1.9　一般的名称に係る文書

〔JAN〕

平成 30 年 3 月 19 日付 薬生薬審発 0319 第 1 号により通知された。

一般的名称：（日本名）　フレマネズマブ（遺伝子組換え）

（英　名）　Fremanezumab (Genetical Recombination)

化学名：

（日本名）

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。

（英　名）

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.

〔INN〕

fremanezumab（r-INN List 77, WHO Drug Information, Vol. 31, No.1, 2017）

（別紙様式２）

医薬品一般的名称届出書（INN 収載品目）

［　－　－　］

医薬品一般的名称	英　名	日　本　名
	Fremanezumab (Genetical Recombination)	フレマネズマブ（遺伝子組換え）
ＩＮＮ収載名称	英　名	日　本　名（字訳）
	fremanezumab	フレマネズマブ
ＩＮＮ掲載誌	r-INN List 77(WHO Drug Information, Volume 31, Number 1, 2017), p98	
化学名又は本質記載	［英　名］ Fremanezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CGRP monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG2. In the H-chain, the amino acid residues at position 99, 100, 330 and 331 are substituted by Leu, Ala, Ser and Ser, respectively. Fremanezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Fremanezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.148,000) composed of 2 H-chain (γ2-chain) molecules consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chain (κ-chain) molecules consisting of 214 amino acid residues each. ［日本名］ 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 CGRP 抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG2 のフレームワーク及び定常部からなる．H 鎖の 99，100，330 と 331 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Leu，Ala，Ser，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 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．	
化学構造式又はアミノ酸配列等	アミノ酸配列は別紙のとおり	
分子式及び分子量	（分子式）$C_{6470}H_{9952}N_{1716}O_{2016}S_{46}$　　（分子量）約 148,000	
ＣＡＳ登録番号	*1655501-53-3*	
薬理作用	（薬理作用）ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）への結合による、CGRP のアイソフォーム（α-および β-CGRP）と CGRP 受容体との結合阻害作用 （薬効分類番号）119	
備考	2019 年第 2 四半期頃に承認申請予定	

上記 INN 収載済みの品目に係る医薬品の一般的名称について、参考資料を添えて届け出ます。

平成 29 年 6 月 26 日

所在地　東京都港区虎ノ門５丁目１番５号
名　称　テバファーマスーティカル株式会社
氏　名　代表取締役　ジャンフランコ・ナッツィ　印

厚生労働省医薬食品局長　殿

規格基準部
'29.6.26
受付
第　号

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H鎖

```
EVQLVESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFTFS  NYWISWVRQA  PGKGLEWVAE   50
IRSESDASAT  HYAEAVKGRF  TISRDNAKNS  LYLQMNSLRA  EDTAVYYCLA  100
YFDYGLAIQN  YWGQGTLVTV  SSASTKGPSV  FPLAPCSRST  SESTAALGCL  150
                                    HC
VKDYFPEPVT  VSWNSGALTS  GVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSV  VTVPSSNFGT  200
QTYTCNVDHK  PSNTKVDKTV  ERKCCVECPP  CPAPPVAGPS  VFLFPPKPKD  250
                        LCHC HC     HC          N-Glycan
TLMISRTPEV  TCVVVDVSHE  DPEVQFNWYV  DGVEVHNAKT  KPREEQFNST  300
FRVVSVLTVV  HQDWLNGKEY  KCKVSNKGLP  SSIEKTISKT  KGQPREPQVY  350
TLPPSREEMT  KNQVSLTCLV  KGFYPSDIAV  EWESNGQPEN  NYKTTPPMLD  400
SDGSFFLYSK  LTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMH  EALHNHYTQK  SLSLSPGK    448
```

L鎖

```
EIVLTQSPAT  LSLSPGERAT  LSCKASKRVT  TYVSWYQQKP  GQAPRLLIYG   50
ASNRYLGIPA  RFSGSGSGTD  FTLTISSLEP  EDFAVYYCSQ  SYNYPYTFGQ  100
GTKLEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNNFY  PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN  RGEC                                           214
                HC
```

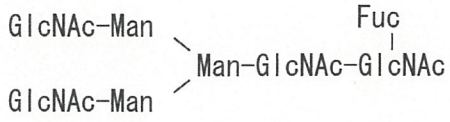
HC E1: 部分的ピログルタミン酸; HC N298: 糖鎖結合部位; HC K448; 部分的プロセシング

H 鎖 C22-H 鎖 C98, H 鎖 C149-H 鎖 C205, H 鎖 C262-H 鎖 C322, H 鎖 C368-H 鎖 C426, L 鎖 C23-L 鎖 C88, L 鎖 C134-L 鎖 C194; 鎖内ジスルフィド結合

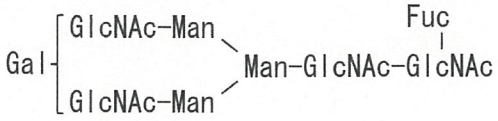
H 鎖 C136-H 鎖 C225, H 鎖 C224-L 鎖 C214, H 鎖 C228-H 鎖 C228, H 鎖 C231-H 鎖 C231; 鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖構造

G0F



G1F



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

別添

（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　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 GALNWYQQKP GKAPKLLIYG

ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖　QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE

ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF

FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL

VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT

QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD

TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST

YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY

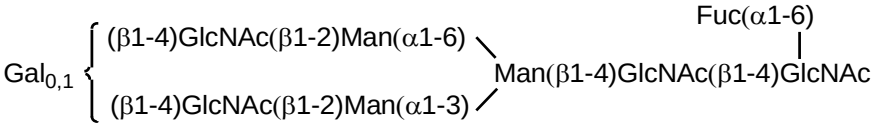
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD

SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSHYTQK SLSLSLGK

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



$C_{6442}H_{9912}N_{1700}O_{2030}S_{48}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2205}H_{3379}N_{579}O_{681}S_{18}$

L 鎖　$C_{1016}H_{1583}N_{271}O_{334}S_{6}$

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(γ2 鎖)からなり，CH2 部の残りと CH3 部は IgG4(γ4 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 (γ2-chain) and the rest of CH2 and CH3 regions are derived from human IgG4 (γ4-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

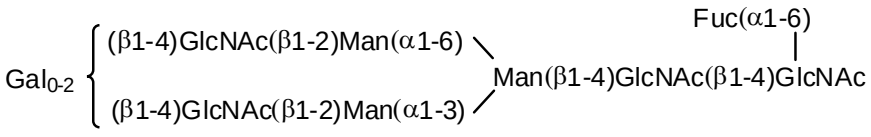
L鎖 DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQFVG SSIHWYQQRT NGSPRLLIKY
ASESMSGIPS RFSGSGSGTD FTLSINTVES EDIADYYCQQ SHSWPFTFGS
GTNLEVKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖 EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFIFS NHWMNWVRQS PEKGLEWVAE
IRSKSINSAT HYAESVKGRF TISRDDSKSA VYLQMTDLRT EDTGVYYCSR
NYYGSTYDYW GQGTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H 鎖 N300：糖鎖結合；H 鎖 K450：部分的プロセシング

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：



$C_{6462}H_{9964}N_{1728}O_{2038}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2203}H_{3403}N_{585}O_{682}S_{16}$

L 鎖　$C_{1028}H_{1583}N_{279}O_{337}S_{6}$

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（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

