) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-74*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 CH1 R120>K (218) (122-451)], (224-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ2*01 L124>V (104)) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

duligotuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (récepteur tyrosine-protéine kinase erbB3, HER3)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-74*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 CH1 R120>K (218) (122-451)], (224-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ2*01 L124>V (104)) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

duligotuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tirosina-proteína kinasa erbB3, HER3)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-451) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-74*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 CH1 R120>K (218) (122-451)], (224-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ2*01 L124>V (104)) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada			
EVQLVESGGG	LVQPFGSLRL	SCAASGFTLS	GDWIIHWVRQA PGKGLEWVGE 50
ISAAGGYTDY	ADSVKGRFTI	SADTSKNTAY	LQMNSLRAED TAVYYCARES 100
RVSFEAAMDY	WGQGLTVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFFPEPTV	SWNSGALTSG	VHTFFPAVLQS	SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP	SNTKVDKKVE	PKSCDKHTHC	PPCPAPELLG GPSVFLFFPK 250
PKDTLMISRT	FEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE	EMTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ PENNYKTPPP 400
VLDSDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFCSS	VMHEALHNHY TQKLSLSLSPG 450
K 451			
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera			
DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQNI	TDVAWYQQKP GKAPKLLIYS 50
ASFLYSGVPS	RFGSGSGGTD	FTLTISSLQP	EDFATYYCQQ SEPEPYTFGQ 100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFFP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEK 214			
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro			
Intra-H	22-96	148-204	265-325 371-429
	22"-96"	148"-204"	265"-325" 371"-429"
Intra-L	23'-88'	134'-194'	
	23'''-88'''	134'''-194'''	
Inter-H-L	224-214'	224"-214"	
Inter-H-H	230-230"	233-233"	
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación			
H CH2 N84 4:			
301, 301"			

duvelisibum
duvelisib

8-chloro-2-phenyl-3-[(1*S*)-1-(7*H*-purin-6-ylamino)ethy]isoquinolin-1(2*H*)-one

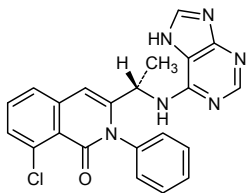
duvélisib

8-chloro-2-phényl-3-[(1*S*)-1-(7*H*-purin-6-ylamino)éthyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one

duvelisib

8-cloro-2-fenil-3-[(1*S*)-1-(7*H*-purin-6-ilamino)eti]isoquinolein-1(2*H*)-ona

C₂₂H₁₇ClN₆O



eftrenonacogum alfa #
eftrenonacog alfa

recombinant DNA derived human blood coagulation factor IX fusion protein with one Fc fragment of the human immunoglobulin G1 Fc fragment dimer, produced in HEK293H cells (glycoform alfa): human blood coagulation factor IX (EC 3.4.21.22, Christmas factor, plasma thromboplastin component) variant 148-T, fusion protein with human immunoglobulin G1 Fc fragment (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide (421-6':424-9')-bisdisulfide with human immunoglobulin G1 Fc fragment (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide

eftrénonacog alfa

protéine de fusion entre le facteur IX de coagulation sanguine humain et l'un des fragments du dimère du fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine, produite par des cellules HEK293H à partir d'ADN recombinant (glycoforme alfa) : variant 148-T du facteur IX de coagulation humaine (EC 3.4.21.22, facteur Christmas, thromboplastine composant du plasma) protéine de fusion avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide (421-6':424-9')-bisdisulfure avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide

eftrenonacog alfa

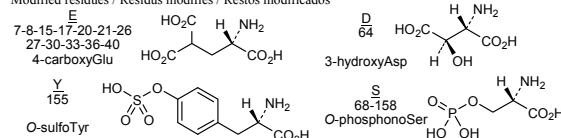
proteína de fusión entre el factor IX de coagulación humano y uno de los fragmentos del dímero del fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana, producida por células HEK293H a partir de ADN recombinante (glicofoma alfa) : variante 148-T del factor IX de coagulación humana (EC 3.4.21.22, factor Christmas, tromboplastina componente del plasma) proteína de fusión con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-péptido (421-6':424-9')-bisdisulfuro con el fragmento Fc de l'inmunoglobulina G1 humana (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-péptido

Fusion protein/ Protéine de fusion / Proteína de fusión
 YNSKLEEFV QGNLREOME EKCSFEARE VPENTERTTE FWKQVVDGQ 50
 CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCBLDVTCTN KNGRCEQFC 100
 NSADKNKVCES CTEGYRLAEN QKSCPEAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAETVF 150
 PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDPTR VVGEDAKPG QFFWQVVLNG 200
 KVDAFCGGSI VNEKWIIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTQKRNIV 250
 IRIIPHHNIN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL 300
 KFGSGYVSGW GRVFKHGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC 350
 AGFHEGGRDS CQGDGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGECA MRGYGIYTK 400
 VSRVNVNIKE KTKLTDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KFKDILMISR 450
 TEVTCVVDV VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTIRVSVV 500
 LTVLHQDWLN GVEYKCKVSN KALPAIEKT ISKAKGQFRE EQVITLPPSR 550
 DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTFP PULDSGGSFF 600
 LYSKLVDSKS RWQGNVFSC SVMHEALNNH YTKSLSLSP G 641

Immunoglobulin Fc fragment / Fragment Fc de l'immunoglobuline / Fragmento Fc de la inmunoglobulina
 DKHTCTPCPC APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED 50'
 PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK 100'
 CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPRFPVYT LPFSRDELTK NQVSLTCLVK 150'
 GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTFPVLDL DGSFFLYSKL TVDKSRWQGG 200'
 NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG 226'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 6'-421 9'-424 18-23 41'-101' 51-62 56-71 73-82 88-99 95-109
 111-124 132-289 147-205' 206-222 336-350 361-389 456-516 562-620

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



Glycosylation sites (N, S, T) / Sites de glycosylation (N, S, T) / Posiciones de glicosilación (N, S, T)

Ser-53* Ser-61* Asn-77' Asn-157 Thr-159* Asn-167 Thr-169* Asn-492
 * partially modified / modifiés en partie / parcialmente modificados

elbasvirum
elbasvir

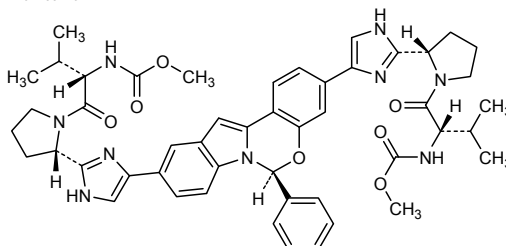
dimethyl *N,N'*-([(6*S*)-6-phenyl-6*H*-indolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-3,10-diyl]bis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl}[(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl])biscarbamate

elbasvir

N,N'-([(6*S*)-6-phényl-6*H*-indolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-3,10-diyl]bis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl}[(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutane-1,2-diyl])biscarbamate de diméthyle

e basvir

N,N'-([[(6*S*)-6-*fenil*-6*H*-indolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazina-3,10-*dii*]bis{1*H*-imidazole-5,2-*dii*l}-(2*S*)-pirrolidina-2,1-*diyl*[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-*dii*]])biscarbamato de dimetilo

C₄₉H₅₅N₉O₇**entasobulinum**

entasobulin

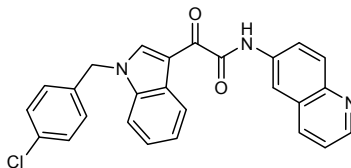
2-{1-[(4-chlorophenyl)methyl]-1*H*-indol-3-yl}-2-oxo-*N*-(quinolin-6-yl)acetamide

entasobuline

2-{1-[(4-chlorophényl)méthyl]-1*H*-indol-3-yl}-2-oxo-*N*-(quinoléin-6-yl)acétamide

entasobulina

2-{1-[(4-clorofenil)metil]-1*H*-indol-3-il}-2-oxo-*N*-(quinolein-6-il)acetamida

C₂₆H₁₈ClN₃O₂**entospletinibum**

entospletinib

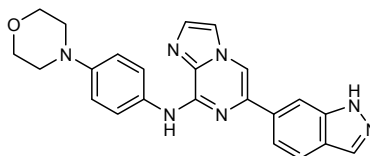
6-(1*H*-indazol-6-yl)-*N*-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-8-amine

entosplétinib

6-(1*H*-indazol-6-yl)-*N*-[4-(morpholin-4-yl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amine

entospletinib

6-(1*H*-indazol-6-il)-*N*-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina

