

アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)
オンデキサ静注用 200mg

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容についての責任はアレクシオンファーマ合同会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

アレクシオンファーマ合同会社

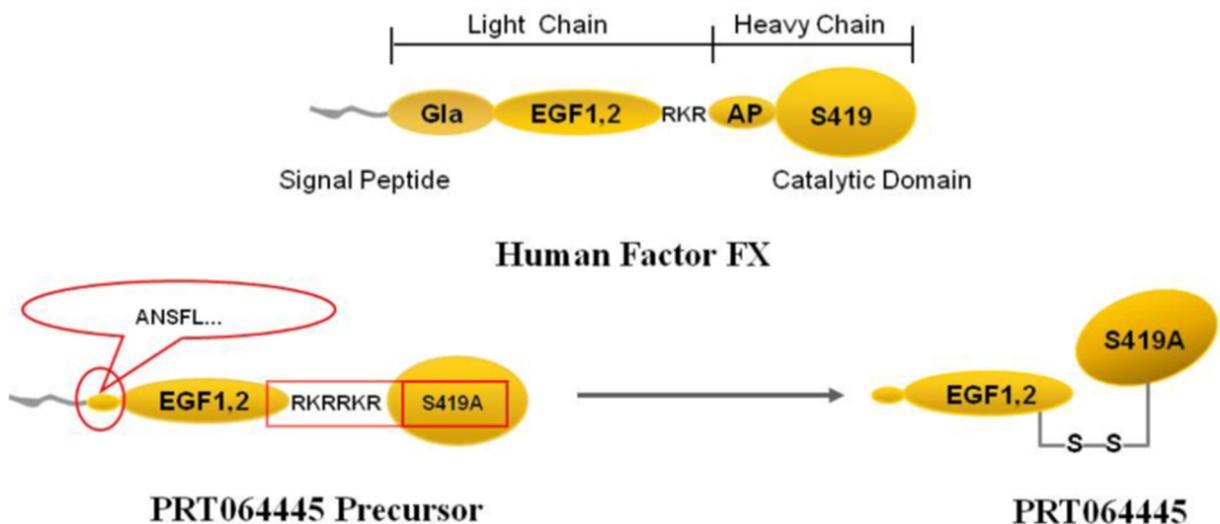
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1 起原又は発見の経緯

心房細動に伴う虚血性脳卒中や、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症）は、高齢化によりその有病率が上昇することが知られており、死亡や寝たきりの原因になるなど、その重篤性から高齢化社会での大きな課題である。その発症抑制や再発抑制にはこれまで経口抗凝固剤であるワルファリンが用いられていたが、近年、非ビタミン K 拮抗経口抗凝固剤（NOAC）と呼ばれる抗トロンビン薬のダビガトランや、ヒト血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンが承認され、その使用が広がっている。しかしながら、抗凝固療法に伴う出血が一定の割合で発症することが報告されており、心房細動患者を対象とした複数の第 3 相試験で、FXa 阻害剤を投与されている患者での大出血の発現率は ARISTOTLE 試験（アピキサバン投与）で 2.13%/年¹⁾、ROCKET AF 試験（リバーロキサバン投与）で 3.6/100 人・年²⁾、ENGAGE AF-TIMI 48 試験（エドキサバン投与）の高用量群で 2.75%/年、低用量群で 1.61%/年³⁾であった。また、国内で製造販売後調査として実施された XAPASS 試験（リバーロキサバン投与）で大出血の発現率は 1.8/100 人・年⁴⁾、STANDARD 試験（アピキサバン投与）で大出血の発現率は 2.36%/年⁵⁾、ETNA-AF-Japan 試験（エドキサバン投与）で大出血の発現率は 1.02%/年⁶⁾であった。

Andexanet alfa（以下、andexanet）は、米国の Portola Pharmaceuticals Inc.（以下、Portola 社）が開発したヒト FXa の遺伝子組換え改変デコイタンパク質（分子量：約 41,000）であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞発現系で産生される。Andexanet は直接作用型及びアンチトロンビン（以下、ATIII）依存的な間接作用型 FXa 阻害剤に高い親和性を有する。しかしながら、活性部位のセリンをアラニンに置換しているためプロトロンビンを活性化させる触媒活性がなく、生体由来の FXa が持つ凝固促進作用が除かれている。また、遺伝子組換えにより γ -カルボキシグルタミン酸（Gla）ドメインがなく、プロトロンビナーゼ複合体への取り込みが起こらないため、抗凝固活性がない（Figure 1）。凝固因子補充療法の PCC、薬物の抗体薬であるイダルシズマブと異なり、andexanet は FXa のデコイとして機能し、直接作用型 FXa 阻害剤を FXa から隔離させることで血漿中非結合型濃度を速やかに減少させ、プロトロンビン活性に必要なプロトロンビナーゼ複合体中の FXa 活性を回復させる。また、andexanet はエノキサパリンなどの低分子ヘパリンのような間接作用型 FXa 阻害剤と結合した ATIII にも結合し FXa から隔離させることで、間接作用型 FXa 阻害剤の作用を無効化させる。以上より、andexanet は新規の作用機序で直接作用型及び間接作用型の FXa 阻害剤の抗凝固作用を無効化する中和剤として有用と考えられ、その開発を進めることとなった。

Figure 1: ヒト血液凝固第 X 因子及び andexanet の構造



EGF = epidermal growth factor; FX = factor X; Gla = gamma-carboxyglutamic acid; RKRRKR = hexapeptide used to link the modified light and heavy chains of human factor X to generate the recombinant andexanet peptide; S419 = serine at amino acid position 419; S419A = substitution of alanine for serine at amino acid position 419
PRT064445 は andexanet の開発コードである。

2 開発の経緯

Andexanet の製剤開発の経緯は【[モジュール 2.3.P.2](#)】、非臨床に関する開発の経緯は【[モジュール 2.4、1 項](#)】に示す。臨床に関する開発の経緯は【[モジュール 2.5、1 項](#)】及び以下に示す。また、開発の経緯図を [Figure 2](#) に示した。

なお、米国及び欧州では Portola 社が臨床開発を進める一方、日本に対しては、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社が開発及び製造販売を行うこととした。その後、Alexion 社が Portola 社を買収したことに伴い、アレクシオンファーマ合同会社が日本での承認申請を行うこととなった。

2.1 外国での臨床開発の経緯

2.1.1 米国

Portola 社は 2011 年より臨床試験を開始し、健康成人を対象とした臨床試験（第 1 相：11-501 試験、14-506 試験及び 16-512 試験、第 2 相：12-502 試験、第 3 相：14-503 試験及び 14-504 試験）及び FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン、エノキサパリン）による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした国際共同第 3b/4 相試験（14-505 試験／ANNEXA-4）を実施した。これらの健康成人対象試験の成績、及び患者対象の 14-505 試験の中間成績（185 例）に基づき、2018 年 5 月に迅速承認制度で「For patients treated with rivaroxaban and apixaban, when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding」の効能又は効果で世界で最初に承認を取得し、2018 年 8 月に培養工程のスケールアップなどを目的とした新しい原薬製造工程（Generation 2、以下 GEN2）に係る Prior Approval Supplement（PAS）を行い、2018 年 12 月に承認を取得した。

なお、FDA からは Post marketing requirement として“A Phase 4 randomised trial of ANDEXXA in acute intracranial hemorrhage in patients receiving oral factor Xa inhibitors”（18-513 試験／ANNEXA-I）の実施が要求されている。当該試験はリバーロキサバン、アピキサバン又はエドキサバンで治療

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

中に頭蓋内出血を発症した患者を対象にランダム化標準治療対照オープンラベルデザインを用いて実施することとしており、この試験の完了は20■年■月、試験報告書の提出は20■年■月の予定である。

また、エノキサパリン及びエドキサバンに対する andexanet の評価は、第2相試験（12-502 試験）で検討されたものの、FDA から臨床試験でのデータが不十分との指摘を受け、承認には至らなかった。その後得られたデータに基づき、現在 FXa 阻害剤として両剤を追加した効能追加の申請中である。

なお、andexanet は、画期的な新薬であることから2013年11月に breakthrough therapy に指定され、また2015年2月には orphan drug に指定されている。

2.1.2 欧州

欧州では、健康成人を対象とした臨床試験（第1相：11-501 試験、14-506 試験及び16-512 試験、第2相：12-502 試験、第3相：14-503 試験及び14-504 試験）の成績、及び14-505 試験の追加の中間成績（352例）に基づき、2019年4月に欧州医薬品庁（EMA）での中央審査方式で「For adult patients treated with a direct factor Xa (FXa) inhibitor (apixaban or rivaroxaban) when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding」を効能又は効果として承認を取得した。

なお、承認条件として、14-505 試験の最終の治験総括報告書（CSR）の提出、Comparative PK study（GEN1 製剤と GEN2 製剤の Bioequivalence study、19-514 試験）の実施、18-513 試験 CSR の提出、Updated PK/PD model 報告書の提出が要求された。また、エノキサパリン及びエドキサバンに対しては、米国と同様、andexanet の臨床試験でのデータが不十分との指摘を受け、承認には至らなかった。その後得られたデータに基づき、現在 FXa 阻害剤として両剤を追加する効能追加の申請を検討中である。

2.2 日本での臨床開発の経緯

日本では、20■年■月及び20■年■月に医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）と■相談を行った。■

■、さらには■

■ことに対して、PMDA から合意を得た（【モジュール 2.5、1.5 項】）。16-508 試験は、Portola 社が米国で2017年9月から開始し、2パート10コホートで構成された。14-505 試験は、北米、欧州及び日本で実施され、目標症例数は約500名（当初目標症例数は250例であったが、治験実施計画書改訂第5版で500例に変更された）とした。北米及び欧州では、Portola 社により2015年4月から開始された。日本ではブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社が治験依頼者となって20■年■月に当該治験の治験計画届を提出した。

日本が14-505 試験に参加するに際し、FXa 阻害剤の用法・用量の一部が国内と外国では異なるため、国内のFXa 阻害剤の承認用法・用量を考慮した andexanet の用法・用量を設定した（【モジュール 2.7.2、3.7.2 項】）。また、14-505 試験で設定されているエノキサパリンの投与量は国内で未承認であることから、国内の実施医療機関ではエノキサパリン投与患者は組み入れなかった。

この度、16-508 試験の成績及び14-505 試験の成績（データカットオフ：2020年6月30日、日本人17例を含む477例）が得られ、FXa 阻害剤3剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）に対する中和剤としての andexanet の良好な有効性及び安全性が確認されたことから、

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

以下に示す効能・効果及び用法・用量で、製造販売承認申請を行うこととした。14-505 試験は現在症例の登録が終了しており、データカットオフ（2020年6月30日）時点でデータが得られていない被験者は日本人症例の2例のみである。

なお、本剤は「直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」で2019年11月19日付で希少疾病用医薬品に指定されている。

【効能又は効果】

直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

【用法及び用量】

通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）として、以下のA法又はB法の用法及び用量で静脈内投与する。

A法：400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

B法：800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Figure 2: 開発の経緯図

試験項目		試験内容	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
品質に関する試験	外国	原薬							
		製剤							
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験							
		安全性薬理試験							
薬物動態試験	外国	分析法							
		吸収							
		その他の薬物動態試験							
毒性試験	外国	単回投与毒性試験 カニクイザル							
		反復投与毒性試験 ラット、2週間							
		カニクイザル、2週間 (エノキサバリン又はリ バーロキサバン併用投与)							
		カニクイザル、2週間 (アピキサバン又は betrixaban 併用投与)							
臨床試験	外国	第2相			Part 1 9 → 2		2 → Part 2 8		
	国内/ 外国	第3b/4相	4					6*	
								継続中	

* データカットオフ

16-508 試験：Portola 社が米国で実施。

14-505 試験：日本での治験依頼者はブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社。日本以外の国では Portola 社。

3 参考文献

- 1) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- 2) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
- 3) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104.
- 4) Ikeda T, Ogawa S, Kitazono T, et al. Real-world outcomes of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS). *J Cardiol* 2019;74(1):60-6.
- 5) Inoue H, Umeyama M, Yamada T, et al. Safety and effectiveness of apixaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: A regulatory postmarketing surveillance, the STANDARD study. *J Arrhythm* 2019;35(3):506-14.
- 6) Yamashita T, Koretsune Y, Nagao T, Shiosakai K. Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: Final report of a two-year postmarketing surveillance study (ETNA-AF-Japan). *J Arrhythm* 2021;37(2):370-83.