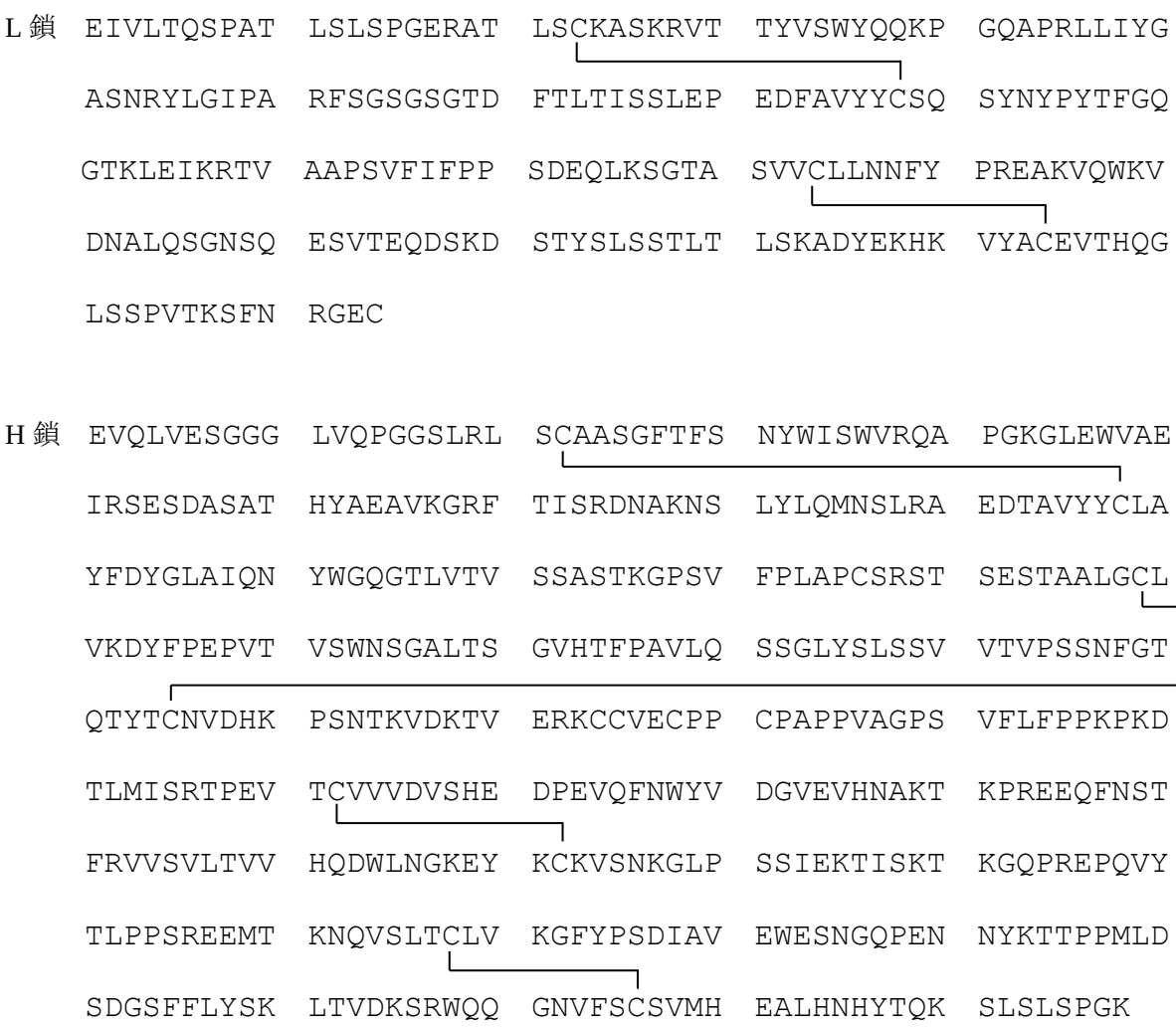
Infliximab [Infliximab Biosimilar 3] (Infliximab Biosimilar 3) is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Infliximab Biosimilar 3 is produced in Chinese hamster ovary cells. Infliximab Biosimilar 3 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　29-2-B5

JAN（日本名）：フレマネズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Fremanezumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



L 鎖 E1，H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング

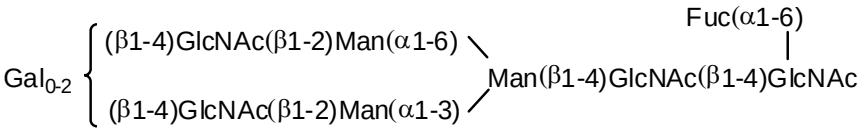
L 鎖 C214 – H 鎖 C136，H 鎖 C224 – H 鎖 C224，H 鎖 C225 – H 鎖 C225，H 鎖 C228 – H 鎖 C228，H 鎖 C231 – H 鎖 C231：鎖間ジスルフィド結合，

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



$C_{6470}H_{9952}N_{1716}O_{2016}S_{46}$ (タンパク質部分，4 本鎖)

H 鎖　$C_{2191}H_{3368}N_{582}O_{675}S_{18}$

L 鎖　$C_{1044}H_{1614}N_{276}O_{333}S_{5}$

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.

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 77

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

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 77

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

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 77

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

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

adegramotidum

adegramotide — human Wilms tumor protein (WT33)-(34-51)-peptide

adégramotide — protéine tumorale de Wilms humaine (WT33)-(34-51)-peptide

adegramotida — proteína tumoral de Wilms humana (WT33)-(34-51)-péptido

$C_{87}H_{123}N_{19}O_{24}$

H—Trp—Ala—Pro—Val—Leu—Asp—Phe—Ala—Pro—
—Pro—Gly—Ala—Ser—Ala—Tyr—Gly—Ser—Leu—OH
10 18

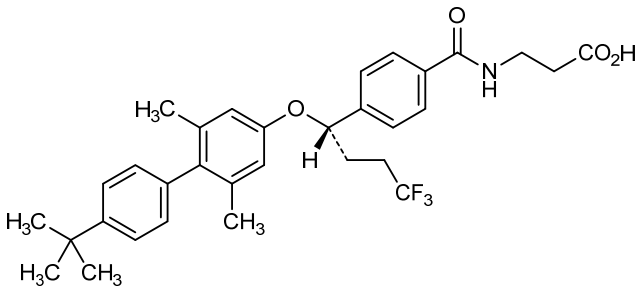
adomeglivantum

adomeglivant — 3-(4-{(1*S*)-1-[(4'-*tert*-butyl-2,6-dimethyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]-4,4,4-trifluorobutyl}benzamido)propanoic acid

adoméglivant — acide 3-(4-{(1*S*)-1-[(4'-*tert*-butyl-2,6-diméthyl[1,1'-biphényl]-4-yl)oxy]-4,4,4-trifluorobutyl}benzamido)propanoïque

adomeglivant — ácido 3-(4-{(1*S*)-1-[(4'-*terc*-butil-2,6-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]-4,4,4-trifluorobutil}benzamido)propanoico

$C_{32}H_{36}F_3NO_4$



afabicinum

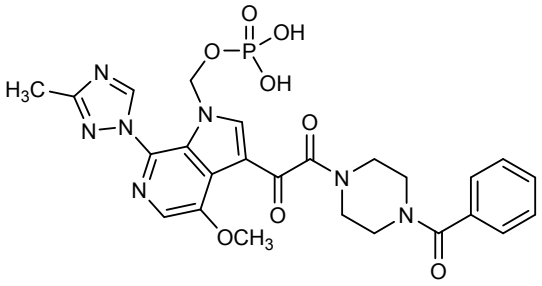
afabicin — {6-[(1*E*)-3-{methyl[(3-methyl-1-benzofuran-2-yl)methyl]amino}-3-oxoprop-1-en-1-yl]-2-oxo-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-yl}methyl dihydrogen phosphate

afabicine — dihydrogénophosphate de {6-[(1*E*)-3-{méthyl[(3-méthyl-1-benzofuran-2-yl)méthyl]amino}-3-oxoprop-1-én-1-yl]-2-oxo-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-yl}méthyle

fostemsavir

dihidrogenofosfato de {3-[(4-benzoilpiperazin-1-il)-oxoacetil]-4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il}metilo

$C_{25}H_{26}N_7O_8P$



fremanezumabum #

fremanezumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CALCA (calcitonin related polypeptide alpha) calcitonin gene-related peptide 1, CGRP1, 83-119 and *Homo sapiens* CALCB (calcitonin related polypeptide beta) calcitonin gene-related peptide 2, CGRP2, 82-118], humanized monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (85.70%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.10.13] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG2*01, G2m..(CH1 (123-220), hinge (221-232), CH2 A115>S (331), P116>S (332) (233-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (123-448)], (136-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (85.30%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (224-224":225-225":228-228":231-231")-tetrakisdisulfide

frémanezumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CALCA (polypeptide alpha apparenté à la calcitonine) peptide 1 apparenté au gène de la calcitonine, CGRP1, 83-119 et *Homo sapiens* CALCB (polypeptide bêta apparenté à la calcitonine) peptide 2 apparenté au gène de la calcitonine, CGRP2, 82-118], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma2 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (85.70%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.10.13] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG2*01, G2m..(CH1 (123-220), charnière (221-232), CH2 A115>S (331), P116>S (332) (233-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (123-448)], (136-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (85.30%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (224-224":225-225":228-228":231-231")-tétrakisdisulfure

fremanezumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CALCA (polipéptido alfa relacionado con la calcitonina) péptido 1 relacionado con el gen de la calcitonina, CGRP1, 83-119 y *Homo sapiens* CALCB (polipéptido beta relacionado con la calcitonina) péptido 2 relacionado con el gen de la calcitonina, CGRP2, 82-118], anticuerpo monoclonal humanizado;

cadena pesada gamma2 (1-448) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (85.70%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.10.13] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG2*01, G2m.. (CH1 (123-220), bisagra (221-232), CH2 A115>S (331), P116>S (332) (233-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (123-448)], (136-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (85.30%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (224-224":225-225":228-228":231-231")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYWISWVRQA PGKGLEWVAE  50
IRSESDASAT HYAEAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCLA 100
YFDYGLAIQN YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT 200
QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST 300
FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKT KGQPREPQVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPMLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASKRVT TYVSWYQQKP GQAPRLLIYG  50
ASNRYLGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCSQ SYNYPYTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