C₂₃H₂₁N₇O**etiguanfacinum**

etiguanfacine

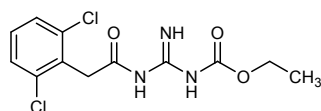
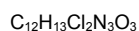
ethyl *N*-{[2-(2,6-dichlorophenyl)acetyl]carbamidoyl}carbamate

étiguanfacine

N-{[2-(2,6-dichlorophényl)acétyl]carbamidoyl}carbamate d'éthyle

etiguanfacina

N-{[2-(2,6-diclorofenil)acetil]carbamidoi}carbamato de etilo



ferricum derisomaltosum
ferric derisomaltose

dérisomaltose ferrique

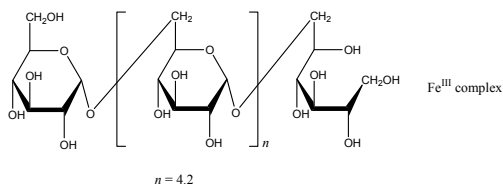
derisomaltosa férrica

(1→6)-α-D-glucopyranan-(1→6)-D-glucitol iron(III) complex

complexe de fer(III) et de (1→6)-α-D-glucopyranan-(1→6)-D-glucitol

complejo hierro(III) (1→6)-α-D-glucopiranan-(1→6)-D-glucitol

(C₆H₁₁O₅)(C₆H₁₀O₅)_n(C₆H₁₃O₅) Fe^{III} complex (*n* = 4.2)



fimaporfinum
fimaporfin

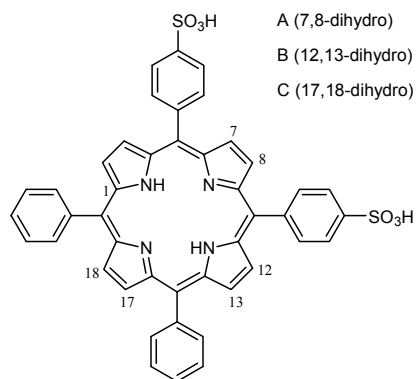
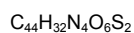
fimaporfine

fimaporfina

4,4'-(15,20-diphenyl-7,8(or 12,13 or 17,18)-dihydro-21*H*,23*H*-porphine-5,10-diyl)bisbenzenesulfonic acid, mixture of three isomers A, B and C (25%,50%,25%)

acide 4,4'-(15,20-diphényl-7,8(ou 12,13 ou 17,18)-dihydro-21*H*,23*H*-porphine-5,10-diyl)bisbenzènesulfonique, mélange de trois isomères A, B et C (25%,50%,25%)

ácido 4,4'-(15,20-difenil-7,8(o 12,13 o 17,18)-dihidro-21*H*,23*H*-porfirina-5,10-diil)bisbencenosulfónico, mezcla de tres isómeros A, B y C (50%,25%,25%)



fletikumabum #

flet kumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL20 (interleukin 20, IL-20)], human monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-454) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.20] (1-127) -IGHG4*01 (CH1 (128-225), hinge S10>P (235) (226-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (128-454)], (141-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-13*02 (100.00%) -IGKJ4*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimer (233-233":236-236")-bisdisulfide

flét kumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL20 (interleukine 20, IL-20)], anticorps monoclonal humain;
chaîne lourde gamma4 (1-454) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.20] (1-127) -IGHG4*01 (CH1 (128-225), charnière S10>P (235) (226-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (128-454)], (141-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-13*02 (100.00%) -IGKJ4*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimère (233-233":236-236")-bisdisulfure

flet kumab

immunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL20 (interleukina 20, IL-20)], anticuerpo monoclonal humano;
cadena pesada gamma4 (1-454) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.20] (1-127) -IGHG4*01 (CH1 (128-225), bisagra S10>P (235) (226-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (128-454)], (141-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-13*02 (100.00%) -IGKJ4*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dímero (233-233":236-236")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE	VKRPGASVKV	SCKASGYTFT	NDIIHWVRQA	PGQRLWMMGW	50
INAGYGNTRY	SQNFQDRVSI	TRDTSASTAY	MELISLRSED	TAVYYCAREP	100
LWFGESSPHD	YYGMDVWGQ	TTVTSSAST	KGPSVFLPAP	CSRSTSESTA	150
ALGCLVKDYF	PEPVTVSWNS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	SLSSVVTVP	200
SSLGKTITYC	NVDHKPSNTK	VDRKRVESKY	PPCPPCPAPE	FLGGFVSFLP	250
PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSQEDPEV	QFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE	300
EQPNSTYRVV	SVLTIVLHQDW	LNKEYKCKV	SNKGLPSSIE	KTISKAKGQP	350
REFQVYTLPP	SQEQMTKNQV	SLTCLVKGFI	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	400
TPPVLDSDGS	FFLYSRLTVD	KSRWQEGNVF	SCSVMMHEALH	NHYTQKSLSL	450
SLGK					454

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

AIQLTQSPSS	LSASVGDRTV	ITCRASQGIS	SALAWYQQKP	GKAPKLLIYD	50
ASSLESGVPS	RFGSGSGGT	FTLTISLQP	EDFATYYCQQ	FNSYPLTFGG	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWVK	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

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

Intra-H (C23-C104)	22-96	154-210	268-328	374-432
	22"-96"	154"-210"	268"-328"	374"-432"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	141-214'	141"-214"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	233-233"	236-236"		

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

H CH2 N84 4:
304, 304"

fosravuconazolium

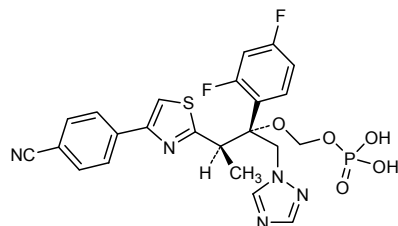
fosravuconazole

{{(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-1-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methoxy]methyl}methyl dihydrogen phosphate

fosravuconazole

dihydrogénophosphate de {{(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cyanophényl)-1,3-thiazol-2-y]-1-(2,4-difluorophényl)-1-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]propoxy}méthyle

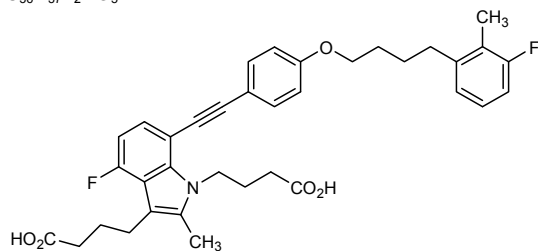
fosravuconazol

dihidrógenofosfato de {(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-*i*]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-*il*)metil]propoxi}metilo $C_{23}H_{20}F_2N_5O_5PS$ gemilukastum
gemilukast4,4'-[4-fluoro-7-(2-{4-[4-(3-fluoro-2-methylphenyl)butoxy]phenyl}ethynyl)-2-methyl-1*H*-indole-1,3-diyl]dibutanoic acid

gémilukast

acide 4,4'-[4-fluoro-7-(2-{4-[4-(3-fluoro-2-méthylphényl)butoxy]phényl}éthynyl)-2-méthyl-1*H*-indole-1,3-diyl]dibutanoïque

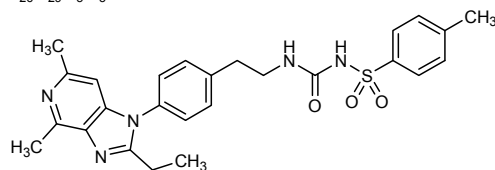
gemilukast

ácido 4,4'-[4-fluoro-7-(2-{4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etinil)-2-metil-1*H*-indol-1,3-diil]dibutanoico $C_{36}H_{37}F_2NO_5$ grapiprantum
grapiprant*N*-{2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl}-*N'*-[(4-methylphenyl)sulfonyl]urea

grapiprant

N-{2-[4-(2-éthyl-4,6-diméthyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)phényl]éthyl}-*N'*-[(4-méthylphényl)sulfonyl]urée

grapiprant

N-{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-*il*)feni]etil}-*N'*-[(4-metilfenil)sulfonyl]urea $C_{26}H_{29}N_5O_3S$ 

grazoprevirum
grazoprevir

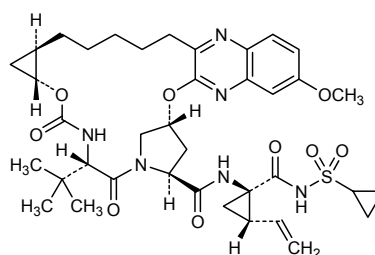
(1*aR*,5*S*,8*S*,10*R*,22*aR*)-5-*tert*-butyl-*N*-{[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl]-14-methoxy-3,6-dioxo-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-tetradecahydro-8*H*-7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,1-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

grazoprévir

(1*aR*,5*S*,8*S*,10*R*,22*aR*)-5-*tert*-butyl-*N*-{[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-éthénylcyclopropyl]-14-méthoxy-3,6-dioxo-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-tétradécahydro-8*H*-7,10-méthanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadécino[11,1-2-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

grazoprevir

(1*aR*,5*S*,8*S*,10*R*,22*aR*)-5-*terc*-butil-*N*-{[(1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoi]-2-etenilciclopropil]-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-tetradecahidro-8*H*-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclonoanadecino[11,12-*b*]quinoxalina-8-carboxamida