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

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

Andexanet alfa（以下、本剤）は、Portola Pharmaceuticals, Inc.が米国、欧州で承認申請を実施し、2018年5月3日に米国で「for patients treated with rivaroxaban or apixaban, when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding.」を効能とし最初に承認された。欧州においては、2019年4月26日に「For adult patients treated with a direct factor Xa (FXa) inhibitor (apixaban or rivaroxaban) when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding.」を効能とし承認され、現在30カ国以上で承認されている。

本剤の米国添付文書（USPI）及び欧州製品概要（SmPC）の概要（和訳）をそれぞれ Table 1 及び Table 2 に示す。両文書の原文、並びに企業中核データシート（CCDS）を添付資料としてそれぞれモジュール 1.6.2、モジュール 1.6.3、モジュール 1.6.4 へ添付した。

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2020年9月版）								
販売名	ANDEXXA®（凝固因子 Xa（組換え）、不活性化 zhzo）静注用凍結乾燥粉末								
警告	<p>血栓塞栓性リスク、虚血性リスク、心停止、及び突然死</p> <p>ANDEXXA の投与は以下の重篤かつ生命を脅かす有害事象を伴っている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 動脈・静脈血栓塞栓性イベント ● 心筋梗塞及び虚血性脳卒中を含む虚血性イベント ● 心停止 ● 突然死 <p>血栓塞栓性イベントを観察し、医学的に必要な場合は抗凝固療法を開始すること。心停止の前触れである症状や徴候を観察し、必要に応じて治療を行うこと。</p>								
効能・効果	<p>ANDEXXA は、リバーロキサバン又はアピキサバンを投与した患者が生命を脅かす又はコントロール不能な出血のため抗凝固作用を無効化させる必要がある場合に適応を有する。</p> <p>この適応は、健常者における抗 FXa 活性のベースラインからの変化に基づいて迅速承認されている。止血の改善は確立されていない。この適応において継続的な承認を得るには、患者における止血の改善を示す試験結果が条件になる可能性がある。</p> <p><i>使用に関する制限事項</i></p> <p>ANDEXXA は、アピキサバン又はリバーロキサバン以外の FXa 阻害剤に関連する出血の治療に有効であることは示されておらず適応も有していない。</p>								
用法・用量	<p>静脈内投与。</p> <p>用量</p> <p>2通りの投与レジメンがある（表 1 参照）。追加用量の安全性および有効性は確立されていない。</p>								
	<p>表 1: ANDEXXA 投与レジメン</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用量 *</th> <th>初期 IV ボーラス</th> <th>持続点滴静注</th> <th>200 mg バイアルの総数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低用量</td> <td>30 mg/分の目標速度で 400 mg</td> <td>120 分まで 4 mg/分 (480 mg)</td> <td>5 (2 バイアル ボーラス + 3 バイアル)</td> </tr> </tbody> </table>	用量 *	初期 IV ボーラス	持続点滴静注	200 mg バイアルの総数	低用量	30 mg/分の目標速度で 400 mg	120 分まで 4 mg/分 (480 mg)	5 (2 バイアル ボーラス + 3 バイアル)
用量 *	初期 IV ボーラス	持続点滴静注	200 mg バイアルの総数						
低用量	30 mg/分の目標速度で 400 mg	120 分まで 4 mg/分 (480 mg)	5 (2 バイアル ボーラス + 3 バイアル)						

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

			点滴注入)																
高用量	30 mg/分の目標 速度で 800 mg	120 分まで 8 mg/分 (960 mg)	9 (4 バイアル ポー ラス + 5 バイアル 点滴注入)																
* 複数回の投与の安全性と有効性は評価されていない。																			
<p>ANDEXXA の推奨用量は特定の FXa 阻害剤、FXa 阻害剤の用量、及び患者の FXa 阻害剤の最終投与からの時間によって決まる（表 2 参照）。</p> <p>表 2： リバーロキサバン又はアピキサバンの用量に基づく ANDEXXA の用量（ANDEXXA の投与開始前の FXa 阻害剤の最終投与の時期）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>FXa 阻害剤</th> <th>FXa 阻害剤 最終投与</th> <th>8 時間未満又は不明</th> <th>8 時間以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">リバーロキサバン</td> <td>10 mg 以下</td> <td>低用量</td> <td rowspan="4">低用量</td> </tr> <tr> <td>10 mg 超又は不明</td> <td>高用量</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">アピキサバン</td> <td>5 mg 以下</td> <td>低用量</td> </tr> <tr> <td>5 mg 超又は不明</td> <td>高用量</td> </tr> </tbody> </table>					FXa 阻害剤	FXa 阻害剤 最終投与	8 時間未満又は不明	8 時間以上	リバーロキサバン	10 mg 以下	低用量	低用量	10 mg 超又は不明	高用量	アピキサバン	5 mg 以下	低用量	5 mg 超又は不明	高用量
FXa 阻害剤	FXa 阻害剤 最終投与	8 時間未満又は不明	8 時間以上																
リバーロキサバン	10 mg 以下	低用量	低用量																
	10 mg 超又は不明	高用量																	
アピキサバン	5 mg 以下	低用量																	
	5 mg 超又は不明	高用量																	
<p>溶解</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 溶解液は凝固因子 Xa（組換え）不活性化 zhzo を 10 mg/mL の濃度で含有する。 ● バイアルでは溶解した ANDEXXA は室温で 8 時間まで安定である、あるいは 2°C~8°C で 24 時間まで保存できる。 ● IV バッグ内では溶解した ANDEXXA は室温で 8 時間まで安定である。 																			
<p>IV ポーラスの調整</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 必要なバイアルの総数を決定する（表 1 参照）。 200 mg バイアル：滅菌注射用水 20 mL で ANDEXXA 200 mg バイアルを溶解する。 20 mL（又はそれ以上）のシリンジ、及び 20 ゲージ（又はそれよりも太い）の針を使用する。気泡を最小限に抑えるため、バイアルの内壁に沿って SWFI をゆっくり注入する。調製中に要する総溶解時間を短縮するために、必要とされるバイアル全てを連続して溶解する。 ● 固形成分又は粉末が確実に溶解されるように、粉末が完全に溶解されるまで各バイアルをゆっくり回転させる。振とうしないこと。振とうすると気泡が生じることがある。各バイアルの標準的な溶解時間は約 3~5 分である。完全に溶解していない場合はバイアルを廃棄し、その製剤は使用しないこと。溶解したらすぐに、非経口製剤は粒子状物質や変色がないか投与前に目視で点検すること。 ● 20 ゲージ（又はそれよりも太い）の針を付けた 60 mL 以上のシリンジを用いて、必要用量に達するまで各バイアルから ANDEXXA の溶解液を吸引する。シリンジに吸引した総量を記録しておくこと。ANDEXXA 溶液をシリンジから、容量が 250 mL 以下の空のポリオレフィン製又はポリ塩化ビニル製の IV バッグに移す。 																			

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	<ul style="list-style-type: none"> ● シリンジと針を廃棄する。未使用分も含めバイアルを廃棄する。 <p>持続点滴静注液調整</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IV ボーラスの調製についての上記の概説と同じ手順に従うこと。必要量に基づいて必要なバイアルの総数を溶解する。溶解液を IV バッグに移す際には、40～60 mL シリンジ又は 100 mL シリンジを 2 本以上使用してもよい。 ● 点滴注入には 0.2 又は 0.22 ミクロンのインライン型ポリエーテルスルホンあるいは同等の低タンパク質結合フィルターが必要になる。 <p>投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 溶解したらすぐに、非経口製剤は粒子状物質や変色がないか投与前に目視で点検すること。 ● 0.2 又は 0.22 ミクロンのインライン・ポリエーテルスルホンあるいは同等の低タンパク質結合フィルターを用いて ANDEXXA を静脈内投与する。 ● 約 30 mg/分の目標速度でボーラス投与を開始する。 ● ボーラス投与後 2 分以内に、持続点滴静注を 120 分まで行う。
	<p>抗血栓療法の再開</p> <p>FXa 阻害剤を投与した患者は、血栓塞栓性イベントを誘発する基礎疾患を有する。FXa 阻害剤による治療を無効化させると、患者は自らの基礎疾患の血栓性リスクにさらされる。血栓症のリスクを低減させるために、ANDEXXA 投与後に医学的に必要であれば直ちに抗凝固療法を再開すること。</p>
<p>投与剤型及び用量</p>	<p>ANDEXXA は、凝固因子 Xa（組換え）不活性化 zhzo の 200 mg 単回使用バイアルに充填される白色～灰白色の凍結乾燥粉末として供給される。</p>
<p>禁忌</p>	<p>なし</p>
<p>警告及び使用上の注意</p>	<p>(1) 血栓塞栓性及び虚血性リスク</p> <p>ANDEXXA を投与した出血患者 352 例を対象に、血栓塞栓性及び虚血性リスクの評価が行われた。血栓性イベントが発現した 63 例は、初回事象発現までの期間の中央値は 7 日であり、21 例は最初の 3 日以内にイベントを発現した。63 例（18%）、88 件の血栓塞栓性及び虚血性イベントが認められた。ANDEXXA を投与した 352 例のうち、223 例は、投与後 30 日以内に抗凝固薬を投与された、そのうち 18 例（8%）は、再開後に血栓塞栓性イベント、虚血性イベントを発現した。</p> <p>ANDEXXA を投与した患者には、動脈・静脈血栓塞栓性イベント、虚血性イベント、及び心停止の徴候と症状について観察を行う。血栓塞栓リスクを低減させるために、ANDEXXA 投与後に医学的に必要であれば直ちに抗凝固療法を再開すること。</p> <p>ANDEXXA の投与を必要とする生命を脅かす出血性イベントの発現前 2 週間以内に血栓塞栓性イベント又は播種性血管内凝固を発症した患者では、ANDEXXA の安全性の評価は行われていない。出血性イベントの発現前 7 日以内にプロトンピン複合体濃縮製剤、組換え第 VIIa 因子製剤、又は全血製剤を投与した患者においても、ANDEXXA の安全性の評価は行われていない。</p>
	<p>(2) 抗 FXa 活性の再上昇又は不完全な無効化</p> <p>ANDEXXA 投与後の経時的な抗 FXa 活性は、健常者を対象とした試験と出血患者を対象とした ANNEXA-4 試験の間で一致していた。ベースラインと比較すると、ANDEXXA ボーラス投与に</p>

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	<p>より抗 FXa 活性の急激かつ大幅な低下が認められた。この低下は ANDEXXA 持続点滴の終了まで継続した。抗 FXa 活性は、ボーラス投与又は持続点滴の終了後およそ 2 時間でプラセボレベルに戻った。その後、抗 FXa 活性は FXa 阻害剤のクリアランスと同様の速度で低下した。</p> <p>アピキサバンによる抗凝固療法を受けた 71 例の患者は、ベースラインの抗 FXa 活性が >150 ng/mL であった。リバーロキサバンによる抗凝固療法を受けた 19 例の患者では、ベースラインの抗 FXa 活性が >300 ng/mL であった。アピキサバン投与の 71 例の患者のうち 48 例（68%）で、ANDEXXA の投与後に抗 FXa 活性がベースライン値から >90%低下した。リバーロキサバン投与の 19 例の患者のうち 10 例（53%）で、ANDEXXA の投与後に抗 FXa 活性がベースライン値から >90%低下した。</p>
	<p>(3) ANDEXXA 投与後のヘパリン使用</p> <p>ANDEXXA はヘパリンの抗凝固作用を阻害する可能性がある。ヘパリンの解毒剤として ANDEXXA の使用は確立されていない。ANDEXXA によりヘパリン不応性が生じる可能性があるため、ヘパリン化前に直接型 FXa 阻害薬（アピキサバン及びリバーロキサバン）の阻害薬としての ANDEXXA の使用は避けること。抗凝固療法が必要な場合は、ヘパリンに代わる抗凝固薬を使用する。</p>
副作用	<p>ANDEXXA を投与した出血患者に最も高い頻度でみられた副作用（≥5%）は尿路感染及び肺炎であった。</p> <p>ANDEXXA を投与した健常者に最も高い頻度でみられた副作用（≥3%）は注入に伴う反応であった。</p>
	<p>臨床試験における使用経験</p> <p>臨床試験は広範囲で多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験における副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験の発現率と直接比較することはできず、また臨床現場での発現率を反映していない可能性もある。</p> <p>ANDEXXA の臨床試験の安全性統合解析では、223 例の健常者が FXa 阻害剤の投与を受け、その後 ANDEXXA による治療を受けた。副作用の発現頻度は ANDEXXA 治療群（120/223、54%）とプラセボ群（54/94、57%）で同様であった。ANDEXXA 治療群の 18%（39/223）で認められた注入に伴う副作用が、プラセボ群より発現頻度が高い唯一の副作用であった。重篤又は重度の副作用は報告されなかった。</p> <p>ANNEXA-4 試験は、急性大出血を呈し、最近 FXa 阻害剤の投与を受けた患者を対象とした ANDEXXA 使用の進行中の国際共同前向きオープンラベル試験である。これまでに、352 例の安全性データが得られている。352 例の患者の 63%が 75 歳以上であった。患者は心房細動（286/352、81%）又は静脈血栓塞栓症（87/352、25%）に対する抗凝固療法としてアピキサバン（194/352、55%）若しくはリバーロキサバン（128/352、36%）のいずれかの投与を受けていた。ANDEXXA は、患者の大多数では頭蓋内出血（227、64%）又は消化管出血（90、26%）のいずれか、残りの 35 例の患者（10%）ではその他の部位の出血の発現後に抗凝固療法を無効化させるために使用された。ANDEXXA 注入後 30 日のフォローアップ来院で患者の評価が行われた。</p>
	<p>死亡</p> <p>進行中の ANNEXA-4 試験では、352 例で Day 30 の安全性フォローアップを完了し、54 例（15%）で Day 30 のフォローアップ来院前に死亡が確認された。心血管死は 352 例中 42 例（12%）で、原因不明が 3 例、判定不能が 2 例、非心血管死は 12 例（3%）であった。20 例（37%）は ANDEXXA 投</p>

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	<p>与後 10 日以内に死亡した。Day 45 より前に全例死亡した。54 例の死亡例のうち、頭蓋内出血 37 例（69%）、消化管出血 12 例（22%）、及びその他の出血 5 例（9%）であった。</p>
	<p><u>血栓塞栓性及び虚血性イベント</u></p> <p>ANNEXA-4 試験では、63/352（18%）例の患者が次の血栓塞栓性イベントを発症した：脳血管発作（CVA）（16/63、25%）、深部静脈血栓症（16/63、25%）、急性心筋梗塞（10/63、16%）、肺塞栓症（5/63、8%）、一過性脳虚血発作（1/63、2%）であった。被験者の事象発現までの期間の中央値は 7 日であった。血栓塞栓性のイベントを発現した被験者の 33%（21/63 例）は、最初の 3 日間に発現した。ANDEXXA が投与された 352 例のうち 223 例は、投与後 30 日以内に抗凝固薬を投与し、223 例中 18 例（8%）で再開後に血栓性イベント/虚血性イベントが認められた。</p> <p>FXa 阻害剤の投与を受け ANDEXXA による治療を受けた 223 例の健常者では血栓塞栓性イベントは認められなかった。</p> <p><u>注入に伴う反応</u></p> <p>注入に伴う反応が ANDEXXA 治療群の健常者の 18%（39/223）、プラセボ群の 6%（6/94）で発現した。これらの反応は潮紅、熱感、咳嗽、味覚異常、及び呼吸困難など、さまざまな症状を特徴としていた。症状の重症度は軽度～中等度であり、90%（35/39）が治療を要さなかった。蕁麻疹の既往歴がある被験者 1 例が、軽度の蕁麻疹を発症し、予定より早く ANDEXXA を中止した。ANNEXA-4 試験の被験者 352 例中 2 例(0.6%)に注入に伴う反応が発現した。</p>
	<p><u>免疫原性</u></p> <p>全ての治療用タンパク質と同様に、免疫原性の可能性はある。電気化学発光（ECL）に基づく分析方法を用いて、ANDEXXA 治療群の健常者 145 例が ANDEXXA に対する抗体ならびに第 X 因子（FX）及び FXa と交差反応する抗体の検査を受けた。低力価の抗 ANDEXXA 抗体が 26/145 例の健常者（17%）で認められた。6%（9/145）が Day 30 に初めて認められ、20 例の被験者（14%）が最終時点（Day 44～48）でも力価を有していた。これまでに、進行中の ANNEXA-4 試験における抗体反応パターンは健常者で認められたパターンと同様であり、検体が得られた 236 例のうち 6.8%（16/236 例）が ANDEXXA に対する抗体を有していたが、これらの抗 ANDEXXA 抗体で中和反応を示すものはなかった。FX 又は FXa と交差反応する抗体は、これまでに健常者（0/145）あるいは出血患者（0/209）では検出されなかった。</p> <p>抗体産生の検出は、分析方法の感度と特異性に大きく依存する。また、分析方法で認められた抗体（中和抗体を含む）陽性の発現率は、分析方法、試料の取扱い、試料採取のタイミング、併用薬剤、及び基礎疾患などの複数の因子に影響されることがある。これらの理由から、ANDEXXA に対する抗体の発現率と他の製剤に対する抗体の発現率を比較すると誤解が生じる可能性がある。</p>