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

Intra-H (C23-C104)	22-98	149-205	262-322	368-426
	22"-98"	149"-205"	262"-322"	368"-426"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	136-214'	136"-214'''		
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11)	224-224"	225-225"	228-228"	231-231"

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

gemtuzumabum ozogamicinum #

gemtuzumab ozogamicin

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD33 (sialic acid binding Ig-like lectin 3, SIGLEC3, SIGLEC-3, gp67, p67)], humanized monoclonal antibody conjugated to *N*-acetyl-gamma calicheamicin;
gamma4 heavy chain (1-443) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (72.90%) -(IGHD) -IGHJ5*01) [8.8.9] (1-116)), IGHG4*01 (CH1 (117-214), hinge S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (81.90%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')]; dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 2 or 3 lysyl (0-6), to *N*-acetyl-*S*'-des(methylsulfanyl)-*S*'-(4-hydrazinyl-2-methyl-4-oxobutan-2-yl)calicheamicin γ_1 via a bifunctional 4-(4-acetylphenoxy)butanoyle (AcBut) linker

gemtuzumab ozogamicine

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD33 (lectine 3 de type Ig-like liant l'acide sialique, SIGLEC3, SIGLEC-3, gp67, p67)], anticorps monoclonal humanisé conjugué à la *N*-acétyl-gamma calichéamicine;
chaîne lourde gamma4 chain (1-443) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (72.90%) -(IGHD) -IGHJ5*01) [8.8.9] (1-116)), IGHG4*01 (CH1 (117-214), charnière S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441),

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名
・別名</td><td>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。
別名：フレマネズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列は＜別紙＞のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>片頭痛発作の発症抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはフレマネズマブ（遺伝子組換え）として 4 週間に 1 回 225 mg を皮下投与する，又は 12 週間に 1 回 675 mg を皮下投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等
の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td>原体：フレマネズマブ（遺伝子組換え）
製剤：アジョビ皮下注 225 mg シリンジ
［1 シリンジ 1.5 mL 中にフレマネズマブ（遺伝子組換え）225 mg を含有］</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>♂：>107</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>♂♀：>100</td></tr>
</table>
反復
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主な所見
（）：mg/kg/週</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td rowspan="2">13 週間</td><td>静脈内</td><td>0，30，100，300</td><td>♂♀：300</td><td>特になし</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>0，300</td><td>♂♀：300</td><td>特になし</td></tr>
<tr><td rowspan="3">サル</td><td rowspan="2">13 週間</td><td>静脈内</td><td>0，10，100，300</td><td>♂♀：10</td><td>毛様体血管周囲の炎症：
♂1 例（300），♀1 例（100）</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>0，100，300</td><td>♂♀：100</td><td>毛様体血管周囲の炎症：
♀1 例（300）</td></tr>
<tr><td>26 週</td><td>皮下</td><td>0，10，100，300</td><td>♂♀：300</td><td>特になし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　840/1953 = 43.0%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>注射部位疼痛</td><td>427</td></tr>
<tr><td>注射部位硬結</td><td>377</td></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>345</td></tr>
<tr><td>注射部位そう痒感</td><td>44</td></tr>
<tr><td>注射部位腫脹</td><td>25</td></tr>
</table>等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>大塚製薬株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

＜別紙＞

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASKRVT TYVSWYQQKP GQAPRLLIYG

ASNRYLGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCSQ SYNYPYTFGQ

GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYWISWVRQA PGKGLEWVAE

IRSESDASAT HYAEAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCLA

YFDYGLAIQN YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL

VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT

QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD

TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST

FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKT KGQPREPQVY

TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPMLD

SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

L鎖 E1，H鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセシング

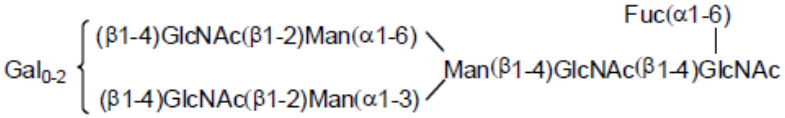
L鎖 C214－H鎖 C136，H鎖 C224－H鎖 C224，H鎖 C225－H鎖 C225，H鎖 C228－H鎖 C228，H鎖 C231－H鎖 C231：鎖間ジスルフィド結合，

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



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	フレマネズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	アジョビ皮下注 225 mg シリンジ
申請者：	大塚製薬株式会社
効能・効果：	片頭痛発作の発症抑制
用法・用量：	通常，成人にはフレマネズマブ（遺伝子組換え）として 4 週間に 1 回 225 mg を皮下投与する，又は 12 週間に 1 回 675 mg を皮下投与する。
生物由来原料等の使用の有無	☑使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織，☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）， ☑動物由来細胞・組織，☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；CHO[redacted] 細胞
生物由来原料等の使用目的	☑宿主細胞，☐培地添加物，☐その他の製造原材料， ☐製剤添加物，☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	フレマネズマブの MCB 又は WCB の作製でヒト・動物由来の成分は使用していない。 MCB，WCB 及び EPC の特性評価を実施し，いずれも無菌であり，外来性ウイルス因子及びマイコプラズマが存在せず，チャイニーズハムスター由来であることが確認されたまた，MCB はウシウイルスに汚染されていないことも確認された。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	該当なし
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 1 参照
製造工程の概要（フローチャート）：	別紙図 1 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	CHO[redacted] 細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分，□ヒト細胞組織，□ヒト尿由来成分， □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）， □反芻動物由来成分，☑動物細胞組織，□動物由来成分， □その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分，☑宿主細胞，□培地添加物， □その他の製造原料等（　　），□製剤添加物， □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	フレマネズマブの MCB 又は WCB の作製でヒト・動物由来の成分は使用していない。 MCB，WCB 及び EPC の特性評価を実施し，いずれも無菌であり，外来性ウイルス因子及びマイコプラズマが存在せず，チャイニーズハムスター由来であることが確認されたまた，MCB はウシウイルスに汚染されていないことも確認された。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）	別紙図 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 参照

別紙 1　ウイルスクリアランス試験結果の概要

(a)　フレマネズマブ原薬製造工程の総クリアランス指数

フレマネズマブ DS 製造工程における 3 つの直交するウイルスクリアランスステップについてのウイルスクリアランス能のデータから，4 つのモデルウイルスの安定的なクリアランスが実証される。これらの試験で評価したフレマネズマブ DS 製造工程のステップの総クリアランス指数の結果を下表に示す。

表　　フレマネズマブ原薬製造工程の総クリアランス指数

工程ステップ	X-MuLV	MMV	PRV	Reo-3
[redacted]不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]濾過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
全ウイルス LRV	>18.89±0.6[b]	7.21±0.35[b]	>16.89±0.41[b]	>7.58±0.44[b]

[a] ウイルスは検出不可能レベルまで減少した

[b] 累積対数減少係数は各ステップの各ウイルスについての個々の対数減少係数を合計することで算出される。偏差値は各ステップの各ウイルスについての各偏差値の 2 乗の和の平方根によって算出される。

NT = 試験せず，LRV = 対数減少値

(b)　ウイルス安全性評価

フレマネズマブ単回投与のウイルス安全性評価は，投与量当たりの潜在的ウイルス性粒子の推定値を，前の項で算出したウイルスクリアランス指数と比較することによって行うことができる。

$$\text{Viral Safety Factor} = \frac{\text{Estimated Particles per Dose}}{\text{Clearance Factor}}$$

この場合，

$$\text{Estimated Particles per Dose} = \text{Viral Load (vlp)} \times \text{Volume of Cell Culture (L) per Dose}$$

ウイルス負荷の推定値は，3.2.A.2（3 項）で述べているように細胞培養ハーベスト液のサンプルの電子顕微鏡検査によって設定される。ウイルス負荷は<3.4 × 10^7 粒子/mL と評価されている。ワーストケースを表す通常の片頭痛の用量 675 mg より多い最大臨床用量 900 mg の場合，用量当たりの細胞培養液の体積は次式によって算出される。

$$\text{Volume of Cell Culture (L) per Dose} = \frac{\text{Dose(g)}}{\text{Titer (g/L)} \times \text{yield (\%)}}$$