C₃₈H₅₀N₆O₉S**icosabutas**
icosabutate

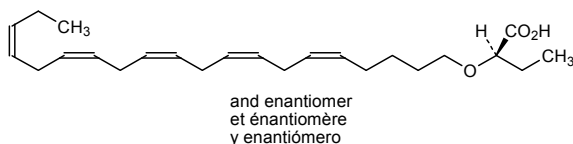
rac-2-[(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy]butanoic acid

icosabutate

acide *rac*-2-[(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)icosa-5,8,11,14,17-pentaén-1-yloxy]butanoïque

icosabutato

ácido *rac*-2-[(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi]butanoico

C₂₄H₃₈O₃**idalopirdinum**
idalopirdine

2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)phenyl]methylethanamine

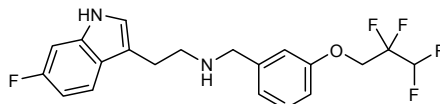
idalopirdine

2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)phényl]méthyléthananine

idalopirdine

2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)phényl]méthyl]éthanamine

idalopirdina

2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-*N*-[3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxi)fenil]metil]etanamina $C_{20}H_{19}F_5N_2O$ **lefamulinum**

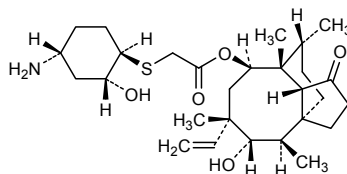
lefamulin

(3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9*aR*,10*R*)-6-ethenyl-5-hydroxy-4,6,9,10-tetraméthyl-1-oxodécahydro-3*a*,9-propanocyclopenta[8]annulén-8-yl [[[1*R*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-hydroxycyclohexyl]sulfanyl]acétate

léfamuline

[[[(1*R*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-hydroxycyclohexyl]sulfanyl]acétate de (3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9*aR*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3*a*,9-propano-3*aH*-cyclopenta[8]annulén-8-yle

lefamulina

[[[(1*R*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-hidroxiciclohexil]sulfanil]acetato de (3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9*aR*,10*R*)-6-etenil-5-hidroxi-4,6,9,10-tetrametil-1-oxodecahidro-3*a*,9-propanociclopenta[8]anulén-8-ilo $C_{28}H_{45}NO_5S$ **lerimazolinum**

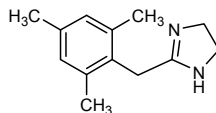
lerimazoline

2-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

lérimazoline

2-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

lerimazolina

2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-4,5-dihidro-1*H*-imidazol $C_{13}H_{18}N_2$ 

lifastuzumabum vedotinum #

lifastuzumab vedotin

immunoglobulin G1-kappa auristatin E conjugate, anti-[*Homo sapiens* SLC34A2 (solute carrier family 34 sodium phosphate member 2, sodium/phosphate cotransporter 2B, NaPi2b, NaPi3b)], humanized monoclonal antibody conjugated to auristatin E; gamma1 heavy chain (1-450) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 R120>K (217) (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (78.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 to 4 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a cleavable maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) type linker

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

lifastuzumab védotine

immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine E, anti-[*Homo sapiens* SLC34A2 (membre 2 de la famille 34 sodium phosphate de transporteurs de solutés, cotransporteur 2B de sodium/phosphate, NaPi2b, NaPi3b)], anticorps monoclonal humanisé conjugué à l'auristatine E; chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 R120>K (217) (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (78.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker clivable de type maléimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC)

Pour la partie védotine, veuillez-vous référer au document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

lifastuzumab vedotina

immunoglobulina G1-kappa conjugada con la auristatina E, anti-[*Homo sapiens* SLC34A2 (miembro 2 de la familia 34 sodio fosfato de transportadores de solutos, cotransportador 2B de sodio/fosfato, NaPi2b, NaPi3b)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con auristatina E; cadena pesada gamma1 (1-450) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 R120>K (217) (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (78.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro; conjugado, en una media de 3 a 4 restos cisteinil, con monometilauristatina E (MMAE), mediante un conector separable de tipo maleimidocaproyl-valil-citrulinil-*p*-aminobenciloxicarbonilo (mc-val-cit-PABC)

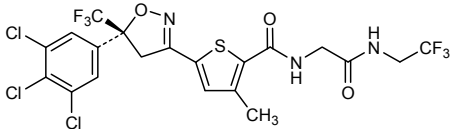
Para la fracción vedotina pueden referirse al documento "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

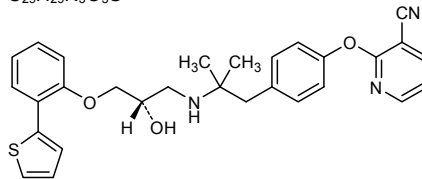
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
EVQLVESGGG LVQPFGSLRL SCAASGFSPS DFAMSWVRQA PGKGLEWVAT 50
IGRVAFTYY PDSMKGRFTI SRDSKNTLY LQMSLRAED TAVYYCARHR 100
GFDVGHFDWF QGGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFFAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTCTP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLRHDLNNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTRNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400
LDSGGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNYT QKSLSLSPGK 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPSS LSASVGRDVT ITCRSETLV HSGNTYLEW YQKPKGKAPK 50
LLIYRVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLT I SSLQPEDFAT YYCFQGSFNP 100
LTFGGGTKEV IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVL LNPFYFREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSL SSSLTSLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC 219

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'-93" 139'-199"
23'-93" 139'-199"
Inter-H-L (h 5-CL 126) * 223'-219" 223'-219"
Inter-H-H (h 11, h 14) * 229'-229" 232'-232"
*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 3 to 4 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.
*Deux ou trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 3 à 4 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.
*Faltan dos o tres puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 3 a 4 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

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

lotilanerum	3-methyl-N-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl}-5-[(5S)-5-(3,4,5-trichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]thiophene-2-carboxamide
lotilaner	3-méthyl-N-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroéthyl)amino]éthyl}-5-[(5S)-5-(3,4,5-trichlorophényl)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]thiophène-2-carboxamide
lotilaner	3-metil-N-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}-5-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-carboxamida
C₂₀H₁₄Cl₃F₆N₃O₃S 	
lubabegronum	2-{4-[2-({(2S)-2-hydroxy-3-[2-(thiophen-2-yl)phenoxy]propyl)amino}-2-methylpropyl]phenoxy}pyridine-3-carbonitrile
lubabégron	2-{4-[2-({(2S)-2-hydroxy-3-[2-(thiophén-2-yl)phénoxy]propyl)amino}-2-méthylpropyl]phénoxy}pyridine-3-carbonitrile
lubabegrón	2-{4-[2-({(2S)-2-hidroxi-3-[2-(tiofen-2-il)fenoxi]propil)amino}-2-metilpropil]fenoxi}piridina-3-carbonitrilo