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

<p>特別な患者 集団での使 用</p>	<p>妊婦 <u>リスクの要約</u> 関連リスクについて患者に情報提供できるような、妊婦を対象にした適切な対照を置いた ANDEXXA の比較試験は行われていない。ANDEXXA の動物を用いた生殖発生試験は実施されていない。 米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠症例における重大な先天性欠損及び流産が発生する推定背景リスクは、それぞれ 2% ~ 4%ならびに 15% ~20%である。 <i>陣痛又は分娩</i> 陣痛及び分娩中における ANDEXXA の安全性と有効性の評価は行われていない。</p>
	<p>授乳 <u>リスクの要約</u> ヒト乳汁中の ANDEXXA の存在、授乳幼児に及ぼす影響、又は乳汁分泌に及ぼす影響に関する情報は無い。 授乳がもたらす発達および健康上の有益性を、母体の ANDEXXA に対する臨床的必要性、および ANDEXXA または母体の基礎疾患が授乳幼児に及ぼす有害な作用の可能性と併せて検討すること。</p>
	<p>小児への投与 小児集団における ANDEXXA の安全性及び有効性の試験は行われていない。</p>
	<p>高齢者への投与 ANNEXA-4 試験で ANDEXXA を投与した 352 例の患者のうち、314 例が 65 歳以上であり、231 例が 75 歳以上であった。これらの被験者と若年患者の間に安全性又は有効性の全体的な差は認められず、報告された他の臨床経験からは高齢者と若年患者との間に反応の差は確認されなかった。ただし、一部の高齢者は感受性がより高いことは否定できない。 高齢患者（65 歳以上、n=10）の ANDEXXA の薬物動態は若年患者（18~45 歳、n=10）と比較して差はなかった。</p>
<p>性状</p>	<p>ANDEXXA（凝固因子 Xa（組換え）不活性化 zhzo）は、単回使用バイアルで供給される滅菌済みの白色～灰白色の凍結乾燥粉末である。 各 200 mg バイアルで、トロメタミン（トリス塩基）、トリス塩酸塩、L-アルギニン塩酸塩、精製白糖（1% w/v）、マンニトール（2.5% w/v）、及び pH 7.8 でのポリソルベート 80（0.01% w/v）などの添加物で調合された凝固因子 Xa 200 mg が投与できる。 凍結乾燥粉末を静脈内（IV）投与用に滅菌注射用水で溶解すると、製剤は無色澄明～微黄色の溶液になる。ANDEXXA は保存剤不使用である。 ANDEXXA の有効成分は遺伝子組換え改変ヒト第 Xa 因子である。活性部位セリンはアラニンに置き換えられ、それによりプロトロンビンの切断及び活性化が不能になった。γ-カルボキシグルタミン酸（Gla）ドメインが除去されているため、プロトロンビナーゼ複合体へ取り込まれず、潜在的な抗凝固作用がない。 ヒト又は動物由来の添加物は ANDEXXA の製造には使用されていない。組換えタンパク質が遺伝子を組換えたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞の発現系で生産され、分子量は約 41 kDa である。製造工程には 2 つの有効なウイルス除去ステップが組み込まれている。</p>

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2021年6月版）															
販売名	静注用 Ondexxya 200 mg 粉末															
定性的・定量的組成	<p>1 バイアル中にアンデキサネット アルファ*200 mg を含有する。 溶解後は、溶液 1 mL 中にアンデキサネット アルファ 10 mg を含有する。 * アンデキサネット アルファはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で組換え DNA 技術によって生産される。</p>															
剤型	<p>静注用粉末 白色～灰白色の凍結乾燥粉末</p>															
臨床的特性	<p>効能・効果 直接第 Xa 因子（FXa）阻害剤（アピキサバン又はリバーロキサバン）を投与した成人患者が生命を脅かす又はコントロール不能な出血のため抗凝固作用を無効化させる必要がある場合に適応を有する。</p>															
	<p>用法・用量 病院内での使用に限る。 用量 アンデキサネット アルファは、約 30 mg/分を 15 分（低用量）又は 30 分（高用量）の目標速度で静脈内ボラスとして投与後、4 mg/分（低用量）又は 8 mg/分（高用量）を 120 分持続点滴する（表 1 参照）。</p> <p>表 1： 投与レジメン</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>初期 IV ボーラス</th> <th>持続点滴静注</th> <th>200 mg バイアルの必要総数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低用量</td> <td>30 mg/分の目標速度で 400 mg</td> <td>4 mg/分で 120 分 (480 mg)</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>高用量</td> <td>30 mg/分の目標速度で 800 mg</td> <td>8 mg/分で 120 分 (960 mg)</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>					初期 IV ボーラス	持続点滴静注	200 mg バイアルの必要総数	低用量	30 mg/分の目標速度で 400 mg	4 mg/分で 120 分 (480 mg)	5	高用量	30 mg/分の目標速度で 800 mg	8 mg/分で 120 分 (960 mg)	9
	初期 IV ボーラス	持続点滴静注	200 mg バイアルの必要総数													
低用量	30 mg/分の目標速度で 400 mg	4 mg/分で 120 分 (480 mg)	5													
高用量	30 mg/分の目標速度で 800 mg	8 mg/分で 120 分 (960 mg)	9													
	<p>アピキサバンの無効化 Ondexxya の推奨用法・用量は、抗凝固作用の無効化時のアピキサバンの投与量、及び患者のアピキサバンの最終投与からの時間によって決まる（表 2 参照）。</p> <p>表 2： アピキサバンの無効化に関する投与の概要</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">FXa 阻害剤</th> <th rowspan="2">最終投与量</th> <th colspan="2">Ondexxya 開始前の最終投与の時期</th> </tr> <tr> <th>8 時間未満又は不明</th> <th>8 時間以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アピキサバン</td> <td>5 mg 以下</td> <td>低用量</td> <td>低用量</td> </tr> </tbody> </table>				FXa 阻害剤	最終投与量	Ondexxya 開始前の最終投与の時期		8 時間未満又は不明	8 時間以上	アピキサバン	5 mg 以下	低用量	低用量		
FXa 阻害剤	最終投与量	Ondexxya 開始前の最終投与の時期														
		8 時間未満又は不明	8 時間以上													
アピキサバン	5 mg 以下	低用量	低用量													

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 30%; text-align: center;">5 mg 超/ 不明</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">高用量</td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> </table>		5 mg 超/ 不明	高用量									
	5 mg 超/ 不明	高用量											
	<p><u>リバーロキサバンの無効化</u></p> <p>Ondexxya の推奨用法・用量は、抗凝固作用の無効化時のリバーロキサバンの投与量、及び患者のリバーロキサバンの最終投与からの時間によって決まる（表 3 参照）。</p> <p>表 3： リバーロキサバンの無効化に関する投与の概要</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">FXa 阻害剤</th> <th rowspan="2">最終投与量</th> <th colspan="2">Ondexxya 開始前の最終投与の時期</th> </tr> <tr> <th>8 時間未満又は 不明</th> <th>8 時間以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">リバーロキサ バン</td> <td style="text-align: center;">10 mg 以下</td> <td style="text-align: center;">低用量</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">低用量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10 mg 超/不明</td> <td style="text-align: center;">高用量</td> </tr> </tbody> </table>	FXa 阻害剤	最終投与量	Ondexxya 開始前の最終投与の時期		8 時間未満又は 不明	8 時間以上	リバーロキサ バン	10 mg 以下	低用量	低用量	10 mg 超/不明	高用量
FXa 阻害剤	最終投与量			Ondexxya 開始前の最終投与の時期									
		8 時間未満又は 不明	8 時間以上										
リバーロキサ バン	10 mg 以下	低用量	低用量										
	10 mg 超/不明	高用量											
	<p><u>抗血栓療法の再開</u></p> <p>Ondexxya を投与し大出血が止まると、患者の基礎疾患による血栓性イベントを防ぐために抗凝固療法の再開を検討する必要がある。患者が臨床的に安定しており、十分な止血が得られた場合は、投与後に医学的に必要であれば直ちに抗血栓療法を再開できる。抗凝固療法の有益性と再出血のリスクのバランスが取れた医学的判断をすること。</p> <p><u>特殊集団</u></p> <p><u>高齢患者（65 歳以上）</u>：高齢患者に用量調節は必要とされていない。</p> <p><u>腎機能障害</u>：腎機能障害がアンデキサネット アルファの曝露量に及ぼす影響の評価は行われていない。クリアランスに関する既存のデータに基づくと、用量調節しないことが推奨される。</p> <p><u>肝機能障害</u>：アンデキサネット アルファのクリアランスに関する既存のデータに基づくと、用量調節しないことが推奨される。肝機能障害患者における安全性及び有効性についての試験は行われていない。</p> <p><u>小児集団</u>：小児及び青年におけるアンデキサネット アルファの安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。</p> <p><u>用法</u></p> <p><u>静脈内投与</u></p> <p>適切な数の Ondexxya のバイアルを溶解したら、投与にポンプを使用する場合は、さらなる希釈は行わず、溶解液（10 mg/mL）を滅菌済み大容量シリンジに移すか、適切な空のポリオレフ</p>												

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	<p>イン（PO）又はポリ塩化ビニル（PVC）を素材とする点滴静注バッグに移す。その後、0.2 又は 0.22 ミクロンのインラインポリエーテルスルホン（PES）あるいは同等の低タンパク質結合フィルターを用いて点滴静注する。</p> <p>Ondexxya は、約 30 mg/分の目標速度で 15 分～30 分で静脈内ボラス投与後、4 mg/分（低用量）又は 8 mg/分（高用量）で 120 分持続点滴する（表 1 参照）。</p>
	<p>禁忌</p> <p>本剤の有効成分又は添加剤一覧に記載のその他の成分に対する過敏症。 ハムスタータンパク質に対する既知のアレルギー反応。</p>
	<p>特別な警告及び使用上の注意</p> <p><u>使用に関する制限事項</u></p> <p>臨床的有効性は、アピキサバン又はリバーロキサバンを投与した健常者における抗 FXa 活性の無効化によって決まる。アンデキサネット アルファは緊急手術の前治療には適していない。エドキサバン又はエノキサパリンの無効化のために使用することはデータ不足のため推奨されない。アンデキサネット アルファは FXa 阻害剤以外の阻害剤の作用は無効化しない。</p> <p>治療モニタリングは主に、適切な対応（止血の達成）、効果欠如（再出血）、及び有害事象（血栓塞栓性イベント）を示す臨床パラメーターに基づき行い、抗 FXa 活性に基づいて行わない。市販の抗 FXa 活性測定法は、アンデキサネット アルファ投与後の抗 FXa 活性の測定には適さない。これらの測定法では誤って抗 FXa 活性値が上昇し、アンデキサネット アルファの中和活性が大幅に過小評価されることになる。</p> <p>推奨用量は健常者におけるデータモデリングに基づいている。検証はまだ十分に行われていない。出血患者から得られたデータは限定的である。予備データでは、高用量のアンデキサネットを投与した患者、以前に低用量の抗 FXa 阻害剤を投与した患者、及びリバーロキサバンを投与中の患者で、血栓症のリスクが高まることが示唆されている。</p> <p>ANNEXA-4 試験には頭蓋内出血（ICH）患者（GCS > 7 及び血腫量 < 60 mL）が含まれている。さらに重度の ICH 患者へのアンデキサネット アルファを投与した試験は行われていない。</p>
	<p><u>血栓性イベント</u></p> <p>血栓性イベントがアンデキサネット アルファの投与後に報告されている。FXa 阻害剤を投与した患者は、血栓性イベントを誘発する基礎疾患を有する。FXa 阻害剤による治療を無効化させると、患者は自らの基礎疾患の血栓性リスクにさらされる。また、組織因子経路インヒビター（TFPI）の阻害により仲介される、アンデキサネット アルファ単独の凝固促進作用が示されており、これは血栓症の発症のリスクをもたらす可能性がある。出血患者におけるこの作用の持続時間は明らかではない。抗 FXa 活性、内因性血栓の可能性（ETP）、又は血栓症のマーカーなどの臨床検査項目はガイダンスとするには信頼性は高くない可能性がある。このリスクを低減させるために、投与終了後に医学的に必要であれば直ちに抗凝固療法を再開すること。</p> <p>健常者では、アンデキサネット アルファの投与後に凝固マーカーの F1+2、TAT、及び D-ダイ</p>