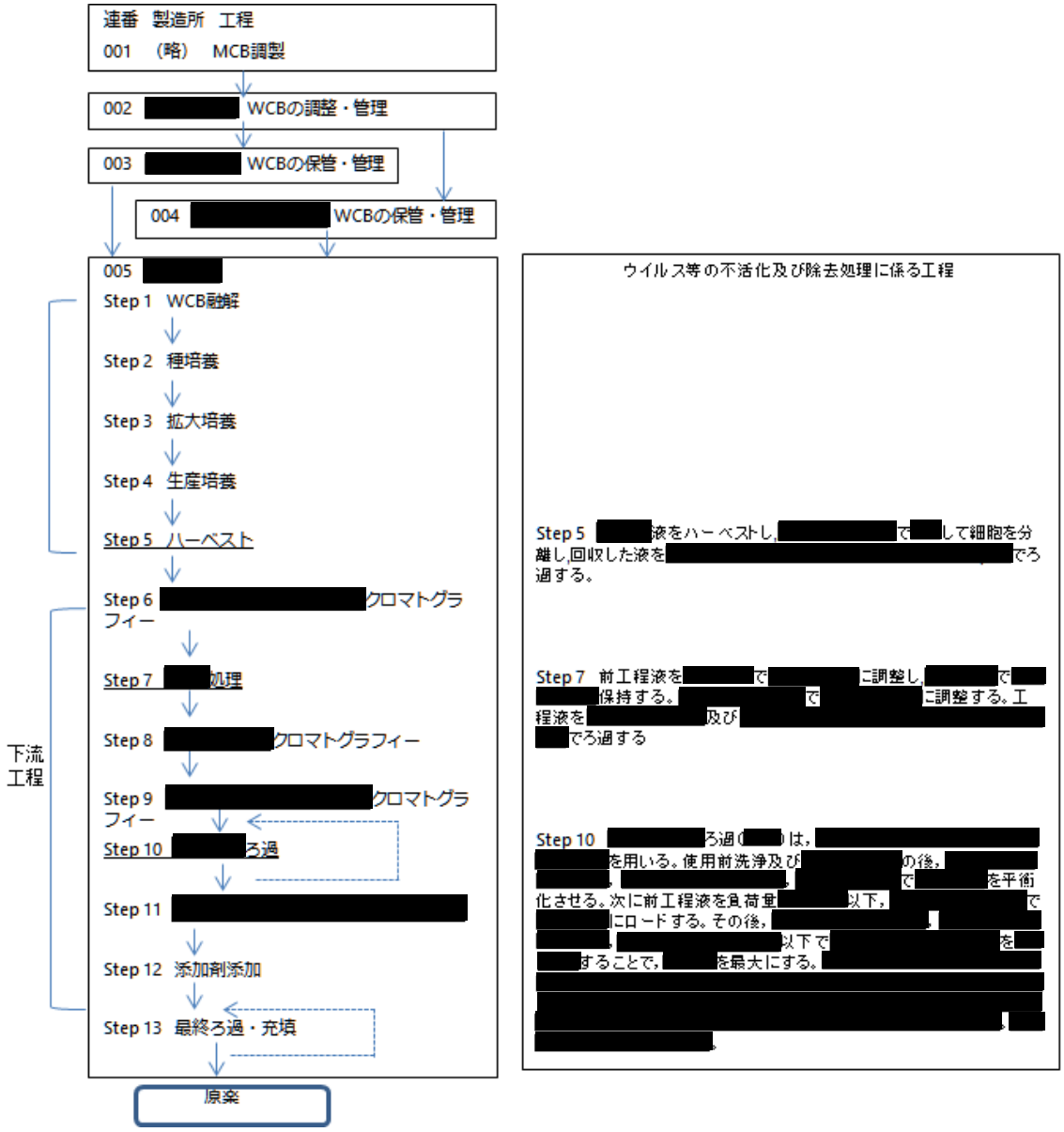
$$\text{Volume of Cell Culture (L) per Dose} = \frac{0.9}{4.6\,(\text{g/L}) \times (72\,\%)} = 0.271 L / dose$$

計算には，ワーストケースの用量当たりの細胞培養液最大体積を表す，実製造運転における最少の HCCF 量（4.6 mg/mL）および最低の全工程収率（72%）を使用した。ウイルス負荷の推定値が 3.4 × 10^7 粒子/mL で投与当たり 271 mL とすると，フレマネズマブのウイルス負荷の推定値は 9.2 × 10^9 または 9.96 log10 ウイルス負荷である。表 2 に示すように，X MuLV について最小クリアランス能>18.89 log が実証された。実証されたクリアランス能からウイルス負荷を引いて，用量 900 mg の場合の X-MuLV についての安全係数を以下のように計算して決定した。

$$18.891 \log \text{viral clearance} - 9.96 \log \text{viral load} = 8.93 \log \text{safety factor}$$

以上の計算に基づくと，レトロウイルス X-MuLV について決定された安全係数は>8.93 log10 である。パルボウイルスの累積減少係数は>7.21 log10，ヘルペスウイルスは≥16.89 log10，レオウイルスは≥7.58 log10 である。したがって，フレマネズマブ原薬の下流の製造工程におけるウイルスクリアランス能は適切である。