C₂₉H₂₉N₃O₃S

luspatereceptum #
luspaterecept

fusion protein for immune applications (FPIA) comprising the *Homo sapiens* ACVR2B (activin receptor type 2B, activin A receptor type IIB, activin receptor type IIB, ACTR-IIB, ActR-IIB) extracellular domain, fused with *Homo sapiens* immunoglobulin G1 Fc fragment; *Homo sapiens* ACVR2B precursor fragment 25-131 L79>D (55) (1-107) -linker triglycyl (108-110) -gamma1 chain H-CH2-CH3 fragment [*Homo sapiens* IGHG1*03 (hinge 8-15 (111-118), CH2 (119-228), CH3 (229-333), CHS (334-335))] (111-335); dimer (114-114':117-117')-bisdisulfide

luspaterecept

protéine de fusion pour applications immunitaires (FPIA) comprenant le domaine extracellulaire d'*Homo sapiens* ACVR2B (récepteur de type 2B de l'activine, récepteur de type IIB de l'activine A, récepteur de type IIB de l'activine, ACTR-IIB, ActR-IIB), fusionné au fragment Fc de l'*Homo sapiens* immunoglobuline G1; *Homo sapiens* ACVR2B fragment 25-131 du précurseur L79>D (55) (1-107) -linker triglycyl (108-110) -fragment H-CH2-CH3 de la chaîne gamma1 [*Homo sapiens* IGHG1*03 (charnière 8-15 (111-118), CH2 (119-228), CH3 (229-333), CHS (334-335))] (111-335); dimère (114-114':117-117')-bisdisulfure

luspaterecept

proteína de fusión para aplicaciones inmunitarias (FPIA) que comprende el dominio extracelular d'*Homo sapiens* ACVR2B (receptor de tipo 2B de la activina, receptor de tipo IIB de la activina A, receptor de tipo IIB de la activina, ACTR-IIB, ActR-IIB), fusionada con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 de *Homo sapiens*; *Homo sapiens* ACVR2B fragmento 25-131 del precursor L79>D (55) (1-107) -linker triglicil (108-110) -fragmento H-CH2-CH3 de la cadena gamma1 [*Homo sapiens* IGHG1*03 (bisagra 8-15 (111-118), CH2 (119-228), CH3 (229-333), CHS (334-335))] (111-335); dímero (114-114':117-117')-bisdisulfuro

Fused chain / chaîne fusionnée / cadena fusionada

```
ETRECIYYNA NWELERTNQS GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK 50
KGCWDDDFNC YDRQECVATE ENPQVVFCCC EGNFCNERFT HLPBAGGPEV 100
TYEPPPTGGG THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV 150
VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD 200
WLNKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSREEMTKNQ 250
VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFPLYSKLTV 300
DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSL SLPFGK 335
```

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

```
Intrachain ACVR2B 5-35' 25-53' 60-79' 66-78' 80-85'
IGHG1 (C23-C104) 5'-35' 25'-53' 60'-79' 66'-78' 80'-85'
IGHG1 (C23-C104) 149-209' 255-313'
Interchain IGHG1 (h 11, h 14) 149'-209' 255'-313'
IGHG1 (h 11, h 14) 114-114' 117-117'
```

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

ACVR2B:
18, 41, 18', 41'
IGHG1 CH2 N84 4:
185, 185'

mipsagarginum

mipsagargin

sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} dependent ATPase (SERCA) inhibitor conjugated to a peptide targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA):

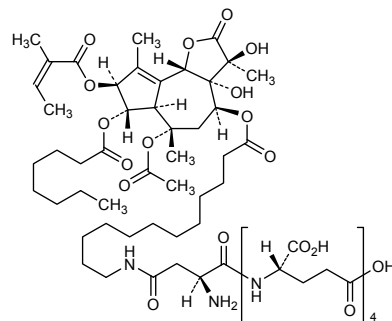
N^4 -(12-([(3S,3aR,4S,6S,6aR,7S,8S,9bS)-6-(acetyloxy)-3,3a-dihydroxy-3,6,9-trimethyl-8-([(2Z)-2-methylbut-2-enoyl]oxy)-7-(octanoyloxy)-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,6a,7,8,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl]oxy)-12-oxododecyl)-L-asparaginy-L-γ-glutamyl-L-γ-glutamyl-L-γ-glutamyl-L-glutamic acid

mipsagargine

inhibiteur de l'ATPase dépendante du Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique conjugué à un peptide c blant l'antigène prostatique membranaire spécifique (APMS):
acide N^4 -(12-([(3S,3aR,4S,6S,6aR,7S,8S,9bS)-6-(acétyloxy)-3,3a-dihydroxy-3,6,9-triméthyl-8-([(2Z)-2-méthylbut-2-énoyl]oxy)-7-(octanoyloxy)-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,6a,7,8,9b-décahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl]oxy)-12-oxododécyl)-L-asparaginy-L-γ-glutamyl-L-γ-glutamyl-L-γ-glutamyl-L-glutamique

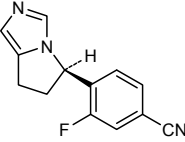
mipsagargina

inhibidor de la ATPasa dependiente de Ca^{2+} de retículo endoplásmico/sarcoplásmico (SERCA) conjugado con un péptido cuya diana es el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA):
ácido N^4 -(12-([(3S,3aR,4S,6S,6aR,7S,8S,9bS)-6-(acetiloxi)-3,3a-dihidroxi-3,6,9-trimetil-8-([(2Z)-2-metilbut-2-enoil]oxi)-7-(octanoiloxi)-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,6a,7,8,9b-decahidroazuleno[4,5-b]furan-4-il]oxi)-12-oxododecil)-L-asparaginil-L-γ-glutamil-L-γ-glutamil-L-γ-glutamil-L-glutámico

 $\text{C}_{66}\text{H}_{100}\text{N}_6\text{O}_{27}$ **modotuximabum #**

modotuximab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (epidermal growth factor receptor, ERBB1, HER1) domain III], chimeric monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-448) [*Mus musculus* VH (IGHV1S81*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CHS K2>del (120-448)], (222-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV2-109*01 -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; (228-228'':231-231'')-bisdisulfide dimer

modotuximab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique ERBB1, HER1) domaine III], anticorps monoclonal chimérique; chaîne lourde gamma1 (1-448) [<i>Mus musculus</i> VH (IGHV1S81*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 CHS K2>del (120-448)], (222-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [<i>Mus musculus</i> V-KAPPA (IGKV2-109*01 -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure
modotuximab	immunoglobulina G1-kappa, anti-[EGFR de <i>Homo sapiens</i> (receptor del factor de crecimiento epidérmico ERBB1, HER1) dominio III], anticuerpo monoclonal quimérico; cadena ligera gamma1 (1-448) [<i>Mus musculus</i> VH (IGHV1S81*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 CHS K2>del (120-448)], (222-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [<i>Mus musculus</i> V-KAPPA (IGKV2-109*01 -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLQQPGAE LVEPGGSVKL SCKASGYTFT SHWMHWVKQR PGQGLEWIGE 50 INPSSGRNNY NEKFKSKATL TVDKSSSTAY MQFSSLTSED SAVYYCVRY Y 100 GYDEAMDYWG QGTSVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAPVQSSG LYSLSVTVT PSSSLGTQTY 200 ICNVNHHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250 DTLMISRTPE VTCVVDVDSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL 400 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG 448 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIVMTQAAFS NPVTLTGSAS ISCRSSKSL L HSNGITLYLW YLQKPGQSPQ 50 LLIYQMSNLA SGVPDRFSSS GSGTDFTLRI SRVEAEVGV YYCAQNLLEP 100 YTFGGGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNEYPREAK 150 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200 VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427" Intra-L 23"-93" 139"-199" 23"-93" 139"-199" Inter-H-L 222-219' 222"-219" Inter-H-H 228-228" 231-231" N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84 4: 299, 299"
osilodrostatum	
osilodrostat	4-[(5 <i>R</i>)-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>]imidazol-5- <i>y</i>]-3-fluorobenzonitrile
osilodrostat	4-[(5 <i>R</i>)-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>c</i>]imidazol-5- <i>y</i>]-3-fluorobenzonitrile
osilodrostat	4-[(5 <i>R</i>)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]imidazol-5- <i>i</i>]-3-fluorobenzonitrilo C ₁₃ H ₁₀ FN ₃ 

otlertuzumabum #

otlertuzumab

immunoglobulin G1-kappa heavy chain dimer, anti-[*Homo sapiens* CD37 (tetraspanin-26, TSPAN26)], humanized monoclonal antibody; gamma1-kappa heavy chain 'VH-linker-V-KAPPA-hinge-CH2-CH3' (1-483) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (84.70%) - (IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.9] (1-116) -linker pentakis(tetraglycyl-seryl) (117-141) -humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-NL2 (89.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (142-248) -linker glycyl-aspartyl-glutaminy (249-251) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (hinge C5>S (256), C11>S (262) (252-266), CH2 (267-376), CH3 (377-481), CHS (482-483)) (252-483)]; dimer (265-265')-disulfide