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	<p>マーの用量依存的な上昇、並びに用量依存的な TFPI の減少が認められたが、血栓塞栓性イベントは報告されなかった。これらのマーカーは ANNEXA-4 試験に登録された患者では測定されなかったが、血栓塞栓性イベントは認められている。よって、血栓症の徴候と症状のモニタリングが強く推奨される。</p>
	<p><u>アンデキサネット アルファのその他の対症療法との併用</u></p> <p>アンデキサネット アルファは、医学的に必要であるとみなされるべき止血などの標準的対症療法と併用することができる。</p> <p>出血性イベントの発現前7日以内にプロトロンビン複合体濃縮製剤、組換え第 VIIa 因子製剤、又は全血製剤を投与した患者は臨床試験から除外されたため、これらの患者におけるアンデキサネット アルファの安全性の評価は行われていない。凝血促進因子による治療（3-又は4-因子含有プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）/活性型 PCC、組換え第 VIIa 因子製剤、新鮮凍結血漿など）及び全血製剤は、これらの治療との併用に関するデータが不足しているため、絶対に必要な場合を除き避けること。</p>
	<p><u>ヘパリンとの相互作用</u></p> <p>アンデキサネットはヘパリン不応を引き起こすため、ヘパリン化前（例えば手術中）のアンデキサネットの使用は避けること。ヘパリン又は低分子ヘパリンの解毒剤としてのアンデキサネットの使用は評価されておらず、推奨されない。</p>
	<p><u>注入に伴う反応</u></p> <p>軽度～中等度の注入に伴う反応の場合は注意深い観察で十分であろう。中等度の症状については、注入の短期間の中断又は注入速度の減速、症状が治まった後の注入の再開を検討することができる。ジフェンヒドラミンを投与してもよい。</p>
	<p>他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用</p> <p>アンデキサネット アルファの薬物相互作用試験は実施されていない。</p> <p>In vitro データから、アンデキサネットアルファとヘパリン-アンチトロンビン III（ATIII）複合体との相互作用及びヘパリンの抗凝固作用の中和が示唆される。ヘパリンによる抗凝固療法を目的とした手術前のアンデキサネットアルファの適応外使用は、ヘパリン不応性を引き起こすことが報告されている。ヘパリン又は低分子ヘパリンに対する解毒剤としてのアンデキサネットの使用は評価されておらず、推奨されない。</p>
	<p>生殖能、妊娠及び授乳</p> <p><u>妊娠</u></p> <p>妊婦におけるアンデキサネット アルファを使用したデータは得られていない。動物を用いた試験では、生殖毒性に関して十分な情報は得られていない。アンデキサネット アルファの投与は、妊娠中又は避妊法を用いていない妊娠の可能性のある女性には推奨されない。</p> <p><u>授乳</u></p> <p>アンデキサネット アルファがヒト乳汁中に排泄されるかどうかは明らかではない。新生児/乳児へのリスクは除外できない。アンデキサネット アルファの投与中は授乳を中止すること。</p> <p><u>生殖能</u></p>

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	<p>アンデキサネット アルファがヒトの生殖能に及ぼす影響についてのデータは得られていない。</p>																														
	<p>運転能力及び機械の操作能力に対する影響 アンデキサネット アルファは運転能力及び機械の操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。</p>																														
	<p>好ましくない作用 <u>安全性プロファイルの概要</u> 安全性については、FXa 阻害剤を投与した 247 例の健常者を含む臨床試験、及び急性大出血を発症し FXa 阻害剤（主にアピキサバン及びリバーロキサバン）による治療を受けていた第 IIIb 相/第 IV 相試験（ANNEXA-4）の 352 例の患者において評価が行われた。</p> <p>FXa 阻害剤が投与され、その後アンデキサネット アルファの投与を受けた健常者を対象とした臨床試験では、重篤又は重度の副作用は報告されなかった。最も高頻度で認められた副作用は軽度又は中等度の注入に伴う反応（表 4 参照）であり、注入から数分～数時間以内に潮紅、熱感、咳嗽、味覚異常、及び呼吸困難の症状が発現した。試験の対象となった健常者では、男性より女性で多くの副作用（主に注入に伴う反応）を発現した。</p> <p>健常者を対象とした試験では、D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント F1+2 で基準値上限（ULN）の 2 倍を超える上昇が頻繁に認められた。このような上昇は投与後、数時間～数日持続したが、血栓性イベントは報告されなかった。目標母集団（血栓症の高い～非常に高いリスクのため抗凝固療法を受けており、コントロール不能又は生命を脅かす出血を発症した患者）における臨床的重要性は明らかではない。</p>																														
	<p><u>副作用の一覧表</u> 表 4 にアンデキサネット アルファを投与した健常者の臨床試験から得た副作用の一覧を示す。2 番目の欄には、急性大出血を発現しアンデキサネット アルファによる治療を受けた 352 例の患者を含む第 IIIb 相/第 IV 相 ANNEXA-4 試験の中間結果での副作用の一覧を示す。副作用は器官別大分類（SOC）及び発現頻度別に以下の規則で分類している：きわめて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、きわめてまれ（1/10,000 未満）、頻度不明（得られるデータから概算できない）。</p>																														
	<p>表 4：健常者及び出血患者における副作用の一覧</p> <table border="1" data-bbox="375 1556 1380 2016"> <thead> <tr> <th>器官別大分類/基本語</th> <th>健常者での発現頻度</th> <th>出血患者での発現頻度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">免疫系障害</td> </tr> <tr> <td>蕁麻疹</td> <td>高頻度</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">神経系障害</td> </tr> <tr> <td>脳梗塞</td> <td></td> <td>低頻度</td> </tr> <tr> <td>脳血管発作</td> <td></td> <td>低頻度</td> </tr> <tr> <td>体位性めまい</td> <td>高頻度</td> <td></td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>高頻度</td> <td></td> </tr> <tr> <td>虚血性脳卒中</td> <td></td> <td>高頻度</td> </tr> <tr> <td>一過性脳虚血発作</td> <td></td> <td>低頻度</td> </tr> </tbody> </table>	器官別大分類/基本語	健常者での発現頻度	出血患者での発現頻度	免疫系障害			蕁麻疹	高頻度		神経系障害			脳梗塞		低頻度	脳血管発作		低頻度	体位性めまい	高頻度		頭痛	高頻度		虚血性脳卒中		高頻度	一過性脳虚血発作		低頻度
器官別大分類/基本語	健常者での発現頻度	出血患者での発現頻度																													
免疫系障害																															
蕁麻疹	高頻度																														
神経系障害																															
脳梗塞		低頻度																													
脳血管発作		低頻度																													
体位性めまい	高頻度																														
頭痛	高頻度																														
虚血性脳卒中		高頻度																													
一過性脳虚血発作		低頻度																													

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	心臓障害		
	急性心筋梗塞	低頻度	
	心停止	低頻度	
	心筋梗塞	低頻度	
	動悸	高頻度	
	血管障害		
	深部静脈血栓症	低頻度	
	腸骨動脈閉塞	低頻度	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
	咳嗽	高頻度	
	呼吸困難	高頻度	
	肺塞栓症	低頻度	
	胃腸障害		
	腹部不快感	高頻度	
	腹痛	高頻度	
	口内乾燥	高頻度	
	味覚異常	高頻度	
	悪心	高頻度	
	皮膚および皮下組織障害		
	そう痒症	高頻度	
	全身性そう痒症	高頻度	
	表 4：健常者及び出血患者における副作用の一覧（続き）		
	器官別大分類/基本語	健常者の発現頻度	出血患者の発現頻度
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	高頻度		
筋痙縮	高頻度		
一般・全身障害および投与部位の状態			
潮紅	きわめて高頻度		
熱感	きわめて高頻度		
胸部不快感	高頻度		
多汗症	高頻度		
末梢冷感	高頻度		
発熱		高頻度	
臨床検査			
一過性の D-ダイマー及び F1 +2 フラグメントの上昇	きわめて高頻度		
特定の副作用の記述			
第 IIIb 相/第 IV 相 ANNEXA-4 試験において、FXa 阻害剤による治療を受け急性大出血を発症した 352 例の患者から得たデータによると、重篤又は重度の注入に伴う反応の発現が 1 例で認			

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	<p>められた。全 30 日間の安全性フォローアップを受けた 352 例の患者のうちの 36 例 (10.3%) が静脈血栓塞栓性イベント (VTE)、心筋梗塞 (MI) 及び脳卒中を含む血栓性イベントを発症した。36 例中 10 例 (27.8%) の患者が事象発現時に抗血栓療法を再開しており、36 例全てがアンデキサネット アルファ投与時に VTE 及び/又は心房細動の既往歴のために抗凝固療法を受けていた。</p> <p><u>副作用の疑いの報告</u> 本医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、本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できる。医療専門家は、国内の報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。</p>
	<p>過量投与 アンデキサネット アルファの過量投与の臨床経験はない。臨床試験では用量制限毒性は認められていない。</p>
製剤学的特性	<p>添加剤一覧 トリス塩基 トリス塩酸塩 L-アルギニン塩酸塩 精製白糖 マンニトール ポリソルベート 80</p>
	<p>配合禁忌 配合禁忌の適合性試験がないため、本医薬品はその他の医薬品と混合してはならない。</p>
	<p>使用期限 <u>バイアル（未開封）</u> 2°C~8°C での保存で 3 年 <u>溶解された医薬品</u> 一次包装のバイアルでは、化学的および物理的な使用時の安定性は 2°C~8°C で 16 時間まで実証されている。一度 IV バッグに移された溶解液は、必要に応じて、室温でさらに 8 時間保存することができる。微生物学的観点から、一度溶解されたら本剤は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用時の保存期間および使用前の保存条件に対する責任は使用者が負うものとする。</p>
	<p>保存に関する特別な注意 冷蔵 (2°C~8°C) で保存すること。 凍結させないこと。 再調製後の保存条件は 6.3 を参照。</p>
	<p>容器の性質および内容物 ストッパー（ブチルゴム）付き 20 mL バイアル（I 型ガラス）に充填されている粉末 バイアル 4 本入りの包装サイズ</p>
	<p>廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意</p>

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

溶解

溶解の開始前に以下が必要である：

- 算出された数のバイアル。
- 20 ゲージ（又はそれよりも太い）の針を装着した同数の 20 mL（又はそれ以上）の溶剤シリンジ。
- アルコール綿
- 大容量（50 mL 以上）滅菌シリンジ。投与にシリンジポンプが用いられる場合は、最終量の溶解製剤を入れるために複数のシリンジを使用すること。
- 最終量の溶解製剤を入れるためのポリオレフィン（PO）又はポリ塩化ビニル（PVC）製の点滴静注バッグ（150 mL 以上）（IV バッグを用いて投与する場合）。
- 注射用水
- 0.2 又は 0.22 ミクロンのインラインポリエーテルスルホン（PES）又は同等の低タンパク質結合フィルター

アンデキサネット アルファは、溶解前又は患者への投与前に室温に運んでおく必要はない。溶解処理中は無菌法を用いること。

各バイアルは以下の指示に従って溶解される：

1. 各バイアルからフリップトップを取り外す。
2. 各バイアルのゴム製ストッパーをアルコール綿で拭く。
3. 20 mL（又はそれ以上）のシリンジ及び 20 ゲージ（又はそれよりも太い）の針を用いて注射用水 20 mL を吸引する。
4. シリンジの針をゴム製ストッパーの中心に挿入する。
5. プランジャーを下に押し、気泡を最小限に抑えるため流れをバイアルの内壁に沿わせ、注射用水 20 mL をバイアルにゆっくりと注入する。
6. 粉末が完全に溶解するまで各バイアルをゆっくり回転させる。バイアルを振り混ぜないこと。振り混ぜると気泡が生じることがある。各バイアルの溶解時間は約 3～5 分である。
7. 投与前に溶解液に粒子状物質及び/又は変色がないか点検すること。不透明な粒子又は変色が認められた場合は使用しないこと。
8. 必要な用量を最も効率的に溶解し、失敗を最小限に抑えるために、次の手順に進む前に、必要とされる各バイアルに注射用水 20 mL を注入する。
9. 室温で保存する場合は溶解後 8 時間以内に使用すること。

シリンジポンプを用いた投与

1. 必要とされる全てのバイアルの溶解が終われば、20 ゲージ（又はそれよりも太い）の針を装着した大容量（50 mL 以上）シリンジを使って溶解液を各バイアルから吸引する。
2. ボーラス投与及び点滴注入は別々の大容量シリンジで調製される。
3. 高用量のボーラス投与及び点滴注入では、追加量のため、別のシリンジにさらに分割する必要がある（ボーラス投与及び点滴注入のそれぞれにシリンジ 2 本ずつ）。
4. 不測の空気移動を避けるため、針を上向きにシリンジを持つように気を付け、複数回にわたるバイアルからの吸引の合間にシリンジを下に置かないこと。
5. 投与に備えて補助装置（延長チューブ、0.2 又は 0.22 ミクロンのインラインポリエーテル

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

	<p>スルホン（PES）又は同等の低タンパク結合フィルター、シリンジポンプ）を取り付ける。</p> <ol style="list-style-type: none">適切な速度で溶解液を投与する。溶解液の未使用分も含め、使用済みのシリンジ、針、及びバイアルは全て廃棄すること。 <p><u>点滴静注バッグを用いた投与</u></p> <ol style="list-style-type: none">必要とされる全てのバイアルの溶解が終わったら、20 ゲージ（又はそれよりも太い）の針を装着した大容量（50 mL 以上）シリンジを使って溶解液を各バイアルから吸引する。溶解液をシリンジから適切な IV バッグに移す。必要に応じて手順 1 と 2 を繰り返し、ボーラス投与及び点滴注入の全量を PO 又は PVC IV バッグに移す。ボーラス投与と点滴注入は正確な投与速度を確保するために別々の 2 つのバッグに分割することが推奨される。ボーラス投与及び点滴に 1 つの PO 又は PVC IV バッグを使用することも許容されるが、ボーラス投与から点滴投与に切り替える際は正しい点滴速度を確保しなければならない。投与に備えて補助装置（延長チューブ、0.2 又は 0.22 ミクロンのインラインポリエーテルスルホン（PES）又は同等の低タンパク結合フィルター、IV ポンプ）を取り付ける。適切な速度で溶解液を投与する。 <p><u>廃棄</u></p> <p>溶解液の未使用分も含め、使用済みのシリンジ、針、及びバイアルは全て各地域の規制要件に従って廃棄すること。</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ANDEXXA safely and effectively. See **Full Prescribing Information** for ANDEXXA.

ANDEXXA® (coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo) Lyophilized powder for solution for intravenous injection
Initial U.S. Approval: 2018

WARNING: THROMBOEMBOLIC RISKS, ISCHEMIC RISKS, CARDIAC ARREST, AND SUDDEN DEATHS

See full prescribing information for complete boxed warning

Treatment with ANDEXXA has been associated with serious and life-threatening adverse events, including: (5.1)

- Arterial and venous thromboembolic events
- Ischemic events, including myocardial infarction and ischemic stroke
- Cardiac arrest
- Sudden deaths

Monitor for thromboembolic events and initiate anticoagulation when medically appropriate. Monitor for symptoms and signs that precede cardiac arrest and provide treatment as needed.