別紙図 1　製造工程の概要



添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
3.2.S.1.1	Nomenclature	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.1.2	Structure	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.1.3	General-properties	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.1	Manufacturer	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.2	Manuf-process-and-controls	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.3	Control-of-materials	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.4	Control-critical-steps	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.5	Process-validation	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.6	Manuf-process-development	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.1	Elucidation-of-structure	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.2	Impurities	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.1	Specification	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2	Analytical-procedures	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-01	Analytical-procedures-appearance-degree-of-color	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-02	Analytical-procedures-appearance-clarity-degree-opal	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-03	Analytical-procedures-appearance-visible-particule	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-04	Analytical-procedures-protein-concentration	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-05	Analytical-procedures-pH	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-06	Analytical-procedures-osmolality	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-07	Analytical-procedures-polysorbate 80 content	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-08	Analytical-procedures-identity-icIEF	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-09	Analytical-procedures-identity-ELISA	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-10	Analytical-procedures-purity-SE-HPLC	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-11	Analytical-procedures-purity-CGE	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-12	Analytical-procedures-charge heterogeneity	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-13	Analytical-procedures-oxidation	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-14	Analytical-procedures-potency	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-15	Analytical-procedures-residual DNA	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-16	Analytical-procedures-residual protein A	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-17	Analytical-procedures-residual host cell protein	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-18	Analytical-procedures-bioburden	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-19	Analytical-procedures-endotoxin	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-20	Analytical-procedures-mycoplasma	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2-21	Analytical-procedures-In vitro virus test	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-01	Validation-analyt-appearance-degree-color	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-02	Validation-analyt-appearance-clarity-degree-opal	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-03	Validation-analyt-appearance-visible-parti-matter	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-04	Validation-analyt-protein concentration	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-05	Validation-analyt-pH	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-06	Validation-analyt-osmolality	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-07	Validation-analyt-polysorbate 80 content	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-08	Validation-analyt-identity-icIEF	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-09	Validation-analyt-identity-ELISA	―	―	―	―	―	評価資料	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
3.2.S.4.3-10	Validation-analyt-purity-SE-HPLC	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-11	Validation-analyt-purity-CGE	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-12	Validation-analyt-charge heterogeneity	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-13	Validation-analyt-oxidation	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-14	Validation-analyt-potency	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-15	Validation-analyt-residual DNA	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-16	Validation-analyt-residual protein A	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-17	Validation-analyt-residual host cell protein	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-18	Validation-analyt-bioburden	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-19	Validation-analyt-endotoxin	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-20	Validation-analyt-mycoplasma	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3-21	Validation-analyt-In vitro virus	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.4	Batch-analyses	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.5	Justification-of-specification	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.5	Reference-standard-mat	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.6	Contain-clossure-system	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.1	Stability-summary	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.2	Postapproval-stability	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3	Stability-data	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-01	Stability-data-lotSTL20080502 -70C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-02	Stability-data-lotSTL20080502 -40C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-03	Stability-data-lotSTL20080502 -20C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-04	Stability-data-lotSTL20080502 -5C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-05	Stability-data-lot11L124L001 -40C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-06	Stability-data-lot11L124L001 5C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-07	Stability-data-lot11L124L001 25C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-08	Stability-data-lot169-002-13-290036 -40ºC	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-09	Stability-data-lot169-002-13-290036 5C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-10	Stability-data-lot169-002-13-290036 25C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-11	Stability-data-lot TEV48125-500L02,-75C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-12	Stability-data-lot TEV48125-500L02, -20C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-13	Stability-data-lot TEV48125-500L02, 5C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-14	Stability-data-lotE15204A001 -40C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-15	Stability-data-lotE15204A001 -20C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-16	Stability-data-lotE15204A001 5C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-17	Stability-data-lot15204A003 -40C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-18	Stability-data-lot15204A003 -20C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-19	Stability-data-lot15204A003 5C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-20	Stability-data-lot15204A006 -40C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-21	Stability-data-lot15204A006 -20C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-22	Stability-data-lot15204A006 5C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-23	Stability-data-lot16204A001 -40C	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.3-24	Stability-data-lot16204A001 -20C	―	―	―	―	―	評価資料	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
3.2.S.7.3-25	Stability-data-lot16204A001 5C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.S.7.3-26	Stability-data-lot16204A002 -40C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.S.7.3-27	Stability-data-lot16204A002 -20C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.S.7.3-28	Stability-data-lot16204A002 5C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.S.7.3-29	Stability-data-lot16204A003 -40C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.S.7.3-30	Stability-data-lot16204A003 -20C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.S.7.3-31	Stability-data-lot16204A003 5C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.S.7.3-32	Stability-data-lot17204A004 -40C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.1	Description-and-composition-pfs	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.2.1	Components-Drug-prod-comp-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.2.2	Drug-product-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.2.3-01	Manufacturin-process-development-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.2.3-02	製造工程の開発の経緯.	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.2.4	Contain-closure-system-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.2.5	Microbiological-attributes-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.2.6	Compatibility-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.1	Manufacturers-pfs-jp.	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.2	Batch-formula-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.3-01	Manuf-process-and-controls-pfs-jp.	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.3-02	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.4	Control-critical-steps-pfs-jp	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5	Process-validation-pfs-jp	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-01	Process-validation-PRO-T-293-tev-48125-filter-validation	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-02	Process-validation-TR-T-292-filter-validation	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-03	Process-validation-TR-T-195-tev-48125-filter-compatibility-report	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-04	Process-validation-TR-T-200-tev-48125-filter-validation-extractables-report	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-05	Process-validation-TR-T-291-tev-48125-filter-validation-leachables-report	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-06	Process-validation-TR-T-248-filter-flush-study	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-07	Process-validation-PAK1_10000914_2019-02_5075645_V2 (1)	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-08	Process-validation-PAK2_10000915_2019-02_5075641_V2 (1)	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-09	Process-validation-PAK22_2007744_2019-02_5076091_V2 (1)	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-10	Process-validation-5093426_MF Summary_CR RVS03 2.25mL	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-11	Process-validation-5087782_MF Summary_CR	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-12	Process-validation-5082792_MF Summary_CR RVS03 2.25mL	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.3.5-13	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.4.1	Specifications-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