otlertuzumab

immunoglobuline G1-kappa chaîne lourde dimère, anti-[*Homo sapiens* CD37 (tétraspanine-26, TSPAN26)], anticorps monoclonal humanisé; gamma1-kappa chaîne lourde 'VH-linker-V-KAPPA-charnière-CH2-CH3' (1-483) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (84.70%) - (IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.9] (1-116) -linker pentakis(tétraglycyl-séryl) (117-141) -V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-NL2 (89.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (142-248) -linker glycyl-aspartyl-glutaminy (249-251) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (charnière C5>S (256), C11>S (262) (252-266), CH2 (267-376), CH3 (377-481), CHS (482-483)) (252-483)]; dimère (265-265')-disulfure

otlertuzumab

immunoglobulina G1-kappa cadena pesada dímero, anti-[*Homo sapiens* CD37 (tetraspanina-26, TSPAN26)], anticuerpo monoclonal humanizado; gamma1-kappa cadena pesada 'VH-linker-V-KAPPA-bisagra-CH2-CH3' (1-483) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (84.70%) - (IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.9] (1-116) -linker pentakis(tetraglicil-seril) (117-141) -V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-NL2 (89.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (142-248) -linker glicil-aspartil-glutaminil (249-251) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (bisagraC5>S (256), C11>S (262) (252-266), CH2 (267-376), CH3 (377-481), CHS (482-483)) (252-483)]; dímero (265-265')-disulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKFGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNVVRQM PGKGLEWMGN 50
IDPYYGGTTY NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV 100
GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG SGGGSGGGGG SGGGSGGGGG SEIVLTQSPA 150
TSLSLSPGERA TLSRASENV YSYLAWYQQK PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP 200
ARFSGSGSGT DFTLTISSE PEDFAVYQCQ HSDNPWTFG QGTEKVEIKGD 250
QEPKSSDKTH TSPPCPAPEL LGGSPSVLFP PKPKDTLMIS RTPVETCVVV 300
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL 350
NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS 400
LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK 450
SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLS PGK 483
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 164-229 297-357 403-461
22"-96" 164"-229" 297"-357" 403"-461"

Inter-H-H (h 14) 265-265'

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

H CH2 N84 4:
333, 333"

pembrolizumabum #

pembrolizumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (79.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (115)) [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)], (134-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3D-11*01 (85.10%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dimer (226-226":229-229")-bisdisulfide

pembrolizumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (79.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (115)) [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)], (134-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3D-11*01 (85.10%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

pembrolizumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[PDCD1 de *Homo sapiens* (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (79.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (115)) [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)], (134-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3D-11*01 (85.10%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVVYCARRD 100
YRFDMGFDYV GQGTIVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGKTK 200
YTCNVDPKPS NTKVDRKVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPKPKKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED FEVQFNWYVD GVEVHNATK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPFSSQEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPFPVLD 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMEH ALHNHYTQKS LSLSLGK 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QKQPGQAPRL 50
LIYLAAYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLT STLTLKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

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'-92' 138"-198'
23'"-92'" 138'"-198'"

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 134-218' 134"-218"
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"

pexmetinibum

pexmetinib

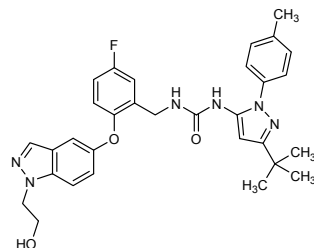
N-[3-*tert*-butyl-1-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N'*-[(5-fluoro-2-[[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy]phenyl)methyl]urea

pexmétin b

N-[3-*tert*-butyl-1-(4-méthylphényl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N'*-[(5-fluoro-2-[[1-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy]phényl)méthyl]urée

pexmetin b

N-[3-*tert*-butyl-1-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-i]-*N'*-[(5-fluoro-2-[[1-(2-hidroxietyl)-1*H*-indazol-5-i]oxi]fenil)metil]urea

C₃₁H₃₃FN₆O₃**pretomanidum**

pretomanid

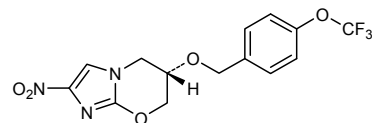
(6*S*)-2-nitro-6-[[4-(trifluoromethoxy)phényl]méthoxy]-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazine

prétomanid

(6*S*)-2-nitro-6-[[4-(trifluorométhoxy)phényl]méthoxy]-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazine

pretomanid

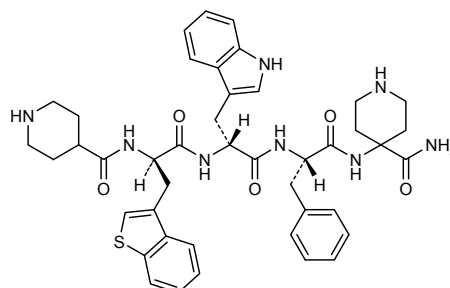
(6*S*)-2-nitro-6-[[4-(trifluorometoxi)feni]metoxi]-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina

C₁₄H₁₂F₃N₃O₅**ralpancizumabum #**

ralpancizumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, neural apoptosis-regulated convertase 1, NARC1, NARC-1, proprotein convertase 9, PC9)], humanized monoclonal ant body; gamma2 heavy chain (1-444) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>T (113)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens*IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 A115>S (327), P116>S (328) (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-33*01 (85.10%) -IGKJ2*01 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dimer (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfide

ralpancizumab	immunoglobuline G2-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> 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 gamma2 (1-444) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-46*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>T (113)) [8.8.11] (1-118) - <i>Homo sapiens</i> IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 A115>S (327), P116>S (328) (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-33*01 (85.10%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dimère (220-220":221-221":224-224":227-227")-tétrakisdisulfure
ralpancizumab	immunoglobulina G2-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, convertasa 1 regulada por la apoptosis neuronal, NARC1, NARC-1, proteína convertasa 9, PC9)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-444) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-46*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>T (113)) [8.8.11] (1-118) - <i>Homo sapiens</i> IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra (217-228), CH2 A115>S (327), P116>S (328) (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-33*01 (85.10%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dímero (220-220":221-221":224-224":227-227")-tatrakisdisulfuro
	Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYMHWRQA PGQGLEWMGE 50 IHPSGGRNTY NEKFKSRVTM TRDTSSTVY MELSSLRSED TAVYCARER 100 PLYASDLWGQ GTTIVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSNFGTQTYT 200 CNVDHKPSNT KVDKTVERKC CVECPCPAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250 SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNATKPRE EQFNSTFRVV 300 SVLTIVVHQDW LNKKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKTKGQP REPQVYTLFP 350 SREEMTKNQV SLTCLVKGfy PSDIAVEWES NGQPENNYKT TFPMLDSGDS 400 FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK 444
	Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCKASQDVH TAVAWYQQK GKAPKLLIYH 50 ASYRYTGVPY RFGSGSGSTD FTFTISLQP EDIATYYCQ RYSLWRTFGQ 100 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLNNFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEK 214
	Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 258-318 364-422 22"-96" 145"-201" 258"-318" 364"-422" Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194' 23'''-88''' 134'''-194''' Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-214' 132"-214" Inter-H-H (h 4, h 5, h 11, h 14) 220-220" 221-221" 224-224" 227-227"
	N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84 4: 294, 294"
relamorelinum	
relamorelin	[3-(1-benzothiophen-3-yl)- <i>N</i> -(piperidin-4-ylcarbonyl)-D-alanyl]-D-tryptophyl-L-phenylalanyl-(4-aminopiperidine-4-carboxamide)
relamoréline	[3-(1-benzothiophén-3-yl)- <i>N</i> -(pipéridin-4-ylcarbonyl)-D-alanyl]-D-tryptophyl-L-phénylalanyl-(4-aminopipéridine-4-carboxamide)
relamorelina	[3-(1-benzotiofen-3-il)- <i>N</i> -(piperidin-4-ilcarbonil)-D-alanil]-D-triptofil-L-fenilalanil-(4-aminopiperidina-4-carboxamida)

C₄₃H₅₀N₈O₅S**ribuvaptanum**

r buvaptan

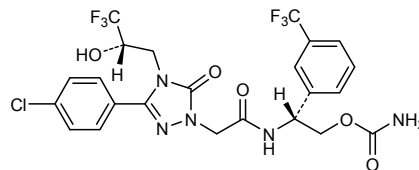
(2*R*)-2-({3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}acetamido)-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl carbamate

r buvaptan

carbamate de (2*R*)-2-({3-(4-chlorophényl)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}acétamido)-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyle

r buvaptán

carbamato de (2*R*)-2-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetamido)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo