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2) 03/2020
Warnings and Precautions (5) 09/2020

INDICATIONS AND USAGE

ANDEXXA (coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo) is a recombinant modified human factor Xa (FXa) protein indicated for patients treated with rivaroxaban or apixaban, when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding. (1)

This indication is approved under accelerated approval based on the change from baseline in anti-FXa activity in healthy volunteers. An improvement in hemostasis has not been established. Continued approval for this indication may be contingent upon the results of studies that demonstrate an improvement in hemostasis in patients. (1, 14)

Limitation of Use

ANDEXXA has not been shown to be effective for, and is not indicated for, the treatment of bleeding related to any FXa inhibitors other than apixaban or rivaroxaban. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous (IV) use only.

- Dose ANDEXXA based on the specific FXa inhibitor, dose of FXa inhibitor, and time since the patient’s last dose of FXa inhibitor. (2)
- Administer as an IV bolus, with a target rate of 30 mg/min, followed by continuous infusion for up to 120 minutes. (2.3)
- There are two dosing regimens:

Dose*	Initial IV Bolus	Follow-On IV Infusion
Low Dose	400 mg at a target rate of 30 mg/min	4 mg/min for up to 120 minutes
High Dose	800 mg at a target rate of 30 mg/min	8 mg/min for up to 120 minutes

*The safety and effectiveness of more than one dose have not been evaluated. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ANDEXXA is available as a lyophilized powder in single-use vials of 200 mg of coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Arterial and venous thromboembolic events, ischemic events, and cardiac events, including sudden death, have occurred during treatment with ANDEXXA. Resume anticoagulant therapy as soon as medically appropriate following treatment with ANDEXXA. (5.1)
- Re-elevation or incomplete reversal of anticoagulant activity can occur. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥ 5%) in bleeding subjects receiving ANDEXXA were urinary tract infections and pneumonia. (6.1)

The most common adverse reactions (≥ 3%) in healthy volunteers treated with ANDEXXA were infusion-related reactions.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Portola Pharmaceuticals, Inc. at 1-866-777-5947 or 650-822-8884 or the FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 09/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: THROMBOEMBOLIC RISKS, ISCHEMIC RISKS, CARDIAC ARREST, AND SUDDEN DEATHS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dose
- 2.2 Reconstitution
- 2.3 Administration
- 2.4 Restarting Anticoagulant Therapy

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Thromboembolic and Ischemic Risks
- 5.2 Re-elevation or Incomplete Reversal of Anti-FXa Activity
- 5.3 Use of Heparin Following Administration of ANDEXXA

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.2.1 Therapeutic Monitoring
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: THROMBOEMBOLIC RISKS, ISCHEMIC RISKS, CARDIAC ARREST, AND SUDDEN DEATHS

Treatment with ANDEXXA has been associated with serious and life-threatening adverse events, including: (5.1)

- **Arterial and venous thromboembolic events**
- **Ischemic events, including myocardial infarction and ischemic stroke**
- **Cardiac arrest**
- **Sudden deaths**

Monitor for thromboembolic events and initiate anticoagulation when medically appropriate. Monitor for symptoms and signs that precede cardiac arrest and provide treatment as needed.

1 INDICATIONS AND USAGE

ANDEXXA is indicated for patients treated with rivaroxaban or apixaban, when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding.

This indication is approved under accelerated approval based on the change from baseline in anti-FXa activity in healthy volunteers [see *Clinical Studies (14)*]. An improvement in hemostasis has not been established. Continued approval for this indication may be contingent upon the results of studies that demonstrate an improvement in hemostasis in patients.

Limitations of Use

ANDEXXA has not been shown to be effective for, and is not indicated for, the treatment of bleeding related to any FXa inhibitors other than apixaban or rivaroxaban.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous (IV) use only.

2.1 Dose

There are two dosing regimens (see [Table 1](#)). The safety and efficacy of an additional dose have not been established.

Table 1: ANDEXXA Dosing Regimens

Dose*	Initial IV Bolus	Follow-On IV Infusion	Total Number of 200 mg Vials
Low Dose	400 mg at a target rate of 30 mg/min	4 mg/min for up to 120 minutes (480 mg)	5 (2 vials bolus + 3 vials infusion)
High Dose	800 mg at a target rate of 30 mg/min	8 mg/min for up to 120 minutes (960 mg)	9 (4 vials bolus + 5 vials infusion)

*The safety and effectiveness of more than one dose have not been evaluated.

The recommended dosing of ANDEXXA is based on the specific FXa inhibitor, dose of FXa inhibitor, and time since the patient's last dose of FXa inhibitor (see [Table 2](#)).

Table 2: ANDEXXA Dose Based on Rivaroxaban or Apixaban Dose (Timing of Last Dose of FXa Inhibitor before ANDEXXA Initiation)

FXa Inhibitor	FXa Inhibitor Last Dose	< 8 Hours or Unknown	≥ 8 Hours
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Low Dose	Low Dose
	> 10 mg or Unknown	High Dose	
Apixaban	≤ 5 mg	Low Dose	
	> 5 mg or Unknown	High Dose	

2.2 Reconstitution

- The reconstituted solution contains coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo at a concentration of 10 mg/mL.
- Reconstituted ANDEXXA in vials is stable at room temperature for up to eight hours, or may be stored for up to 24 hours at 2°C to 8°C.
- Reconstituted ANDEXXA in IV bags is stable at room temperature for up to eight hours.

IV Bolus Preparation

Determine total number of vials required (see [Table 1](#)).

200 mg vials:

Reconstitute the 200 mg vial of ANDEXXA with 20 mL of Sterile Water for Injection (SWFI).

Use a 20-mL (or larger) syringe and 20-gauge (or higher) needle.

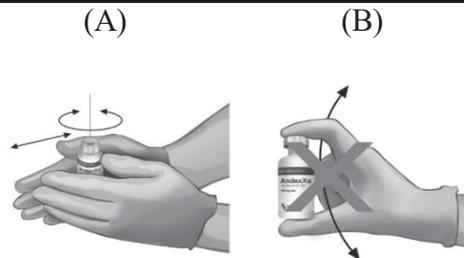
Slowly inject the SWFI, directing the solution onto the inside wall of the vial to minimize foaming.

To reduce the total reconstitution time needed during preparation, reconstitute all required vials in succession.



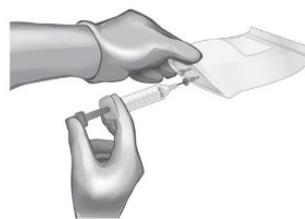
To ensure dissolution of the cake or powder, gently swirl each vial until complete dissolution of powder occurs (A). Do not shake (B); shaking could lead to foaming. Typical dissolution time for each vial is approximately three to five minutes. If dissolution is incomplete, discard the vial, and do not use the product.

Upon reconstitution, the parenteral drug product should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.



Use 60-mL (or larger) syringe with a 20-gauge (or higher) needle to withdraw the reconstituted ANDEXXA solution from each of the vials until the required dosing volume is achieved. Note the total volume withdrawn into the syringe.

Transfer the ANDEXXA solution from the syringe into an empty polyolefin or polyvinyl chloride IV bag with a volume of 250 mL or less.



Discard the syringe and needle.

Discard the vials, including any unused portion.

Continuous IV Infusion Preparation

- Follow the same procedure outlined above for IV bolus preparation. Reconstitute the total number of vials needed based on the dose requirements. More than one 40 to 60-mL syringe, or an equivalent 100-mL syringe, may be used for transfer of reconstituted solution to the IV bag.
- Infusion will require a 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone or equivalent low protein-binding filter.

2.3 Administration

- Upon reconstitution, the parenteral drug product should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.
- Administer ANDEXXA intravenously, using a 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone or equivalent low protein-binding filter.
- Start the bolus at a target rate of approximately 30 mg/min.
- Within two minutes following the bolus dose, administer the continuous IV infusion for up to 120 minutes.

2.4 Restarting Anticoagulant Therapy

Patients treated with FXa inhibitor therapy have underlying disease states that predispose them to thromboembolic events. Reversing FXa inhibitor therapy exposes patients to the thrombotic risk of their underlying disease. To reduce the risk of thrombosis, resume anticoagulant therapy as soon as medically appropriate following treatment with ANDEXXA.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ANDEXXA is available as a white to off-white lyophilized powder in single-use vials of 200 mg of coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thromboembolic and Ischemic Risks

The thromboembolic and ischemic risks were assessed in 352 bleeding subjects who received ANDEXXA. Of the 63 subjects who experienced a thrombotic event, the median time to first event was 7 days, and 21 subjects experienced the event within the first three days. A total of 63 (18%) experienced 88 thromboembolic or ischemic events. Of the 352 subjects who received ANDEXXA, 223 received at least one anticoagulation dose within 30 days after treatment. Of these 223, 18 subjects (8%) had a thrombotic event and/or ischemic event after resumption.

Monitor subjects treated with ANDEXXA for signs and symptoms of arterial and venous thromboembolic events, ischemic events, and cardiac arrest. To reduce thromboembolic risk, resume anticoagulant therapy as soon as medically appropriate following treatment with ANDEXXA.

The safety of ANDEXXA has not been evaluated in subjects who experienced thromboembolic events or disseminated intravascular coagulation within two weeks prior to the life-threatening bleeding event requiring treatment with ANDEXXA. Safety of ANDEXXA also has not been evaluated in subjects who received prothrombin complex concentrates, recombinant factor VIIa, or whole blood products within seven days prior to the bleeding event.

5.2 Re-elevation or Incomplete Reversal of Anti-FXa Activity

The time course of anti-FXa activity following ANDEXXA administration was consistent among the healthy volunteer studies and the ANNEXA-4 study in bleeding subjects [*see Clinical Studies (14)*]. Compared to baseline, there was a rapid and substantial decrease in anti-FXa activity corresponding to the ANDEXXA bolus. This decrease was sustained through the end of the ANDEXXA continuous infusion. The anti-FXa activity returned to the placebo levels approximately two hours after completion of a bolus or continuous infusion. Subsequently, the anti-FXa activity decreased at a rate similar to the clearance of the FXa inhibitors.

Seventy-one subjects were anticoagulated with apixaban and had baseline levels of anti-FXa activity > 150 ng/mL. Nineteen subjects who were anticoagulated with rivaroxaban had elevated baseline anti-FXa activity levels >300 ng/mL. Forty-eight of the 71 apixaban-treated subjects (68%) experienced a > 90% decrease from baseline anti-FXa activity after administration of ANDEXXA. Ten of the 19 rivaroxaban subjects (53%) experienced a > 90% decrease from baseline anti-FXa activity after administration of ANDEXXA.

5.3 Use of Heparin Following Administration of ANDEXXA

ANDEXXA may interfere with the anticoagulant effect of heparin.

Use of ANDEXXA as an antidote for heparin has not been established. Avoid use of ANDEXXA for the reversal of direct FXa inhibitors (apixaban and rivaroxaban) prior to heparinization as ANDEXXA may cause unresponsiveness to heparin. If anticoagulation is needed, use an alternative anticoagulant to heparin.

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$) in bleeding subjects receiving ANDEXXA were urinary tract infections and pneumonia.

The most common adverse reactions ($\geq 3\%$) in healthy subjects treated with ANDEXXA were infusion-related reactions.

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 compared directly to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

In the pooled safety analysis of clinical trials of ANDEXXA, 223 healthy volunteers received FXa inhibitors, followed by treatment with ANDEXXA. The frequency of adverse reactions was similar in the ANDEXXA-treated group (120/223; 54%) and in the placebo-treated group (54/94; 57%). Infusion-related adverse reactions occurred in 18% (39/223) of the ANDEXXA-treated group and were the only type of adverse reaction that occurred more frequently than in the placebo group. No serious or severe adverse reactions were reported.

The ANNEXA-4 study is an ongoing multinational, prospective, open-label study using ANDEXXA in subjects presenting with acute major bleeding and who have recently received an FXa inhibitor. To date, safety data are available for 352 subjects. Sixty-three percent of the 352 subjects were 75 years or older. Subjects had received either apixaban (194/352; 55%) or rivaroxaban (128/352; 36%) as anticoagulation treatment for atrial fibrillation (286/352; 81%) or venous thromboembolism (87/352; 25%). In the majority of subjects, ANDEXXA was used to reverse anticoagulant therapy following either an intracranial hemorrhage (227; 64%) or a gastrointestinal bleed (90; 26%), with the remaining 35 subjects (10%) experiencing bleeding at other sites. Subjects were assessed at a Day 30 follow-up visit following infusion with ANDEXXA.

Deaths

In the ongoing ANNEXA-4 study, of the 352 subjects completing 30-day safety follow-up, there were 54 deaths (15%) occurring prior to the Day 30 visit. The number of cardiovascular deaths, including three with unknown causes and two that were unadjudicated, was 42 of 352 (12%), and the number of non-cardiovascular deaths was 12 (3%). Twenty (37%) subjects died within ten days after the ANDEXXA infusion. All subjects died prior to Day 45. Of the 54 subjects who died, the bleeding type was intracranial bleeding in 37 (69%), gastrointestinal bleeding in 12 (22%), and other bleeding types in 5 (9%) subjects.

Thromboembolic and Ischemic Events

In the ANNEXA-4 study, 63/352 (18%) subjects experienced one or more of the following overall thromboembolic events: cerebrovascular accident (CVA) (16/63; 25%), deep venous thrombosis (16/63; 25%), acute myocardial infarction (10/63; 16%), pulmonary embolism (5/63;

8%), and transient ischemic attack (1/63; 2%). The median time to event was seven days. A total of 33% of subjects with thromboembolic events (21/63) experienced the thromboembolic event during the first three days. Of the 352 subjects who received ANDEXXA, 223 received at least one anticoagulation dose within 30 days after treatment. Of these 223, 18 subjects (8%) had a thrombotic event and/or ischemic event after resumption [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

No thromboembolic events were observed in 223 healthy volunteers who received FXa inhibitors and were treated with ANDEXXA.

Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions occurred in 18% (39/223) of ANDEXXA-treated healthy volunteers vs. 6% (6/94) of placebo-treated subjects. These reactions were characterized by a range of symptoms, including flushing, feeling hot, cough, dysgeusia, and dyspnea. Symptoms were mild to moderate in severity, and 90% (35/39) did not require treatment. One subject with a history of hives prematurely discontinued ANDEXXA after developing mild hives. Two of 352 (0.6%) subjects in the ANNEXA-4 study experienced an infusion-related reaction.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity. Using an electrochemiluminescence (ECL)-based assay, 145 ANDEXXA-treated healthy subjects were tested for antibodies to ANDEXXA as well as for antibodies cross-reacting with factor X (FX) and FXa. Low titers of anti-ANDEXXA antibodies were observed in 26/145 healthy subjects (17%); 6% (9/145) were first observed at Day 30, with 20 subjects (14%) still having titers at the last time point (Days 44 to 48). To date, the pattern of antibody response in subjects in the ongoing ANNEXA-4 study has been similar to that observed in healthy volunteers. Of the 236 subjects with available samples, 6.8% (16/236) had antibodies against ANDEXXA. None of these anti-ANDEXXA antibodies were neutralizing. No neutralizing antibodies cross-reacting with FX or FXa were detected in healthy subjects (0/145) or in bleeding subjects (0/209) to date.

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

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of ANDEXXA in pregnant women to inform patients of associated risks. Animal reproductive and developmental studies have not been conducted with ANDEXXA.

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

Labor or Delivery

The safety and effectiveness of ANDEXXA during labor and delivery have not been evaluated.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of ANDEXXA in the pediatric population have not been studied.

8.5 Geriatric Use

Of the 352 subjects in the ANNEXA-4 study of ANDEXXA, 314 were 65 years of age or older, and 231 were 75 years of age or older. No overall differences in safety or efficacy were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between elderly and younger subjects; however, greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

The pharmacokinetics of ANDEXXA in healthy older (≥ 65 years; n=10) subjects were not different compared to younger (18-45 years; n=10) subjects.

11 DESCRIPTION

ANDEXXA (coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo) is a sterile, white to off-white lyophilized powder available in single-use vials.

Each 200 mg vial delivers 200 mg of coagulation factor Xa formulated with the inactive ingredients tromethamine (Tris base), Tris hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose (1% w/v), mannitol (2.5% w/v), and polysorbate 80 (0.01% w/v) at pH 7.8.

After reconstitution of the lyophilized powder with SWFI for IV administration, the product is a clear, colorless to slightly yellow solution. ANDEXXA contains no preservatives.

The active ingredient in ANDEXXA is a genetically modified variant of human FXa. The active site serine was substituted with alanine, rendering the molecule unable to cleave and activate prothrombin. The gamma-carboxyglutamic acid (Gla) domain was removed to eliminate the protein's ability to assemble into the prothrombinase complex, thus removing the potential anticoagulant effects.

No additives of human or animal origin are used in the manufacture of ANDEXXA. The recombinant protein is produced in a genetically engineered Chinese Hamster Ovary (CHO) cell expression system and has a molecular weight of approximately 41 kDa. The manufacturing process incorporates two validated virus clearance steps.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo exerts its procoagulant effect by binding and sequestering the FXa inhibitors, rivaroxaban and apixaban. Another observed procoagulant effect of the ANDEXXA protein is its ability to bind to, and inhibit the activity of, Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Inhibition of TFPI activity can increase tissue factor (TF)-initiated thrombin generation.

12.2 Pharmacodynamics

The effects of ANDEXXA can be measured using assays for its anti-FXa activity, free fraction of FXa inhibitor, and thrombin generation. In addition to its ability to sequester the FXa inhibitors, rivaroxaban and apixaban, ANDEXXA has been shown to inhibit TFPI activity.

The dose and dosing regimen of ANDEXXA that are required to reverse anti-FXa activity and to restore thrombin generation were determined in dose-ranging studies on healthy volunteers. Dosing of ANDEXXA, as a bolus followed by a two-hour continuous infusion, resulted in a rapid decrease in anti-FXa activity (within two minutes after the completion of the bolus administration) followed by reduced anti-FXa activity that was maintained throughout the duration of the continuous infusion [*see Clinical Studies (14)*]. The anti-FXa activity returned to the placebo levels approximately two hours after completion of a bolus or continuous infusion, whereas TFPI activity in plasma returned to the pretreatment levels approximately 96 hours following ANDEXXA administration.

Elevation of TF-initiated thrombin generation above the baseline range (prior to anticoagulation) occurred within two minutes following a bolus administration of ANDEXXA and was maintained throughout the duration of the continuous infusion. The TF-initiated thrombin generation was elevated above placebo for at least 22 hours. The sustained elevation of thrombin generation over the baseline range and the sustained elevation over placebo were not observed in a contact-activated thrombin generation assay (an assay that is not affected by TF-TFPI interaction).

Laboratory assessment of coagulation does not necessarily correlate with or predict the hemostatic effectiveness of ANDEXXA.

12.2.1 Therapeutic Monitoring

Current commercial clinical anti-FXa-activity assays are unsuitable for measuring FXa activity following administration of ANDEXXA. Due to the reversible binding of ANDEXXA to the FXa inhibitor, the high sample dilution currently used in commercial clinical assays promotes dissociation of the inhibitor from ANDEXXA, resulting in detection of erroneously elevated anti-FXa activity levels, thereby causing a substantial underestimation of the reversal activity of ANDEXXA.

12.3 Pharmacokinetics

A summary of the pharmacokinetic (PK) properties of ANDEXXA in healthy subjects is shown in the table below (see Table 3).

Table 3: Summary of PK Parameters with High and Low Doses

	Low Dose	High Dose
n	11	10
AUC _{0-∞} (hr*µg/mL)	200.5 (16.3) [153.4; 255.6]	572.9 (16.0) [467.1; 783.9]
C _{max} (µg/mL)	76.6 (17.5) [61.1; 100.1]	206.6 (18.8) [158.9; 280.5]
Clearance (L/hr)	4.4 (16.3) [3.4; 5.7]	3.1 (16.0) [2.3; 3.8]
T _{1/2} (hr)	3.3 (15.0) [2.3; 4.0]	2.7 (20.0) [1.9; 3.4]
V _{ss} (L)	4.4 (17.6) [3.3; 5.7]	3.0 (23.3) [2.2; 5.0]

From Table 14.2.1.2A of Clinical Study Report 16-512.

Data presented are geometric mean (Geometric Mean % Coefficient of Variation), [range].

Drug-Drug Interaction

The pharmacokinetics of ANDEXXA were not affected by apixaban (5 mg orally BID for six days) or rivaroxaban (20 mg orally once daily for six days).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No animal studies were performed to evaluate the effects of ANDEXXA on carcinogenesis, mutagenesis, or impairment of fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of ANDEXXA were evaluated in two prospective, randomized, placebo-controlled studies, conducted in healthy volunteers (Study 1 ANNEXA-A; Study 2 ANNEXA-R). Both studies examined the percent change in anti-FXa activity, from baseline to nadir, for the low-dose and high-dose regimens of bolus followed by continuous infusion. Nadir is defined as the smallest value measured within five minutes after the end of the continuous infusion.

The safety and efficacy of ANDEXXA were evaluated in an ongoing, prospective, single-arm, open-label study (Study 3 ANNEXA-4) in subjects presenting with acute major bleeding and who have recently received an FXa inhibitor. This study examined the percent change in anti-FXa activity from baseline to the nadir between five minutes after the end of the bolus up until the end of the infusion and the rate of effective hemostasis within 12 hours after infusion, as rated by an independent endpoint adjudication committee.

Study1 ANNEXA-A (NCT02207725)–apixaban reversal

In Study 1, healthy subjects (median age: 57 years; range: 50 to 73 years) received apixaban 5 mg twice daily for three and a half days to achieve steady-state. At three hours after the last apixaban dose ($\sim C_{max}$), ANDEXXA or placebo was administered. Eight subjects received placebo, and 24 received ANDEXXA, administered as a 400 mg IV bolus followed by a 4 mg per minute continuous infusion for 120 minutes (total 480 mg).

Study2 ANNEXA-R (NCT02220725)–rivaroxaban reversal

In Study 2, healthy subjects (median age: 57 years; range: 50 to 68 years) received rivaroxaban 20 mg once per day for four days to achieve steady-state. At four hours after the last rivaroxaban dose ($\sim C_{max}$), ANDEXXA or placebo was administered. Thirteen subjects received placebo, and 26 received ANDEXXA, administered as an 800 mg IV bolus followed by an 8 mg per minute continuous infusion for 120 minutes (total 960 mg).

Reduction in Anti-FXa Activity

In Study 1 and Study 2, the percent change from baseline in anti-FXa activity at its nadir was statistically significant ($p < 0.0001$) in favor of the ANDEXXA groups compared to placebo in both Studies 1 and 2. The results of Study 1 and Study 2 are provided below (see [Table 4](#)).

The time courses of anti-FXa activity before and after ANDEXXA administration are shown in [Figure 1](#).

Table 4 - A: Change in Anti-FXa Activity/Study 1 (apixaban)

Anti-FXa Activity	ANDEXXA n=23	Placebo n=8
Mean baseline ng/mL (\pm SD)	173.0 (50.5)	191.7 (34.4)
Mean ng/mL (\pm SD) change from baseline at the nadir ^a	-160.6 (49.3)	-63.2 (18.1)
Mean % (\pm SD) change from baseline at the nadir ^a	-92.3 (2.8)	-32.7 (5.6)
95% confidence interval (CI) ^b	-59.5 (-64.1; -55.2)	not applicable
p-value	< 0.0001 ^c	not applicable

Table 4 - B: Change in Anti-FXa Activity/Study 2 (rivaroxaban)

Anti-FXa Activity	ANDEXXA n=26	Placebo n=13
Mean baseline ng/mL (\pm SD)	335.3 (91.0)	317.2 (91.0)
Mean ng/mL (\pm SD) change from baseline at the nadir ^a	-324.5 (89.2)	-14.4 (58.8)
Mean % (\pm SD) change from baseline at the nadir ^a	-96.7 (1.8)	-44.6 (11.8)
95% confidence interval (CI) ^b	-51.9 (-58.0; -47.0)	not applicable
p-value	< 0.0001 ^c	not applicable

SD = Standard deviation.

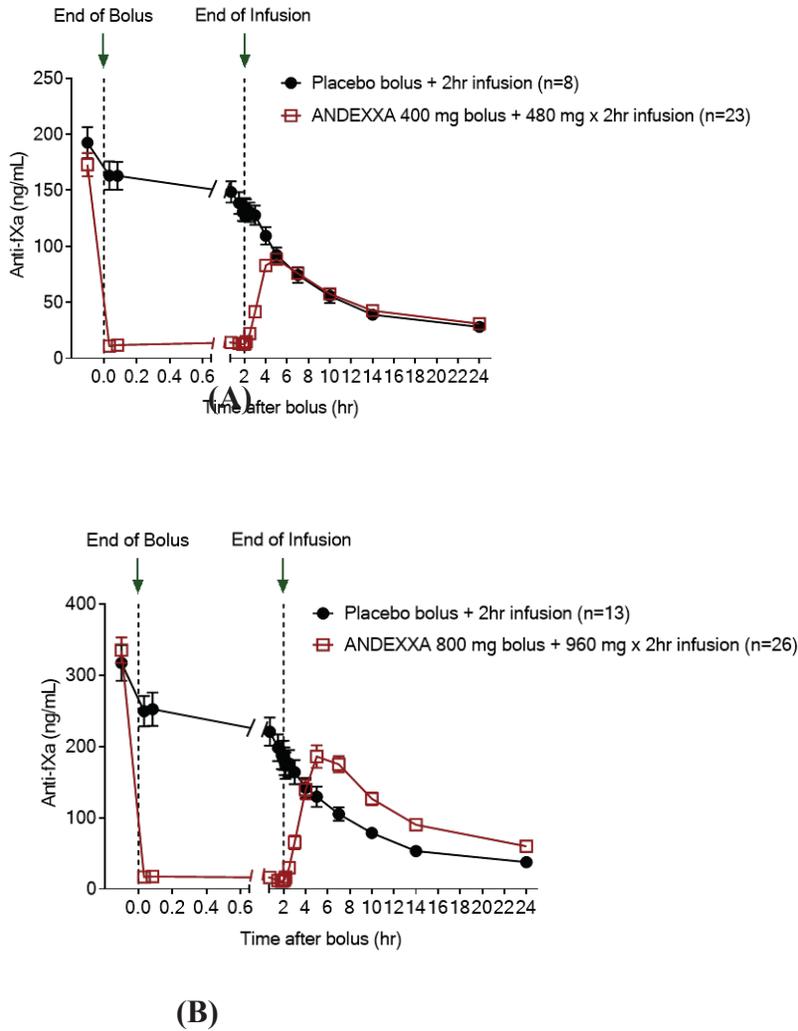
Note: Baseline is the last assessment obtained prior to the first dose of ANDEXXA or placebo.

^aNadir is the smallest value for anti-FXa activity at the 110-minute (ten minutes prior to the end of the infusion) time point, 2-minute time point before completion of the infusion, or the 5-minute time point after the completion of the infusion for each subject.

^bThe CI is for the Hodges-Lehman estimate of shift.

^cp-value obtained from a 2-sided exact Wilcoxon rank-sum test.

Figure 1: Change in Anti-FXa Activity (ng/mL) in Subjects Anticoagulated with Apixaban (A – Study 1) and Rivaroxaban (B – Study 2)



Anti-FXa activity was measured prior to and after ANDEXXA or placebo administration. Dashed lines indicate the end of the bolus or infusion. A break in the x-axis is added to better visualize the immediate, short-term dynamics of anti-FXa activity following ANDEXXA treatment. The points on the graph represent the mean anti-FXa activity level; error bars illustrate standard error. There was a statistically significant difference ($p < 0.05$) in the percent change of anti-FXa activity normalized to pre-bolus between ANDEXXA and placebo until two hours after administration of infusion.