3.2.P.4.2	Analytical-procedures-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.4.3	Validation- analytical -procedures-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.4.4	Justification-of-specifications-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.4.5	Excipients-human-animal-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.4.6	Novel-excipients-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.1	Specifications	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.2	Analytical-procedures	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.2-01	Analytical-procedures-appearance	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.2-02	Analytical-procedures-endotoxin	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.2-03	Analytical-procedures-volume	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.2-04	Analytical-procedures-sterility	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.2-05	Analytical-procedures-sub-visible-particle	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.2-06	Analytical-procedures-CCI	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.2-07	Analytical-procedures-BLF, GF	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.2-08	Analytical-procedures-peptide mapping	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.3	Validation-analyt-procedures	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.3-01	Valid-analyt-proc-appearance	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.3-02	Valid-analyt-proc-endotoxin	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.3-03	Valid-analyt-proc-volume	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.3-04	Valid-analyt-proc-sterility	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.3-05	Valid-analyt-proc-sub-visible-particle	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.3-06	Valid-analyt-proc-CCI	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.3-07	Valid-analyt-proc-BLF, GF	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.3-08	Valid-analyt-proc-peptide mapping	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.4	Batch-analyses-pfs	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.5	Characterization-impurities-pfs	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.5.6	Justification-of-specifications-pfs-jp	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.6	Reference-standards-mat	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.7-01	容器及び施栓系 別紙1	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.7-02	容器及び施栓系 別紙2	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.7-03	容器及び施栓系 別紙3	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.7-04	容器及び施栓系 別紙4	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.7-05	容器及び施栓系 別紙5	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.1	Stability-summary-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.2	Postapproval-stability-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3	Stability-data-pfs .	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-01	Stability-data-lot-1-fin-0768-5c-inverted	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-02	Stability-data-lot-1-fin-0768-25c60rh-inverted	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-03	Stability-data-lot-1-fin-0768-40c75rh-inverted	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-04	Stability-data-lot-1-fin-0768-20c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-05	Stability-data-lot-1-fin-1060-5c-inverted	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-06	Stability-data-lot-1-fin-1060-25c60rh-inverted	—	—	—	—	—	評価資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
3.2.P.8.3-07	Stability-data-lot-1-fin-1060-20c-inverted	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-08	Stability-data-lot-1-fin-1825-5c-inverted	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-09	Stability-data-lot-1-fin-1825-25c60rh-inverted	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-10	Stability-data-lot-1-fin-1825-40c75rh-inverted	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-11	Stability-data-lot-vv0j04-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-12	Stability-data-lot-vv0j04-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-13	Stability-data-lot-vv0j04-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-14	Stability-data-lot-t151123dp-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-15	Stability-data-lot-t151123dp-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-16	Stability-data-lot-t151123dp-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-17	Stability-data-lot-tbql03-5C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-18	Stability-data-lot-tbol03-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-19	Stability-data-lot-tbol03-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-20	Stability-data-lot-t160309dp-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-21	Stability-data-lot-t160309dp-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-22	Stability-data-lot-t160309dp-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-23	Stability-data-lot-t160406dp-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-24	Stability-data-lot-t160406dp-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-25	Stability-data-lot-t160406dp-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-26	Stability-data-lot-tbpe061-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-27	Stability-data-lot-tbpe061-25c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-28	Stability-data-lot-tbpe061-40c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-29	Stability-data-lot-tbpe062-5C	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-30	Stability-data-lot-tbpe062-25c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-31	Stability-data-lot-tbpe062-40c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-32	Stability-data-lot-t160629dp-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-33	Stability-data-lot-t160629dp-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-34	Stability-data-lot-t160629dp-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-35	Stability-data-lot-t161207dp-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-36	Stability-data-lot-t161207dp-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-37	Stability-data-lot-t161207dp-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-38	Stability-data-lot-t161129dp-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-39	Stability-data-lot-t161129dp-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-40	Stability-data-lot-t161129dp-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-41	Stability-data-lot-t161128dp-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-42	Stability-data-lot-t161128dp-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-43	Stability-data-lot-t161128dp-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-44	Stability-data-lot-t161201dp-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-45	Stability-data-lot-t161201dp-25c-60rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-46	Stability-data-lot-t161201dp-40c-75rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-47	Stability-data-lot-tbqa01a-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-48	Stability-data-lot-tbqa01a-25c60%rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-49	Stability-data-lot-tbqb02a-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
3.2.P.8.3-50	Stability-data-lot-tbqb02a-25c60%rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-51	Stability-data-lot-tbqb03a-5c	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.P.8.3-52	Stability-data-lot-tbqb-03a-25c60%rh	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-1	Facilities-and-equipment-celltrion	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-1-1	Facility-drawings-celltrion	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2	Facilities-and-equipment-vetter	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2-1	Facility-drawing-rvs-area-plan-vetter	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2-2	Facility-drawing-rvs-building partition-vetter	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2-3	Facility-drawing-rvs-compounding-area-plan	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2-4	Facility-drawing-rvs-material flow-vetter	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2-5	Facility-drawing-rvs-personnel-flow-vetter	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2-6	Facility-drawing-rvs-basement-material-flow	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2-7	Facility-drawing-rvs-ground-floor-layout	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2-8	Facility-drawing-rvs-ground-flr-material-flow	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.1-2-9	Facility-drawing-rvs-material-preparation-area-vetter	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2	Adventitious-agents-safety-evaluation	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2-1	Coa-fbs-batch 3038649d-lonza	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2-2	Coa-fbs-batch 1069919-lonza	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2-3	Coa-fbs-batch 30q5362d-lonza	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2-4	Coa-fbs-batch 3022548a-lonza	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2-5	Coa-fbs-batch 2822130d-lonza	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2-6	Coa-fbs-lot1227255-gibco	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2-7	Coa-fbs-lot-1227255-thermofisher	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2-8	Coa-fbs-r1-cep 2000-155-rev 04	—	—	—	—	—	評価資料	—
3.2.A.2-9	Tr-t-316-tev-48125-viral-clearance-report	—	—	—	—	—	評価資料	—
4.2.1.1-01	100516: Determination of the Binding Affinity of PF-04427429 (RN307) to Human and Rat CGRP and Specificity by Biacore	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	—
4.2.1.1-02	111747: Human IgG Fc Gamma Receptor Binding Assay for the Therapeutic Monoclonal Antibody PF-04427429	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	—
4.2.1.1-03	DPR-2017-036: KinExA Solution Affinity Determination for Fremanezumab (RN307) and Rabbit CGRP Alpha	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	—
4.2.1.1-04	DPR-2017-039: Biophysical Characterization and Specificity of Fremanezumab (TEV-48125) Binding to Human CGRP	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	—
4.2.1.1-05	DPR-2017-023: Final Report for Co-crystallization of Fremanezumab with C-terminal Nonapeptide of Human CGRP	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	—
4.2.1.1-06	092905: Determination of the Antagonist Potency of PF-04427429 (RN307) for the Human and Rat Alpha-CGRP by cAMP Cell Based Assay and Receptor Binding Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
4.2.1.1-07	121930: Inhibition of Neurogenic Flare by PF-04427429 (RN307) in an in-vivo Saphenous Assay	[redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.1.1-08	121231: Inhibition of Neurogenic Vasodilation by PF-04427429 (RN307) in the Closed Cranial Window (CCW) Assay in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.1.1-09	8225-772: Effect of RN307 on Capsaicin-induced Dermal Flare in Cynomolgus Macaques	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.1.1-10	DPR-2017-038: Publication Report: Prevention of Stress- or Nitric Oxide Donor-induced Medication Overuse Headache by a Calcitonin Gene-related Peptide Antibody in Rodents	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.1.1-11	DPR-2017-037: Publication Report: Development of CGRP-Dependent Pain and Headache Related Behaviors in a Rat Model of Concussion: Implications for Mechanisms of Post-traumatic Headache	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.1.3-01	08GR358: Safety Pharmacology Cardiovascular Assessment of Intravenous PF-04427429 in Telemetered Male Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.1.3-02	DS-2017-011: TEV-48125 – Irwin Profile Test Following Subcutaneous Administration in the Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.1.3-03	DS-2017-014: TEV-48125 – Measurement of Respiratory Parameters Following Subcutaneous Administration in the Rat by Whole Body Plethysmography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-01	168935: Quantitative ELISA Method Qualification for the Determination of RN307 in Mouse Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-02	168936: Quantitative ELISA Method Qualification for the Determination of RN307 in Rat Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-03	168940: Quantitative ELISA Method Qualification for the Determination of RN307 in Rabbit Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-04	168937: Quantitative ELISA Method Qualification for the Determination of RN307 in Monkey Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-05	15-0835: Determination of PF-04427429 in Rat K_2EDTA Plasma by ELISA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-06	15-0834: Determination of PF-04427429 in Cynomolgus Monkey K_2EDTA Plasma by ELISA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