C₂₃H₂₀ClF₆N₅O₅**samatasvirum**

samatasvir

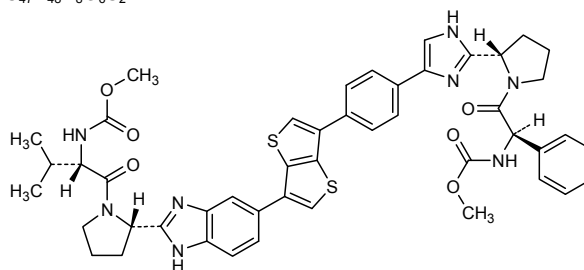
methyl {(1*R*)-2-[(2*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]thieno[3,2-*b*]thien-3-yl)phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

samatasvir

{(1*R*)-2-[(2*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]thieno[3,2-*b*]thién-3-yl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phényléthyl}carbamate de méthyle

samatasvir

{(1*R*)-2-[(2*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-meti butanoyl]pirrolidin-2-i]-1*H*-benzoimidazol-5-il]tieno[3,2-*b*]tien-3-il]feni]-1*H*-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletíl}carbamato de metilo

C₄₇H₄₈N₈O₆S₂**selinexorum**

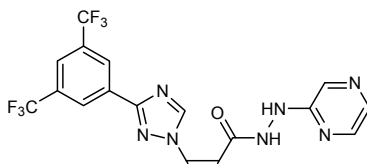
selinexor

(2*Z*)-3-{3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-*N'*-(pyrazin-2-yl)prop-2-enehydrazide

sélinexor

(2*Z*)-3-{3-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-*N'*-(pyrazin-2-yl)prop-2-ènehydrazide

selinexor

(2*Z*)-3-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(pirazin-2-il)prop-2-enohidrazidaC₁₇H₁₁F₆N₇O**sepetaprostum**

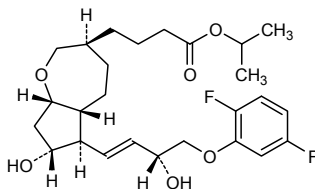
sepetaprost

propan-2-yl 4-[(3*S*,5*aR*,6*R*,7*R*,8*aS*)-6-[(1*E*,3*R*)-4-(2,5-difluorophenoxy)-3-hydroxybut-1-en-1-yl]-7-hydroxyoctahydro-2*H*-cyclopenta[*b*]oxepin-3-yl]butanoate

sépetaprost

4-[(3*S*,5*aR*,6*R*,7*R*,8*aS*)-6-[(1*E*,3*R*)-4-(2,5-difluorophénoxy)-3-hydroxybut-1-én-1-yl]-7-hydroxyoctahydro-2*H*-cyclopenta[*b*]oxépin-3-yl]butanoate de propan-2-yle

sepetaprost

4-[(3*S*,5*aR*,6*R*,7*R*,8*aS*)-6-[(1*E*,3*R*)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-but-1-en-1-il]-7-hidroxi-octahidro-2*H*-ciclopenta[*b*]oxepin-3-il]butanoato de propan-2-iloC₂₆H₃₆F₂O₆

sofituzumabum vedotinum #
sofituzumab vedotin

immunoglobulin G1-kappa auristatin E conjugate, anti-[*Homo sapiens* MUC16 (mucin 16, MUC-16, cancer antigen 125, CA125)], humanized monoclonal antibody conjugated to auristatin E; gamma1 heavy chain (1-446) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-48*03 (79.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.8.9] (1-116) -*Homo sapiens*IGHG1*03 (CH1 R120>K (213) (117-214), hinge (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-5*01 (87.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dimer (225-225":228-228")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 to 4 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a cleavable maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzoyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) type linker

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

sofituzumab védotine

immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine E, anti-[*Homo sapiens* MUC16 (mucine 16, MUC-16, antigène de cancer 125, CA125)], anticorps monoclonal humanisé conjugué à l'auristatine E; chaîne lourde gamma1 (1-446) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-48*03 (79.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.8.9] (1-116) -*Homo sapiens*IGHG1*03 (CH1 R120>K (213) (117-214), charnière (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-5*01 (87.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker clivable de type maléimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzoyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC)

Pour la partie védotine, veuillez-vous référer au document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

sofituzumab vedotina

inmunoglobulina G1-kappa conjugada con la auristatina E, anti-[*Homo sapiens* MUC16 (mucina 16, MUC-16, antígeno de cáncer 125, CA125)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con la auristatina E; cadena pesada gamma1 (1-446) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-48*03 (79.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.8.9] (1-116) -*Homo sapiens*IGHG1*03 (CH1 R120>K (213) (117-214), bisagra (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV1-5*01 (87.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro; conjugado, en una media de 3 a 4 restos cisteinil, con monometilauristatina E (MMAE), mediante un conector separable de tipo maleimidocaproyl-valil-citrulinil-*p*-aminobencilloxicarbonilo (mc-val-cit-PABC)

Para la fracción vedotina pueden referirse al documento "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYSIT NDYAWNWRQ APGKGLEWVG 50
YISYSGYTTY NPSLKSRTTI SRDTSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARWT 100
SGLDYWGQGT LVTSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPTVTSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTRV DKKVEPKSCD KHTCPCPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSIVTLVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSTIAVEW ESNQGPENNY KTFPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK 446