A. Apixaban – with ANDEXXA 400 mg IV bolus plus 4 mg/min infusion for 120 minutes.

B. Rivaroxaban – with ANDEXXA 800 mg IV bolus plus 8 mg/min infusion for 120 minutes.

Study 3 ANNEXA-4 (NCT02329327)

In an ongoing multinational, prospective, single-arm, open-label study, ANDEXXA was administered to 352 subjects taking FXa inhibitors who presented with acute major bleeding. The co-primary endpoints are: (a) percent change in anti-FXa activity from baseline to the nadir between five minutes after the end of the bolus up until the end of the infusion; and (b) rate of effective hemostasis within 12 hours after infusion, as rated by an independent endpoint adjudication committee.

Interim results of the study include data for 352 subjects dosed with ANDEXXA, of which 234 were efficacy-evaluable defined as subjects (1) on treatment with apixaban or rivaroxaban; (2) who had a baseline anti-FXa activity above 75 ng/mL; and (3) were adjudicated as meeting eligibility criteria for acute major bleeding [*also see Adverse Reactions (6)*].

For anti-FXa activity, the median decrease from baseline to nadir in anti-FXa activity for apixaban was -93% with a 95% CI of (-94%; -92%) and for rivaroxaban was -93% with a 95% CI of (-94%; -90%).

An improvement in hemostasis has not been established. ANDEXXA has not been shown to be effective for bleeding related to any FXa inhibitors other than apixaban or rivaroxaban.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ANDEXXA (coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo) is a white to off-white lyophilized cake or powder supplied as 4 single-use vials in a carton. ANDEXXA is not made with natural rubber latex.

ANDEXXA vials are provided as follows (see [Table 5](#)):

Table 5: Presentation of ANDEXXA

NDC	Carton Configuration	Vial Cap Color	Packaging Color
NDC 69853-0102-1	4 single use vials in a carton, each vial containing 200 mg of ANDEXXA	Vials have a red flip-off cap.	<ol style="list-style-type: none">1. Carton and vial label have a red to blue transition colored stripe across the front.2. Carton and label have “200 mg/vial” in a blue graphic on the front panel.

Storage and Handling

Unopened vials should be stored refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). DO NOT FREEZE.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Inform patients that reversing FXa inhibitor therapy increases the risk of thromboembolic events. Arterial and venous thromboembolic events, ischemic events, cardiac events, and sudden death were observed within 30 days following ANDEXXA administration [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Portola Pharmaceuticals, Inc.
South San Francisco, CA 94080 USA
U.S. License No. 2017

ANDEXXA is a registered trademark of Portola Pharmaceuticals, Inc.
© 2020 Portola Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

ADX-US-v3.1

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

Ondexxya 200 mg powder for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 200 mg of andexanet alfa*.

After reconstitution, each mL of solution contains 10 mg of andexanet alfa.

* Andexanet alfa is produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion
White to off-white lyophilized powder

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

For adult patients treated with a direct factor Xa (FXa) inhibitor (apixaban or rivaroxaban) when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding.

4.2 Posology and method of administration

Restricted to hospital use only.

Posology

Andexanet alfa is administered as an intravenous bolus at a target rate of approximately 30 mg/min over 15 minutes (low dose) or 30 minutes (high dose), followed by administration of a continuous infusion of 4 mg/min (low dose) or 8 mg/min (high dose) for 120 minutes (see [table 1](#)).

Table 1: Dosing regimens

	Initial intravenous bolus	Continuous intravenous infusion	Total number of 200 mg vials needed
Low dose	400 mg at a target rate of 30 mg/min	4 mg/min for 120 minutes (480 mg)	5
High dose	800 mg at a target rate of 30 mg/min	8 mg/min for 120 minutes (960 mg)	9

Reversal of apixaban

The recommended dose regimen of Ondexxya is based on the dose of apixaban the patient is taking at the time of anticoagulation reversal, as well as on the time since the patient's last dose of apixaban (see [table 2](#)).

Table 2: Summary of dosing for reversal of apixaban

FXa inhibitor	Last dose	Timing of last dose before Ondexxya initiation	
		< 8 hours or unknown	≥ 8 hours
Apixaban	≤ 5 mg	Low dose	Low dose
	> 5 mg/ Unknown	High dose	

Reversal of rivaroxaban

The recommended dose regimen of Ondexxya is based on the dose of rivaroxaban the patient is taking at the time of anticoagulation reversal, as well as on the time since the patient's last dose of rivaroxaban (see [table 3](#)).

Table 3: Summary of dosing for reversal of rivaroxaban

FXa inhibitor	Last dose	Timing of last dose before Ondexxya initiation	
		< 8 hours or unknown	≥ 8 hours
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Low dose	Low dose
	> 10 mg/ Unknown	High dose	

Restarting antithrombotic therapy

Following administration of Ondexxya and cessation of a major bleed, re-anticoagulation should be considered to prevent thrombotic events due to the patient's underlying medical condition. Antithrombotic therapy can be re-initiated as soon as medically indicated following treatment if the patient is clinically stable and adequate haemostasis has been achieved. Medical judgement should balance the benefits of anticoagulation with the risks of re-bleeding (see section 4.4).

Special populations

Elderly patients (aged 65 years and over): No dose adjustment is required in elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment: The effect of renal impairment on andexanet alfa exposure levels has not been evaluated. Based on the existing data on clearance, no dose adjustment is recommended.

Hepatic impairment: Based on the existing data on clearance of andexanet alfa, no dose adjustment is recommended. The safety and efficacy have not been studied in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population: The safety and efficacy of andexanet alfa in children and adolescents have not been established. No data are available.

Method of administrationIntravenous use

After an appropriate number of vials of Ondexxya has been reconstituted, the reconstituted solution (10 mg/mL) without further dilution is transferred to sterile large volume syringes in case a syringe

pump is used for administration or to suitable empty intravenous bags comprised of polyolefin (PO) or polyvinyl chloride (PVC) material (see section 6.6). Prior to administration by IV infusion a 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or equivalent low protein-binding filter should be used.

Ondexxya is administered as an IV bolus at a target rate of approximately 30 mg/min over 15 to 30 minutes, followed by administration of a continuous infusion of 4 mg (low dose) or 8 mg (high dose) per minute for 120 minutes (see [table 1](#)).

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

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any other ingredients listed in section 6.1.

Known allergic reaction to hamster proteins.

4.4 Special warnings and precautions for use

Limitations of use

Clinical efficacy is based upon reversal of anti-FXa-activity in healthy volunteers dosed with apixaban or rivaroxaban. Andexanet alfa is not suitable for pre-treatment of urgent surgery. Use for edoxaban- or enoxaparin-reversal is not recommended due to lack of data. Andexanet alfa will not reverse the effects of non-FXa inhibitors (see section 5.1).

Treatment monitoring should be based mainly on clinical parameters indicative of appropriate response (i.e., achievement of haemostasis), lack of efficacy (i.e., re-bleeding), and adverse events (i.e., thromboembolic events). Treatment monitoring of andexanet alfa should not be based on anti-FXa-activity. Commercial anti-FXa-activity assays are unsuitable for measuring anti-FXa activity following administration of andexanet alfa as these assays result in erroneously elevated anti-FXa activity levels, thereby causing a substantial underestimation of the reversal activity of andexanet alfa.

Dosage recommendation is based upon data-modelling in healthy volunteers. Validation has not been successful, yet. Data from bleeding patients are limited. Preliminary data suggest higher risk of thrombosis for patients receiving the higher dose of andexanet, previous lower dose of the anti-FXa inhibitor, and patients on rivaroxaban.

In ANNEXA-4, intracranial haemorrhage (ICH) patients (GCS > 7 and haematoma volume < 60 mL) have been included. Treatment of patients with more severe ICH with andexanet alfa has not been studied.

Thrombotic events

Thrombotic events have been reported following treatment with andexanet alfa (see sections 4.8 and 5.1). Patients being treated with FXa inhibitor therapy have underlying disease states that predispose them to thrombotic events. Reversing FXa inhibitor therapy exposes patients to the thrombotic risk of their underlying disease. In addition, independent pro-coagulant effect of andexanet alfa, mediated by inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI), has been demonstrated, which may pose a risk of developing thrombosis. Duration of this effect in bleeding patients is not known. Laboratory parameters as anti-FXa activity, endogenous thrombotic potential (ETP), or markers of thrombosis might not be reliable for guidance. To reduce this risk, resumption of anticoagulant therapy should be considered as soon as medically appropriate after completion of treatment.

In healthy volunteers, dose-dependent increases in coagulation markers F1+2, TAT, and D-dimer, and dose-dependent decreases in TFPI, after administration of andexanet alfa were observed, but no

thromboembolic events were reported. These markers were not measured in patients enrolled in the ANNEXA-4 study, but thromboembolic events have been observed (see section 5.1). Monitoring for signs and symptoms of thrombosis is, therefore, strongly recommended.

Use of andexanet alfa in conjunction with other supportive measures

Andexanet alfa can be used in conjunction with standard haemostatic supportive measures, which should be considered as medically appropriate.

The safety of andexanet alfa has not been evaluated in patients who received prothrombin complex concentrates, recombinant factor VIIa, or whole blood within seven days prior to the bleeding event, as they were excluded from clinical trials. Pro-coagulant factor treatments (e.g., 3- or 4-factor prothrombin complex concentrate (PCC)/activated PCC, recombinant factor VIIa, fresh frozen plasma) and whole blood should be avoided unless absolutely required, due to lack of data in combination with these treatments.

Interaction with heparin

Use of andexanet prior to heparinization e.g. during surgery should be avoided as andexanet causes unresponsiveness to heparin. Use of andexanet as an antidote for heparin or low-molecular weight heparin has not been evaluated and is not recommended (refer to Section 4.5.).

Infusion-related reactions

In case of mild or moderate infusion reactions, careful observation may be sufficient. For moderate symptoms, consideration may be given to a brief interruption or slowing of the infusion with resumption of the infusion after symptoms subside. Diphenhydramine may be administered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies with andexanet alfa have been performed.

In vitro data suggest interaction of andexanet alfa with the heparin- anti-thrombin III (ATIII) complex and neutralization of the anticoagulant effect of heparin. Off-label use of andexanet alfa pre-surgery with intended heparin-anticoagulation has been reported to cause unresponsiveness to heparin (refer to Section 4.4). Use of andexanet as an antidote for heparin or low-molecular weight heparin has not been evaluated and is not recommended.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of andexanet alfa in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Andexanet alfa is not recommended during pregnancy or in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether andexanet alfa is excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with andexanet alfa.

Fertility

There are no data on the effects of andexanet alfa on human fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety has been evaluated in clinical trials including 247 healthy subjects administered an FXa inhibitor, as well as in 352 patients in a Phase IIIb/IV trial (ANNEXA-4), who had acute major bleeding and were under treatment with an FXa inhibitor (mostly apixaban and rivaroxaban).

In the clinical trials in healthy subjects administered an FXa inhibitor and then receiving andexanet alfa, no serious or severe adverse reactions were reported. The most frequently observed adverse reactions were mild or moderate infusion-related reactions (see table 4) comprising symptoms such as flushing, feeling hot, cough, dysgeusia, and dyspnoea occurring within a few minutes to a few hours of the infusion. Among the healthy subjects studied, women experienced more adverse reactions (mainly infusion-related reactions) than men.

In the healthy subject trials, elevations > 2 x ULN in D-dimer and prothrombin fragments F1+2 were frequently observed. These elevations were maintained between several hours to a few days following administration, but no thrombotic events were reported. Clinical relevance in the target population (patients with uncontrolled or life-threatening bleeding who are anticoagulated due to high to very high risk of thrombosis) is unknown.

Tabulated list of adverse reactions

Table 4 provides the list of adverse reactions from clinical studies of healthy subjects treated with andexanet alfa. The second column provides the list of adverse reactions from the interim results of the Phase IIIb/IV ANNEXA-4 study, including 352 patients with acute major bleeding treated with andexanet alfa. The adverse reactions are classified by system organ class (SOC) and frequency, using the following convention: 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 ($< 1/10,000$); or not known (cannot be estimated from available data).

Table 4: List of adverse reactions in healthy subjects and bleeding patients

System organ class/ Preferred term	Frequency in healthy volunteers	Frequency in bleeding patients
Immune system disorders		
Urticaria	common	
Nervous system disorders		
Cerebral infarction		uncommon
Cerebrovascular accident		uncommon
Dizziness postural	common	
Headache	common	
Ischaemic stroke		common
Transient ischaemic attack		uncommon
Cardiac disorders		
Acute myocardial infarction		uncommon
Cardiac arrest		uncommon
Myocardial infarction		uncommon
Palpitations	common	
Vascular disorders		

Deep vein thrombosis		uncommon
Iliac artery occlusion		uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	common	
Dyspnoea	common	
Pulmonary embolism		uncommon

System organ class/ Preferred term	Frequency in healthy volunteers	Frequency in bleeding patients
Gastrointestinal disorders		
Abdominal discomfort	common	
Abdominal pain	common	
Dry mouth	common	
Dysgeusia	common	
Nausea	common	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	common	
Pruritus generalised	common	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	common	
Muscle spasms	common	
General disorders and administrative site conditions		
Flushing	very common	
Feeling hot	very common	
Chest discomfort	common	
Hyperhidrosis	common	
Peripheral coldness	common	
Pyrexia		common
Investigations		
Transient elevations of D-dimer and F1+2 fragments	very common	

Description of selected adverse reactions

Based on data from 352 patients from the Phase IIIb/IV ANNEXA-4 study treated with an FXa inhibitor and experiencing an acute major bleeding episode, one patient experienced a serious or severe infusion-related reaction. Thirty-six of 352 patients with complete 30-day safety follow up (10.3%) had thrombotic events, including venous thromboembolism (VTE), myocardial infarction (MI), and stroke. Ten of 36 (27.8%) patients had restarted antithrombotic therapy at the time of the event, and all 36 patients had been anticoagulated for a prior history of VTE and/or atrial fibrillation at the time of receiving andexanet alfa (see sections 4.4 and 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important, as 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

There is no clinical experience with overdose of andexanet alfa. No dose-limiting toxicities have been observed during clinical trials.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: All other therapeutic products, antidotes. ATC code: V03AB38

Mechanism of action

Andexanet alfa is a recombinant form of human FXa protein that has been modified to lack FXa enzymatic activity. The active site serine was substituted with alanine, rendering the molecule unable to cleave and activate prothrombin, and the gamma-carboxyglutamic acid (Gla) domain was removed to eliminate the ability of the protein to assemble into the prothrombinase complex, thus removing any anti-coagulant effects.