4.2.2.1-07	VR-QGM0002488: Method for Quantification of TEV48125 in Monkey Plasma Samples using ELISA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-08	VR-QGM0002509: Method for Quantification of TEV48125 in Rabbit Plasma Samples using ELISA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-09	VR-QGM0002550: Method for Quantification of TEV48125 in Rat Plasma Samples using ELISA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-10	15-1046: The Detection of Anti-PF-04427429 Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum by ECL Assay	[redacted]	20[redacted]日[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-11	15-1047: The Validation of an ECL Assay for the Determination of Anti-RN307 (a.k.a. anti-PF-04427429) Antibodies in Rat K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.1-12	MET-0053915-AVR-01: Validation of an ELISA to Detect Antibodies Against TEV-48125 in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.2-01	7651-113: Pharmacokinetics of RN307 After Single-dose Intravenous Administration of RN307 to Male and Female Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.2-02	7651-114: Pharmacokinetics of RN307 After Single-dose Intravenous Administration to Han Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.2-03	7651-116: Pharmacokinetics of RN307 After a Single Intravenous Administration of RN307 to New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.2.2-04	7651-112: Pharmacokinetics of RN307 After Single-dose Intravenous Administration to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.1-01	07AM203: Single Dose Intravenous In Vivo Toleration Study of RN-307 in Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.3.2-01	08GR354: 1-Month Intravenous Toxicity Study of PF-04427429 in Rats With a 3-Month Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.2-02	11LJ014: 3-Month Intravenous and Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study With RN307 in Rats With a 4-Month Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.2-03	08GR296: 1-Month Intravenous Toxicity Study of PF-04427429 in Monkeys With a 3-Month Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.2-04	09GR293: 1-Month Subcutaneous Toxicity Study of PF-04427429 in Monkeys With a 3-Month Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
4.2.3.2-05	10SN155: 3-Month Intravenous Bolus and Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study of PF-04427429 in Monkeys With a 4-Month Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.2-06	DS-2015-010: 26-Week Subcutaneous Injection Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study With Once-Weekly Dosing of LBR-101 in Cynomolgus Monkeys With a 16-Week Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.5.1-01	DS-2015-018: TEV-48125 - Combined male and Female Fertility and Embryo-Foetal Development Study in the Sprague Dawley Rat by Once Weekly Subcutaneous Injection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.5.2-01	09GR291: Intravenous Dose Range-finding Study of PF-04427429 in Pregnant Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.3.5.2-02	09GR439: Intravenous Dose Range-finding Study of PF-04427429 in Pregnant Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.3.5.2-03	DS-2015-008: TEV-48125 - Dose Range-finding Study by the Subcutaneous Route in the Pregnant Rabbit	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.3.5.2-04	DS-2015-022: TEV-48125 - Embryo-Foetal Development Study in the Subcutaneous Route in the Rabbit (Segment II)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.5.3-01	DS-2016-068: TEV-48125 - Pre- and Post-natal Development Study by Subcutaneous Injection in the Sprague-Dawley Rat (Segment III)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.5.4-01	DS-2017-034: Fremanezumab - A Dose Range Finding Post-weaning Juvenile Toxicity Study by Once Weekly Subcutaneous Injection in the Spraque-Dawley Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.3.5.4-02	DS-2017-022: TEV-48125 - Post-weaning Juvenile Toxicity Study in the Rat by Once Weekly Subcutaneous Injection in the Sprague-Dawley Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.6-01	DS-2017-025: TEV-48125 - A Single Dose Local Tolerance in the New-Zealand White Rabbit by the Intravenous, Intra-Arterial, Perivenous, Subcutaneous or Intramuscular Routes of Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.7.2-01	IM1329: Cross-Reactivity Study of RN307 With Normal Sprague-Dawley Rat Tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
4.2.3.7.2-02	IM1355: Cross-Reactivity Study of RN307 With Normal Rabbit Tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.7.2-03	IM1328: Cross-Reactivity Study of RN307 With Normal Cynomolgus Monkey Tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.7.2-04	IM1327: Cross-Reactivity Study of RN307 With Normal Human Tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
4.2.3.7.2-05	111320: In Vitro Human Whole Blood Cytokine Release Assay for Therapeutic Monoclonal Antibody PF-04427429	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.2.3.7.7-01	08GR369: 1-Day In Vitro Hemolysis Compatibility Study of PF-04427429 with Human Blood	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
4.3-01	Possible sites of action of the new calcitonin gene-related peptide receptor antagonists	Eftekhari S, Edvinsson L	―	―	―	Ther Adv Neurol Disord. 2010;3(6):369-78	―	―
4.3-02	CGRP in migraine	Olesen J	―	―	―	Cephalalgia 2011;31(5):638	―	―
4.3-03	CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology	Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ	―	―	―	Nat Rev Neurol. 2010;6(10):573-82	―	―
4.3-04	New players in the preventive treatment of migraine	Mitsikostas DD, Rapoport AM	―	―	―	BMC Med. 2015;13:279	―	―
4.3-05	Anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: current perspectives	Giamberardino MA, Affaitati G, Curto M, Negro A, Costantini R, Martelletti P	―	―	―	Intern Emerg Med 2016;11:1045-57	―	―
4.3-06	Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals	ICH Topic S6(R1)	―	―	―	http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf	―	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
4.3-07	Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals	ICH Topic M3(R2)	—	—	—	http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2__Guideline.pdf June 2009	—	—
4.3-08	CGRP may play a causative role in migraine	Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J	—	—	—	Cephalalgia 2002;22(1):54-61	—	—
4.3-09	Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial	Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al	—	—	—	Lancet 2008 Dec 20;372(9656):2115-23	—	—
4.3-10	Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine	Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group	—	—	—	N Engl J Med 2004 Mar 11;350(11):1104-10	—	—
4.3-11	Reproducibility of the capsaicin-induced dermal blood flow response as assessed by laser Doppler perfusion imaging	Van der Schueren BJ, de Hoon JN, Vanmolkot FH, Van Hecken A, Depre M, Kane SA, et al	—	—	—	Br J Clin Pharmacol 2007 Nov;64(5):580-90	—	—
4.3-12	Mice lacking alpha-calcitonin gene-related peptide exhibit normal cardiovascular regulation and neuromuscular development	Lu JT, Son YJ, Lee J, Jetton TL, Shiota M, Moscoso L, et al	—	—	—	Mol Cell Neurosci. 1999;14(2):99-120	—	—
4.3-13	Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology	Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD	—	—	—	Physiol Rev 2014;94(4):1099-142	—	—
4.3-14	Effects of the prototype serotonin 5-HT(1B/1D) receptor agonist sumatriptan and the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist CGRP(8-37) on myocardial reactive hyperemic response in conscious dogs	Lynch JJ, Shen YT, Pittman TJ, Anderson KD, Koblan KS, Gould RJ, et al	—	—	—	Eur J Pharmacol 2009 Nov 25;623(1-3):96-102	—	—
4.3-15	A randomized, placebo-controlled study of the effects of telcagepant on exercise time in patients with stable angina	Chaitman BR, Ho AP, Behm MO, Rowe JF, Palcza JS, Laethem T, et al	—	—	—	Clin Pharmacol Ther 2012;91(3):459-66	—	—
4.3-16	The potent calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, telcagepant, does not affect nitroglycerin-induced vasodilation in healthy men	Van der Schueren BJ, Blanchard R, Murphy MG, Palcza J, De Lepeleire I, Van Hecken A, et al	—	—	—	Br J Clin Pharmacol 2011 May;71(5):708-17	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
4.3-17	Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al	—	—	—	J Pharmacol Toxicol Methods 2008;58(2):72-6	—	—
4.3-18	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP	—	—	—	J Pharm Sci. 2004 Nov;93(11):2645-68	—	—
4.3-19	Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development	Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, Getsy J, Davis HM, Graham M, et al	—	—	—	J Clin Pharmacol 2007 May;47(5):553-65	—	—
4.3-20	The fate and function of therapeutic antiaddiction monoclonal antibodies across the reproductive cycle of rats	Hubbard JJ, Laurenzana EM,Williams DK, Gentry WB, Owens SM	—	—	—	J Pharm Exp Ther 2011;336(2):414-22	—	—
4.3-21	Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies	Tabrizi MA, Tseng CML, Roskos LK	—	—	—	Drug Discov Today 2006 Jan;11(1/2):81-8	—	—
4.3-22	Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use, FDA, 1997	FDA	—	—	—	http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/OtherRecommendationsforManufacturers/UCM153182.pdf PTC 1997	—	—
4.3-23	Localization of immunoreactivity for calcitonin gene-related peptide in the rat anterior pituitary during ontogeny and gonadal steroid manipulations and detection of its messenger ribonucleic acid	Gon G, Giaid A, Steel JH, O'Halloran DJ, Van Noorden S, Ghatei MA, et al	—	—	—	Endocrinology 1990 Dec;127(6):2618-29	—	—
4.3-24	Recombinant human IgG molecules lacking Fc gamma receptor I binding and monocyte triggering activities	Armour KL, Clark MR, Hadley AG, Williamson LM	—	—	—	Eur J Immunol. 1999;29:2613-24	—	—
4.3-25	Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation	Raddant AC, Russo AF	—	—	—	Expert Rev Mol Med. 2011;13:e36	—	—
4.3-26	Is CGRP a marker for chronic migraine?	Silberstein SD and Edvinsson L	—	—	—	Neurology. 2013; 81(14):1184-5	—	—
4.3-27	Increased concentration of circulating calcitonin gene related peptide during normal human pregnancy	Stevenson JC, Macdonald DWR, Warren RC, Booker MW, Whitehead MI	—	—	—	Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6558):1329-30	—	—
4.3-28	Pregnancy and sex steroid hormones enhance circulating calcitonin gene-related peptide concentrations in rats	Gangula PRR, Wimalawansa SJ, Yallampalli C	—	—	—	Hum Reprod. 2000;15(4):949-53	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
4.3-29	CL/RAMP2 and CL/RAMP3 produce pharmacologically distinct adrenomedullin receptors: a comparison of effects of adrenomedullin22-52, CGRP8-37 and BIBN4096BS	Hay DL, Howitt SG, Conner AC, Schindler M, Smith DM, Poyner DR	―	―	―	Br J Pharmacol. 2003;140(3):477-86	―	―
4.3-30	Calcitonin gene related family peptides: importance in normal placental and fetal development	Yallampalli C, Chauhan M, Endsley J, Sathishkumar K	―	―	―	Adv Exp Med Biol. 2014;814:229-40	―	―
4.3-31	Calcitonin gene-related peptide increases survival of a musculocutaneous critical flap in the rat	Kjartansson J, Dalsgaard CJ	―	―	―	Eur J Pharmacol. 1987;142(3):355-8	―	―
4.3-32	Reinnervation and neuropeptides in mouse skin flaps	Karanth SS, Dhital S, Springall DR, Polak JM	―	―	―	J Auton Nerv Syst. 1990;31(2):127-34	―	―
4.3-33	Sensory peptides as neuromodulators of wound healing in aged rats	Khalil Z, Helme R	―	―	―	J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1996;51A(5):B354-61	―	―
4.3-34	Roles of calcitonin gene-related peptide in facilitation of wound healing and angiogenesis	Toda M, Suzuki T, Hosono K, Kurihara Y, Kurihara H, Hayashi I, et al	―	―	―	Biomed Pharmacother. 2008;62(6):352-9	―	―
4.3-35	Roles of receptor activity-modifying protein 1 in angiogenesis and lymphangiogenesis during skin wound healing in mice	Kurashige C, Hosono K, Matsuda H, Tsujikawa K, Okamoto H, Majima M	―	―	―	FASEB J. 2014;28(3):1237-47	―	―
4.3-36	Influence of sensory neuropeptides on human cutaneous wound healing process	Chéret J, Lebonvallet N, Buhé V, Carre JL, Misery L, Le Gall-Ianotto C	―	―	―	J Dermatol Sci. 2014;74(3):193-203	―	―
4.3-37	Epidermal nerve fibers modulate keratinocyte growth via neuropeptide signaling in an innervated skin model	Roggenkamp D, Köpnick S, Stäb F, Wenck H, Schmelz M, Neufang G	―	―	―	J Invest Dermatol. 2013;133(6):1620-8	―	―
4.3-38	Calcitonin gene-related peptide promotes the wound healing of human bronchial epithelial cells via PKC and MAPK	Zhou Y, Zhang M, Sun GY, Liu YP, Ran WZ, Peng L, et	―	―	―	Regul Pept. 2013;184:22-9	―	―