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCKASDLIH NWLAWYQQKP GKAPKLLIYG 50
ATSLETGVPS RFGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ YWTTPTFTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFEY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEK 214

```

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

Intra-H (C23-C104) 22°-96° 143°-199° 260°-320° 366°-424°

Intra-L (C23-C104) 23°-88° 134°-194°

Inter-H-L (h 5-CL 126) * 219°-214° 219°-214°

Inter-H-H (h 11, h 14) * 225°-225° 228°-228°

*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 3 to 4 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker

*Deux ou trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 3 à 4 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker

*Faltan dos o tres puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 3 a 4 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo

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

H CH2 N84 4:
296, 296°

sotagliflozinum

sotagliflozin

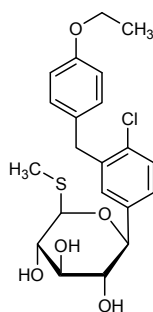
methyl (5S)-5-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-1-thio-
β-L-xylopyranoside

sotagliflozine

(5S)-5-C-[4-chloro-3-[(4-éthoxyphényl)méthyl]phényl]-1-thio-
β-L-xylopyranoside de méthyle

sotagliflozina

(5S)-5-C-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-tio-β-L-xilopiranosido
de metilo

 $C_{21}H_{25}ClO_5S$
**taladegibum**

taladegib

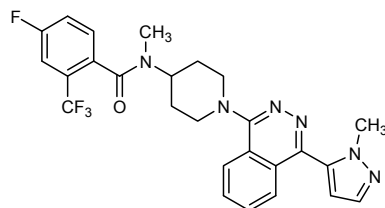
4-fluoro-N-methyl-N-{1-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)]phthalazin-
1-y]piperidin-4-yl}-2-(trifluoromethyl)benzamide

taladégib

4-fluoro-N-méthyl-N-{1-[4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)]phthalazin-
1-y]pipéridin-4-yl}-2-(trifluorométhyl)benzamide

taladegib

4-fluoro-N-metil-N-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)]ftalazin-1-il]piperidin-
4-il}-2-(trifluorometil)benzamida

C₂₆H₂₄F₄N₆O

talazoparibum
talazoparib

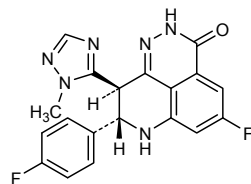
(8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tétrahydro-3*H*-pyrido[4,3,2-*de*]phthalazin-3-one

talazoparib

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorophényl)-9-(1-méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tétrahydro-3*H*-pyrido[4,3,2-*de*]phthalazin-3-one

talazoparib

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2,7,8,9-tétrahidro-3*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3-ona

C₁₉H₁₄F₂N₆O

tilapertinum
tilapertin

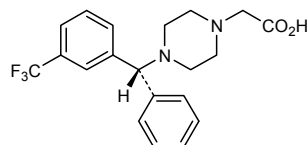
(4-((*R*)-phényl[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl)piperazin-1-yl)acetic acid

tilapertine

acide (4-((*R*)-phényl[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl)pipérazin-1-yl)acétique

tilapertina

ácido (4-((*R*)-fenil[3-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)acético

C₂₀H₂₁F₃N₂O₂

ulocuplumabum #

ulocuplumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-*[Homo sapiens CXCR4 (chemokine (C-X-C motif) receptor 4, fusin, stromal cell-derived factor 1 receptor, SDF-1 receptor, CXCL12 receptor, CD184)]*, human monoclonal antibody;
 gamma4 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48*02 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.18] (1-125) -IGHG4*01 (CH1 (126-223), hinge S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS K2>del (451)) (126-451)), (139-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (98.90%) -IGKJ1*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimer (231-231":234-234")-bisdisulfide

ulocuplumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-*[Homo sapiens CXCR4 (récepteur 4 de chimiokine (C-X-C motif), fusine, récepteur du facteur 1 dérivé des cellules stromales, récepteur du SDF-1, récepteur du CXCL12, CD184)]*, anticorps monoclonal humain;
 chaîne lourde gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48*02 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.18] (1-125) -IGHG4*01 (CH1 (126-223), charnière S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS K2>del (451)) (126-451)), (139-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (98.90%) -IGKJ1*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure

ulocuplumab

immunoglobulina G4-kappa, anti-*[Homo sapiens CXCR4 (receptor 4 de quimiokina (C-X-C motif), fusina, receptor del factor 1 derivado de células estromales, receptor del SDF-1, receptor del CXCL12, CD184)]*, anticuerpo monoclonal humano;
 cadena pesada gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48*02 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.18] (1-125) -IGHG4*01 (CH1 (126-223), bisagra S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS K2>del (451)) (126-451)), (139-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (98.90%) -IGKJ1*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAAGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVS Y 50
ISSRSRTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARDY 100
GGQPPYYIYY GMDVWGQGTI VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTPSSS 200
LGTKTYTICNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPFCPEPEFL GGPVSFVFPF 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP 400
PVLDSGDSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNN YTKRSLSLSL 450
G 451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQK EKAPKSLIYA 50
ASSLSQGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFVITYCQQ YNSYPRTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 152-208 266-326 372-430
 22"-96" 152"-208" 266"-326" 372"-430"

Intra-L (C23-C104) 23'-88" 134'-194"
 23'"-88'" 134'"-194'"

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 139-214' 139"-214"
 Inter-H-H (h 8, h 11) 231-231" 234-234"

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

H CH2 N84 4:
 302, 302"

veledimexum

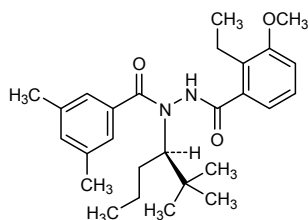
veledimex

N'-(3,5-dimethylbenzoyl)-*N'*-[(3*R*)-2,2-dimethylhexan-3-yl]-2-ethyl-3-methoxybenzohydrazide

vélédimex

N'-(3,5-diméthylbenzoyl)-*N'*-[(3*R*)-2,2-diméthylhexan-3-y]-2-éthyl-3-méthoxybenzohydrazide

veledimex

N'-(3,5-dimeti benzoil)-*N'*-[(3*R*)-2,2-dimetilhexan-3-il]-2-etil-3-metoxibenzohidrazidaC₂₇H₃₈N₂O₃**verdinexorum**

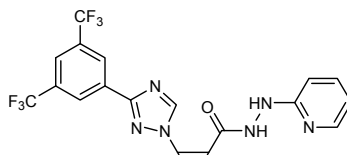
verdinexor

(2*Z*)-3-{3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-*N'*-(pyridin-2-yl)prop-2-enehydrazide

verdinexor

(2*Z*)-3-{3-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-*N'*-(pyridin-2-yl)prop-2-ènehydrazide

verdinexor

(2*Z*)-3-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(piridin-2-il)prop-2-enohidrazidaC₁₈H₁₂F₆N₆O**zastumotidum #**

zastumotide

19,137,308,342,395-penta[S-(2-amino-2-oxoethyl)]-[[2-aspartic acid(K²>D),3-proline(L³>P)]glycerophosphoryl diester phosphodiesterase (*Haemophilus influenzae* strain 86-028NP EC 3.1.4.46)-(1-127)-peptide fusion protein with [2-aspartic acid(P²>D)]human melanoma-associated antigen 3 (MAGE-3 antigen, antigen MZ2-D, cancer/testis antigen 1.3 or CT1.3) fusion protein with diglycylheptahistidine}

zastumotide

19,137,308,342,395-penta[S-(2-amino-2-oxoéthyl)]-[[2-acide aspartique(K²>D),3-proline(L³>P)]phosphodiesterase du diester de glycérophosphoryle (*Haemophilus influenzae* souche 86-028NP EC 3.1.4.46)-(1-127)-peptide, protéine de fusion avec le [2-acide aspartique(P²>D)]antigène 3 humain associé au mélanome (antigène MAGE-3, antigène MZ2-D, antigen 1.3 associé au cancer des testicules ou CT1.3) protéine de fusion avec la diglycylheptahistidine}

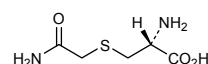
zastumotida

19,137,308,342,395-penta[S-(2-amino-2-oxoetil)]-[2-ácido aspártico(K²>D),3-prolina(L³>P)]fosfodiesterasa del diéster de glicerofosforilo (*Haemophilus influenzae* cepa 86-028NP EC 3.1.4.46)-(1-127)-péptido, proteína de fusión con el [2-ácido aspártico(P²>D)]antígeno 3 humano asociado al melanoma (antígeno MAGE-3, antígeno MZ2-D, antígeno 1.3 asociado al cáncer de testículos o CT1.3) proteína de fusión con la diglicilheptahistidina}