5.3.1.1-01	LBR-101-011: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group Study Assessing the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Two Different Doses of LBR-101 Given Intravenously and Subcutaneously	Teva Global Branded Products R&D, Inc.	2013年10月23日 ～ 2014年2月25日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-01	SOP-015503-AVR-01-ADDENDUM 02: Validation of ELISA for the Quantitation of TEV-48125 in Human Plasma: Addendum for Long Term Stability and Use of Validated Automation System	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 （報告書作成日）	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
5.3.1.4-02	MET-0053914-AVR-01-ADDENDUM 1: Validation of an ELISA to Detect Antibodies Against TEV-48125 in Human Serum: Addendum for Long Term Stability at -70°C Storage Condition	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
5.3.1.4-03	SOP-016208-AVR-01: Validation of a Competitive Ligand Binding ELISA Method for the Analysis of Neutralizing Antibodies against TEV-48125 in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	―
5.3.1.4-04	15-0935: The Validation of an Chemiluminescence Method for the Determination of PF-04427429 in Human K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
5.3.1.4-05	424-1301: Determination of LBR-101 in Human Plasma (K_2EDTA) By Chemiluminescent Immunoassay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
5.3.1.4-06	Investigation#20617-01: Investigation of Discrepant TEV-48125 Concentration Results Seen with [redacted] Method 424-1301 and [redacted] Method SOP-015503	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	―	海外	社内資料	参考資料	―
5.3.1.4-07	172N-1701: Determination of TEV-48125 (LBR-101) in Human Plasma (K_2EDTA) By Chemiluminescent Immunoassay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
5.3.1.4-08	174837: Addendum I to the Report Entitled: “Validation of a Method for the Detection of Anti-PF-04427429 Antibodies in Human Serum by ECLA Validation of a New Confirmatory Cut Point for the Detection of Anti-PF-04427429 Antibodies in Human Serum by ECLA	[redacted] [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	[redacted] [redacted]	海外	社内資料	参考資料	―
5.3.1.4-09	180546: Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-LBR-101 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
5.3.3.1-01	B0141001: A Randomised, Placebo Controlled, Double-Blind, Third Party Open, Parallel Group, First in Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PF-04427429 Administered Intravenously to Healthy Adult Volunteers	Pfizer Global Research and Development	2009年12月7日 ～ 2010年8月23日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.1-02	B0141002: A Randomised, Placebo Controlled, Double-Blind, Third Party Open, Parallel Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PF-04427429 Administered Intravenously to Healthy Adult Volunteers	Pfizer, Inc	2010年4月22日 ～ 2011年11月16日	ベルギー1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.1-03	B0141006: A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Third-Party Open, Modified Cross-Over Study to Examine the Acute Effect of PF-04427429 on Capsaicin Flare Response in Healthy Volunteers Using EMLA Cream as Positive Control	Pfizer, Inc	2010年8月3日 ～ 2011年10月17日	ベルギー1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.1-04	B0141007: A Randomised, Placebo Controlled, Double–Blind, Third Party Open, Parallel Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Repeat Doses PF-04427429 Administered Intravenously to Healthy Adult Volunteers	Pfizer, Inc	2010年8月4日 ～ 2012年1月16日	ベルギー1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.1-05	B0141008 (LBR-101-008): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Third Party Open, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PF-04427429 Administered Intravenously to Healthy Female Adult Volunteers	Teva Global Branded Products R&D, Inc.	2011年10月25日 ～ 2013年1月18日	米国2施設	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
5.3.3.3-01	TV48125-PK-10078: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) (Single Ascending Doses and Single Doses up to 900 mg) in Japanese and Caucasian Healthy Subjects	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	2016年2月24日 ～ 2016年12月19日	米国1施設	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.3.5-01	406-18-001: Population Pharmacokinetic Analysis of Fremanezumab	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	―	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.3.5-02	406-18-002: Exposure-Response Analysis of Fremanezumab	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	―	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-01	406-102-00001: 慢性片頭痛の予防的治療を目的としたTEV-48125皮下投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験	大塚製薬株式会社	2017 年11 月21 日 ～ 2019 年11 月30 日	日本57施設，韓国10施設（計67施設）	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-02	406-102-00002: 反復性片頭痛の予防的治療を目的としたTEV-48125皮下投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験	大塚製薬株式会社	2017 年11 月21 日 ～ 2019 年11 月22 日	日本57施設，韓国10施設（計67施設）	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-03	TV48125-CNS-30049: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	2016年3月22日 ～ 2017年4月11日	日本12施設，米国87施設，ロシア7施設，チェコ共和国6施設，ポーランド5施設，イスラエル4施設，スペイン4施設，カナダ4施設，フィンランド3施設（計132施設）	海外	社内資料	評価資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
5.3.5.1-04	TV48125-CNS-30050: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	2016年3月23日 ～ 2017年4月10日	日本12施設，カナダ4施設，米国82施設，スペイン3施設，フィンランド3施設，ロシア6施設，ポーランド4施設，チェコ共和国6施設，イスラエル3施設（計123施設）	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-05	TV48125-CNS-30051: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	2016年3月25日 ～ 2018年12月7日	米国88施設，日本12施設，ロシア7施設，チェコ共和国6施設，カナダ5施設，ポーランド5施設，イスラエル4施設，スペイン4施設及びフィンランド3施設（計134施設）	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-06	LBR-101-021: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Subcutaneous TEV-48125 with Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.	2014年1月10日 ～ 2015年1月12日	米国56施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-07	LBR-101-022: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Two Doses of Subcutaneous TEV-48125 with Placebo for the Preventive Treatment of High Frequency Episodic Migraine	Teva Global Branded Products R&D, Inc.	2014年1月9日 ～ 2015年2月17日	米国63施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2-01	406-102-00003: 片頭痛の予防的治療を目的としたTEV-48125皮下投与の長期安全性，忍容性を評価する多施設共同，無作為化，非盲検試験	大塚製薬株式会社	2017年12月7日 ～ 2020年6月16日	日本58施設，韓国10施設（計68施設）	国内	社内資料	評価資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
5.3.5.3-01	2.7.3 Summary of Clinical Efficacy	TEVA GmbH	―	―	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.3-02	Integrated Summary of Safety - Fremanezumab (TEV-48125)	TEVA GmbH	―	―	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3-03	海外及び国際共同試験の有害事象（MedDRA Ver.22.0）	大塚製薬株式会社	―	―	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3-04	有効性の統合解析	大塚製薬株式会社	―	―	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.5.3-05	安全性の統合解析	大塚製薬株式会社	―	―	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.4-01	TV48125-CNS-30068: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	2017年11月10日 ～ 2018年10月2日	米国など98施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6-01	Periodic Safety Update Report ([redacted] 20[redacted]- [redacted] [redacted] 20[redacted]	Teva	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	―	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7-02	副作用発現症例一覧表	―	―	―	国内	社内資料	評価資料	―
5.3.7-03	重篤な有害事象症例一覧表（死亡例一覧表を含む）	―	―	―	国内	社内資料	評価資料	―
5.3.7-04	臨床検査異常値一覧表	―	―	―	国内	社内資料	評価資料	―
5.4-01	Migraine Information Page	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	―	―	―	https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Migraine-Information-Page Last updated December 31, 2019. Accessed March 2, 2020.	―	―
5.4-02	Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey	Sakai F, Igarashi H	―	―	―	Cephalalgia. 1997;17:15-22.	―	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
5.4-03	The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)	Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)	―	―	―	―	―	―
5.4-04	Prophylaxis of migraine: General principles and patient acceptance	D'Amico D, Tepper SJ	―	―	―	Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(6):1155-67.	―	―
5.4-05	Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II	Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al.	―	―	―	Headache. 2001;41:646-57.	―	―
5.4-06	Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy	Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al.	―	―	―	Neurology. 2007;68:343-9.	―	―
5.4-07	Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American migraine prevalence and prevention study	Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al.	―	―	―	Headache. 2012;52:1456-70.	―	―
5.4-08	An epidemiological study to assess migraine prevalence in a sample of Italian population presenting to their GPs	Roncolato M, Fabbri L, Recchia G, et al.	―	―	―	Eur Neurol. 2000;43:102–6.	―	―
5.4-09	Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?	Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al.	―	―	―	J Headache Pain. 2018;19(1):17.	―	―
5.4-10	Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention	Lipton RB, Silberstein SD	―	―	―	Headache. 2015;55:103-22.	―	―
5.4-11	慢性頭痛の診療ガイドライン2013	日本神経学会・日本頭痛学会慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会	―	―	―	医学書院；2013.	―	―
5.4-12	片頭痛治療のすべて－病態から見た新しい治療のへの展望	柴田 護	―	―	―	神経治療. 2018；35：313-8.	―	―
5.4-13	Is CGRP a marker for chronic migraine?	Silberstein SD, Edvinsson L	―	―	―	Neurology. 2013;81:1184-5.	―	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
5.4-14	Selective Inhibition of Trigeminovascular Neurons by Fremanezumab: A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody	Melo-carrillo A, Noseda R, Nir RR, et al.	―	―	―	J Neurosci. 2017;37(30):7149-63.	―	―
5.4-15	Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date	Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA	―	―	―	Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6(6):534-47.	―	―
5.4-16	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP	―	―	―	J Pharm Sci 2004;93(11):2645–68.	―	―
5.4-17	Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Food and Drug Administration (FDA); 2010	―	―	―	―	―	―	―
5.4-18	Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies	Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK	―	―	―	Drug Discov Today. 2006;11:81-8.	―	―
5.4-19	Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics	Morgan ET	―	―	―	Clin Pharmacol Ther. 2009;85(4):434-8.	―	―
5.4-20	Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al.	―	―	―	J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.	―	―
5.4-21	「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関するQ&Aについて（事務連絡 平成29年5月23日）	―	―	―	―	―	―	―
5.4-22	Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of American Academy of Neurology	Silberstein SD	―	―	―	Neurology. 2000;55:754-62.	―	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ有無
5.4-23	Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults	Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, et al.	ー	ー	ー	Cephalalgia. 2008;28:484-95.	ー	ー
5.4-24	Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators	Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al.	ー	ー	ー	Cephalalgia. 2012;32(1):6-38.	ー	ー
5.4-25	トリプタンおよびCGRP受容体アンタゴニスト	根来 清	ー	ー	ー	臨床神経. 2012;52:971-2.	ー	ー
5.4-26	Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium	Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al.	ー	ー	ー	J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.	ー	ー

添付すべき資料がない項目一覧

第3部　3.2.A.3 添加剤
　　3.2.R 各極の要求資料

第4部　4.2.1.2 副次的薬理試験
　　4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
　　4.2.2.3 分布
　　4.2.2.4 代謝
　　4.2.2.5 排泄
　　4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
　　4.2.2.7 その他の薬物動態試験
　　4.2.3.3 遺伝毒性試験
　　4.2.3.4 がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
　　4.2.3.7.1 抗原性試験
　　4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
　　4.2.3.7.4 依存性試験
　　4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
　　4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部　5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
　　5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
　　5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
　　5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
　　5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
　　5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書