```
MDPKTLALSL LAAGVLAGCS SHSSNMANTQ MKSDKIIIAH RGASGYLPEH 50
TLESKALAFQ QADYLEQDL AMTKDGRLLV IHDHFLDGLT DVAKKFPFRRH 100
RKDGRYYVID FTLKEIQSLE MTENFETMDL EQRSQHCKPE EGLEARGEAL 150
GLVGAQAPAT EEQEAAASSS TLVEVTLGEV PAAESPDPPO SPQGASSLPT 200
TMNYPLWSQS YEDSSNQEEE GPSTFPDLES EFQAALSRKV AELVHFLLLK 250
YRAREPVTKA EMLGSVVGNW QYFFPVIFSK ASSSLQLVFG IELMEVDPIG 300
HLYIFATCLG LSYDGLLGDN QIMPKAGLLI IVLAI IAREG DCAPEEKIWE 350
ELSVLEVFEQ REDSILGDPK KLLTQHFVQE NYLEYRQVPG SDPACYEFLW 400
GPRALVETSY VKVLHMMVKI SGGPHISYPP LHEWVLREGE EGGHHHHHHH 450
```

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

^C
19-137-308-342-395
S-(2-amino-2-oxoethyl)cysteine



Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>
Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>
Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

* http://www.who.int/entity/medicines/services/inn/Radical_Book_2012.pdf

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 4
(*Chron. Org. mond. Santé, Vol. 16, No. 3, 1962*)

p. 120 **penicillinatum**
pénicilline *remplacer la description par la suivante*
enzyme obtenue par fermentation à partir de cultures de *Bacillus cereus*

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 29
(*Información Farmacéutica de la OMS, Vol. 3, No. 3, 1989*)

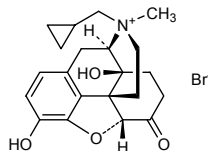
p. 2 **suprimase** *insertese*
atosiban atosibán

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 58
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 58
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 58
(*WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007*)

p. 255 **delete/supprimer/suprimase** *insert/insérer/insertese*
methylnaltrexonii bromidum **methylnaltrexoni bromidum**
bromure de méthylnaltrexone *remplacer le nom chimique et la structure par les suivants*
bromuro de metilnaltrexona *sustitúyase el nombre químico y la estructura por los siguientes*

bromure de (17R)-17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-
3,14-dihydroxy-17-méthyl-6-oxomorphinanum

bromuro de (17R)-17-(ciclopropilmetil)-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-17-metil-
6-oxomorfinanio

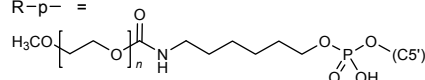


Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 66
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 66
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 66
(*WHO Drug Information, Vol. 25, No. 3, 2011*)

p. 307 **egaptivonum pegolum** *replace the structure by the following*
egaptivon pegol *remplacer la structure par la suivante*
égaptivon pégol *sustitúyase la estructura por la siguiente*
egaptivón pegol

(3'-5')-(R-p-Gm-Cm-Gm-Um-dG-dC-dA-Gm-Um-Gm-Cm-Cm-
Um-Um-Cm-Gm-Gm-Cm-dC-Gm-sp-dT-Gm-dC-dG-dG-dT-
Gm-Cm-dC-Um-dC-dC-Gm-Um-dC-Am-Cm-Gm-Cm3'-3'dT)

Legend:
d = 2'-deoxy
m = 2'-O-methyl
-sp- = P-thiophosphate
R-p- =



Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 69
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 69
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 69
(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, 2013)

p. 42 **actoxumabum #**

actoxumab
actoxumab
actoxumab

replace the description and the structure by the following ones
remplacer la description et la structure par les suivantes
sustitúyase las descripción y la estructura por las siguientes

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxin A], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.15] (1-122) -IGHG1*03 (CH1 (123-220), hinge (221-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (231-231'':234-234'')-bisdisulfide

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxine A], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.15] (1-122) -IGHG1*03 (CH1 (123-220), charnière (221-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (231-231'':234-234'')-bisdisulfure

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxina A], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
 cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.15] (1-122) -IGHG1*03 (CH1 (123-220), bisagra (221-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (231-231'':234-234'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVESGGG	VVQPGRSRL	SCAASGFSFS	NYGMHWVRQA	PGKGLEWVAL	50
IWYDGSNEDY	TDSVKGRTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARWG	100
MVRGVIVDFD	IWGQGTVVTV	SSASTKGPSV	FPLAPSSKST	SGGTAALGCL	150
VKDYFPEPVT	VSNNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSV	VTVPSSSLGT	200
QTYICNVNHK	PSNTKVDKRV	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	250
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	300
YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGPPE	350
PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	TCLVKGFPYS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTT	400
PVLDSGGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNN	YTQKSLSLSP	450
GK					452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	VSASVGDRTV	ITCRASQGIS	SWLAWYQHKP	GKAPKLLIYA	50
ASSLQSGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDFATYYCQQ	ANSFFWTFQG	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIIPP	SDEQLKSGTA	SVVCLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKKH	VYACEVTHQG	200
LSPVTKSFN	RGEC				214

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) 23'-88" 134'-194'
 23'"-88'" 134'"-194'"
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 225-214' 225"-214"
 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"

p. 51	crisantaspassum # crisantaspase crisantaspase crisantaspasa	<i>replace the description and the structure by the following ones</i> <i>remplacer la description et la structure par les suivantes</i> <i>sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes</i> L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) <i>Erwinia chrysanthemi</i> (<i>Dickeya dadantii</i>, <i>Pectobacterium chrysanthemi</i>) tetramer α₄ L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) <i>Erwinia chrysanthemi</i> (<i>Dickeya dadantii</i>, <i>Pectobacterium chrysanthemi</i>), tétramère α₄ L-asparaginasa (EC 3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa) de <i>Erwinia chrysanthemi</i> (<i>Dickeya dadantii</i>, <i>Pectobacterium chrysanthemi</i>), tetrámero α₄ Monomer / Monomère / Monómero <pre>ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA 50 NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQVRNEL LARDDVDGVV ITHGDTVEE 100 SAYFLHLTVK SDKPVVEVAA MRPATAISAD GPMNLLEAVR VAGDKQSRGR 150 GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFKAN EGYLGVIIG NRIYYQNRID 200 KLHTTRSVD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIVYAGM 250 GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVIVRSTRG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP 300 AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY 327</pre>
p. 68	nivolumabum # nivolumab nivolumab nivolumab	<i>replace the description by the following</i> <i>remplacer la description par la suivante</i> <i>sustitúyase la descripción por la siguiente</i> immunoglobulin G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-440) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-33*01 (91.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 hinge S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (219-219'':222-222'')-bisdisulfide dimer immunoglobuline G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma4 (1-440) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-33*01 (91.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 charnière S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (219-219'':222-222'')-bisdisulfure inmunoglobulina G4-kappa, anti-[PDCD1 de <i>Homo sapiens</i> (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i>; cadena pesada gamma4 (1-440) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-33*01 (91.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 bisagra S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (219-219'':222-222'')-bisdisulfuro
p. 77-78	rovatirelinun rovatirelin rovatiréline rovatirelina	<i>replace the chemical name by the following</i> <i>remplacer le nom chimique par le suivant</i> <i>sustitúyase el nombre químico por el siguiente</i> (4S,5S)-5-methyl-N-((2S)-1-((2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl)-1-oxo-3-(1,3-thiazol-4-yl)propan-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide

(4S,5S)-5-méthyl-N-[(2S)-1-[(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]-1-oxo-3-(1,3-thiazol-4-yl)propan-2-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide

(4S,5S)-5-metil-N-[(2S)-1-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-3-(1,3-thiazol-4-il)propan-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-4-carboxamida

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 70
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 70
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 70
(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 3, 2013)

- p. 291 **filgotinibum**
 filgotin b
 filgotin b
 filgotin b
replace the chemical name by the following
remplacer le nom chimique par le suivant
sustitúyase el nombre químico por el siguiente
- N*-(5-{4-[(1,1-dioxo- λ^6 -thiomorpholin-4-yl)methy]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N*-(5-{4-[(1,1-dioxo- λ^6 -thiomorpholin-4-yl)méthy]phényl}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N*-(5-{4-[(1,1-dioxo- λ^6 -tiomorfolin-4-il)metil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- p. 320 *delete/supprimer/suprimase* *insert/insérer/insertese*
methylnaltrexonii bromidum **methylnaltrexoni bromidum**
 methylnaltrexone bromide *replace the chemical name by the following one*

(17R)-17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-methyl-6-oxomorphinanum bromide

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 71
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 71
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 71
(WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014)

- p. 94 **mavatrepum**
 mavatrep
 mavatrep
 mavatrep
replace the chemical name by the following
remplacer le nom chimique par le suivant
sustitúyase el nombre químico por el siguiente
- 2-[2-(2-[(1E)-2-[4-(trifluoromethyl)pheny]ethenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]pheny]propan-2-ol
- 2-[2-(2-[(1E)-2-[4-(trifluorométhyl)phény]éthényl)-1H-benzimidazol-5-yl]phény]propan-2-ol
- 2-[2-(2-[(1E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]-1H-benzoimidazol-5-il)fenil]propan-2-ol
- p. 106 **roniciclibum**
 roniciclib
 roniciclib
 roniciclib
replace the chemical name by the following
remplacer le nom chimique par le suivant
sustitúyase el nombre químico por el siguiente
- (R)-cyclopropyl(4-{[4-[(2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl]oxy]-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)imino- λ^6 -sulfanone

(R)-cyclopropyl(4-([4-([[(2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl]oxy)-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl]amino}phényl)imino-λ⁶-sulfanone

(R)-ciclopopil(4-([4-([[(2R,3R)-3-hidroxi butan-2-il]oxi]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-i]amino}fenil)imino-λ⁶-sulfanona

p. 111

topsalsynum #

topsalsyn
topsalsyne
topsalsina

replace the description by the following
remplacer la description par la suivante
sustitúyase la descripción por la siguiente

recombinant DNA derived proaerolysin, pore-forming protein, from *Aeromonas hydrophila*, with the furin site substituted with a prostate specific antigen (PSA) cleavage site, fusion protein with 6 histidines, produced in *Escherichia coli* (nonglycosylated):
[427-L-histidine(K>H),428-L-serine(V>S),429-L-serine(R>S),430-L-lysine(R>K),431-L-leucine(A>L),432-L-glutamine(R>Q)]proaerolysin *Aeromonas hydrophila* fusion protein with hexa-L-histidine

proaérolisine, protéine formant des pores, d'*Aeromonas hydrophila* dont le site furine est substitué par le site de clivage reconnu par l'antigène prostatique spécifique (APS), protéine de fusion avec 6 histidines, produite par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant (non glycosylée) :
[427-L-histidine(K>H),428-L-sérine(V>S),429-L-sérine(R>S),430-L-lysine(R>K),431-L-leucine(A>L),432-L-glutamine(R>Q)]proaérolisine d'*Aeromonas hydrophila* protéine de fusion avec l'hexa-L-histidine

proaerolisina, proteína formadora de poros, d'*Aeromonas hydrophila* cuyo sitio furina está substituido por el sitio de clivaje reconocido por el antígeno prostático específico, proteína de fusión con 6 histidinas, producida por *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante (no glicosilada) :
[427-L-histidina(K>H),428-L-serina(V>S),429-L-serina (R>S),430-L-lisina(R>K),431-L-leucina(A>L),432-L-glutamina(R>Q)]proaerolisina d'*Aeromonas hydrophila* proteína de fusión con hexa-L-histidina

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.