Andexanet alfa is a specific reversal agent for FXa inhibitors. The predominant mechanism of action is the binding and sequestration of the FXa inhibitor. In addition, andexanet alfa has been observed to bind to, and inhibit tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Inhibition of TFPI activity can increase tissue factor-initiated thrombin generation inducing a pro-coagulant effect.

Pharmacodynamic effects

The effects of andexanet alfa can be measured through pharmacodynamic markers, including free fraction of available FXa inhibitor as well as through restoration of thrombin generation. In addition, andexanet alfa has been shown to inhibit TFPI-activity.

Commercial anti-FXa-activity assays are unsuitable for measuring anti-FXa activity following administration of andexanet alfa. Due to the reversible binding of andexanet alfa to the FXa inhibitor, the high sample dilution currently used in these assays leads to dissociation of the inhibitor from andexanet alfa, resulting in detection of erroneously elevated anti-FXa activity levels, thereby causing a substantial underestimation of the reversal activity of andexanet alfa.

In prospective, randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies in healthy subjects, the dose and dose regimen of andexanet alfa required to reverse anti-FXa activity and restore thrombin generation for FXa inhibitors (apixaban or rivaroxaban) were determined with modified assays that are not commercially available.

The maximal reversal of anti-FXa activity was achieved within two minutes of completing the bolus administration. Administration of andexanet alfa as a bolus followed by continuous infusion resulted in a sustained decrease in anti-FXa activity. The anti-FXa activity returned to the placebo levels and above approximately two hours after the end of a bolus or infusion dependent on dosage.

When andexanet alfa was administered as a bolus followed by a continuous infusion, the maximum decrease in unbound FXa inhibitors was rapid (within two minutes of the end of the bolus) and was sustained over the course of the infusion then gradually increased over time, reaching a maximum at approximately two hours following the end of infusion.

Restoration of thrombin generation following administration was dose- and dose-regimen-dependent and did not correlate with anti-FXa-activity beyond approximately four hours (see below, "restoration of thrombin generation").

Plasma TFPI activity has been shown to be inhibited completely from 2 minutes to 14.5 hours after andexanet alfa bolus-administration, and returned to baseline within 3 days. Tissue-factor (TF)-initiated thrombin generation immediately increased above the baseline (prior to anticoagulation) and remained elevated for > 20 hours in contrast to placebo. Plausibility of a pro-coagulant effect of TFPI-inhibition is supported by consecutive and sustained slopes of D-Dimers, TAT, and F1+2.

PK/PD modelling

Bolus strengths of andexanet alfa being necessary to achieve mean unbound apixaban (400 mg bolus) and unbound rivaroxaban concentrations (800 mg bolus) below the anticipated respective threshold for no anticoagulant effect were twice as high for rivaroxaban (20 mg QD) compared to apixaban (5 mg BID), due to the differential PK characteristics and dose levels of respective FXa inhibitor.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of andexanet alfa have been evaluated in the following: 1) randomized, placebo-controlled, Phase II dose-ranging trials with healthy volunteers administered FXa inhibitors to establish doses required for reversal; 2) two Phase III studies, one with apixaban and the other with rivaroxaban, to confirm the efficacy of the high and low dose regimens; and 3) a global, multicentre, prospectively defined, open-label Phase IIIb/IV study (ANNEXA-4) in patients with an acute major bleeding episode requiring urgent reversal of FXa anticoagulation.

Reversal of anticoagulation in healthy subjects aged 50-75 (Studies 14-503 and 14-504)

In a prospective, randomized, placebo-controlled study, healthy subjects with a median age of 56.5 years on apixaban 5 mg twice daily received andexanet alfa (n=24) administered as a 400 mg IV bolus immediately followed by a 4 mg per minute IV infusion for 120 minutes (480 mg) or placebo (n=8).

In a similar study, subjects with a median age of 57 years on rivaroxaban 20 mg daily received andexanet alfa (n=26) administered as an 800 mg IV bolus immediately followed by an 8 mg per minute IV infusion for 120 minutes (960 mg) or placebo (n=13).

Reduction in anti-FXa activity

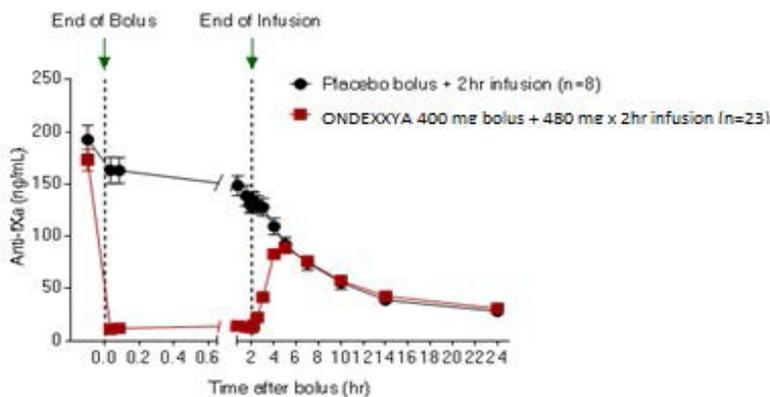
The primary endpoint for both Study 14-503 (apixaban) and Study 14-504 (rivaroxaban) was the percent change in anti-FXa activity from baseline to post-infusion nadir.

Among the apixaban-treated subjects in Study 14-503, the percent change in anti-FXa activity was -92.34% (\pm 2.809%) for the andexanet alfa group and -32.70% (\pm 5.578%) for the placebo group ($p < 0.0001$), the latter reflecting the intrinsic clearance of the anticoagulant.

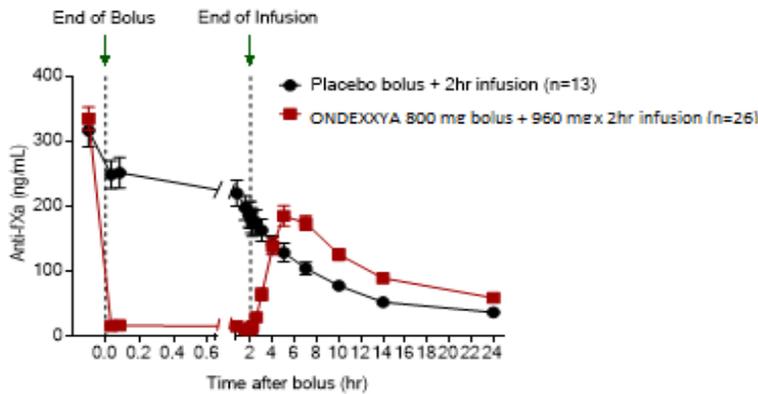
Among the rivaroxaban-treated subjects in Study 14-504, the percent change in anti-FXa activity was -96.72% (\pm 1.838%) for the andexanet alfa group and -44.75% (\pm 11.749%) for the placebo group ($p < 0.0001$), the latter reflecting the intrinsic clearance of the anticoagulant.

The time courses of anti-FXa activity before and after andexanet alfa administration are shown in [Figure 1](#). Reduction in anti-FXa activity correlates with restoration of thrombin generation. The anti-FXa activity thresholds for normalization of thrombin generation (defined by mean ETP and standard deviations) were estimated to be 44.2 ng/mL (within one standard deviation of normal ETP) based on pooled data from Studies 14-503 and 14-504, as indicated in the figure.

Figure 1: Change in anti-FXa activity (ng/mL) in healthy subjects anticoagulated with apixaban (A) and rivaroxaban (B)



(A)



(B)

Restoration of thrombin generation

In both, Study 14-503 and Study 14-504, treatment with andexanet alfa also resulted in a statistically significant increase in thrombin generation in healthy subjects anticoagulated with apixaban or rivaroxaban versus placebo ($p < 0.0001$). Restoration of thrombin generation to within normal ranges (defined as one standard deviation from baseline levels) within two minutes and maintained for 20 hours was achieved with bolus only and bolus plus infusion for low-dose andexanet alfa in subjects on apixaban. For subjects on rivaroxaban, high-dose andexanet alfa (bolus plus infusion) resulted in increased thrombin generation above two standard deviations. No clinical evaluation for apixaban-treated subjects with high-dose andexanet alfa and no evaluation for rivaroxaban-treated subjects with low-dose andexanet alfa was performed in these studies.

Change from baseline in free FXa inhibitor concentration at nadir

The mean unbound concentrations of apixaban and rivaroxaban were < 3.5 ng/mL and 4 ng/mL, respectively, after bolus andexanet alfa administration and were maintained throughout the continuous infusion. These levels of unbound FXa inhibitor provide little or no anticoagulant effect.

Reversal of FXa inhibitor anticoagulation in patients with acute major bleeding

In Study 14-505 (ANNEXA-4), a Phase IIIb/IV multinational, prospective, single-arm, open-label study, Ondexxya was administered to 352 patients on FXa inhibitors who presented with acute major bleeding. The two co-primary endpoints are: a) percent change in anti-FXa activity from baseline to the nadir between five minutes after the end of the bolus until the end of the infusion, and; b) rate of good or excellent (compared to poor or none) haemostatic efficacy within 12 hours after infusion, as rated by an independent endpoint adjudication committee.

In an updated interim analysis, data of 352 patients were evaluated.

Approximately half of the patients were male, and the mean age was 77.4 years. Most patients had previously received either apixaban (194/352; 55.1%) or rivaroxaban (128/352; 36.4%), and experienced either an ICH (230/352; 65.3%) or a gastrointestinal (GI) bleed (94/352; 26.7%). 297/352 Patients (84.4%) received the low-dose regimen of andexanet, while 55 patients (15.6%) received the high-dose regimen.

Of 352 enrolled patients, 249 (70.7%) were included in the efficacy-analysis. For these patients, median anti-FXa activity at baseline was 149.7 ng/mL for patients taking apixaban, and 211.8 ng/mL for patients taking rivaroxaban. Median change from baseline to nadir in anti-FXa activity was -93.4% (95% CI -94.3%, -92.4%) for apixaban, and -92.5% (95% CI -94.2%, -90.3%) for rivaroxaban.

Haemostatic efficacy was good or excellent in 81.9% of 249 patients.

The updated interim analysis demonstrated that the change in anti-FXa activity (surrogate) was not

predictive for achievement of hemostatic efficacy in the overall patient population.

Deaths

In the ANNEXA-4 study, of the patients in the safety population completing 30-day follow up (N=351), 54 patients (15.4%) died. The 30-day mortality rates were 16.2% (37/229) in patients presenting with ICH, 12.8% (12/94) with GI bleeding, and 17.9% (5/28) with other types of bleeding. The 30-day mortality rates were 20.1% (44/219) in patients aged > 75 years old and 7.6% (10/132) in patients aged ≤ 75 years. According to region, death rates were 22.1% (31/140) in patients recruited in the European Union and 10.9% (23/211) in patients recruited in North America. Compared with patients recruited in North America, EU patients were significantly older (79.0 years vs. 76.3 years), more frequently had ICH as index event (72.9% vs. 59.0%) and more ICHs were intraparenchymal (54.9% vs. 34.4%). Cardiovascular causes of death (n=27) included: haemorrhagic stroke (n=6), ischaemic stroke (n=5), sudden cardiac death (including unwitnessed) (n=5), cardiomechanical/pump failure (n=4), myocardial infarction (n=2), bleeding other than haemorrhagic stroke (n=1), and other cardiovascular causes (n=4). Non-cardiovascular deaths (n=27) included: respiratory failure (n=5), infection/sepsis (n=5), accident/trauma (n=2), cancer (n=1), and other/non-vascular cause (n=14).

Thromboembolic events

In the ANNEXA-4 study, 36 (10.3%) patients experienced a total of 42 thromboembolic events: cerebrovascular accident (CVA) (15/42; 35.7%), deep venous thrombosis (13/42; 33.1%), acute myocardial infarction (8/42; 19.0%), pulmonary embolism (5/42; 11.9%), and transient ischaemic attack (1/42; 2.4%). The median time to event was nine days. A total of 33.3% of patients with thromboembolic events (12/36) experienced the thromboembolic event during the first three days. Of the 209 patients who were re-anticoagulated prior to a thrombotic event, 10 (4.8%) patients experienced a thromboembolic event. At the time of the event 10/36 (27.8%) patients were on antithrombotic therapy. The occurrence of thromboembolic events was generally comparable between patients > 75 years (11.0%; 24/219) and those ≤ 75 years of age (9.1%; 12/132).

No thromboembolic events were observed in 223 healthy volunteers who received FXa inhibitors and were treated with andexanet alfa. Dose-dependent increases in coagulation markers F1+2, TAT, and D-dimers after administration of andexanet alfa were observed, but these markers were not measured in patients enrolled in the ANNEXA-4 study, and their relevance in bleeding patients is not known.

Immunogenicity

345 andexanet alfa-treated healthy subjects were tested for antibodies cross reacting with andexanet alfa and antibodies to factor X and FXa. Treatment-emergent, non-neutralizing antibodies to andexanet alfa were detected in approximately 10% (35/345). These antibodies were generally low titre, and no clinical consequences were observed. No neutralising antibodies or antibodies to factor X or FXa were detected. To date, the occurrence of positive, non-neutralizing antibodies to andexanet alfa following treatment in patients in the ANNEXA-4 study (8.5% or 20/236 patients) has been similar to that observed in healthy subjects.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with andexanet alfa in one or more subsets of the paediatric population in treatment and prevention of FXa inhibitor-associated haemorrhages (see section 4.2 for information on paediatric use).

Conditional approval

This medicinal product has been authorised under a so-called ‘conditional approval’ scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year, and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Studies of andexanet alfa in the presence of direct FXa inhibitors in healthy subjects demonstrated dose proportional pharmacokinetics over the intended therapeutic dose range evaluated for both C_{max} and area under the curve (AUC). FXa inhibitors did not affect andexanet alfa pharmacokinetics at therapeutic levels.

Table 5. Pharmacokinetic parameters for Andexanet bolus-injection of 400 and 800mg

PK Parameter	400 mg Bolus	800 mg Bolus
AUC _{0-∞} (hr*µg/mL)	61.3 [43.8, 94.9]	127 [57.5, 209]
C _{max} (µg/mL)	61.0 [40.3, 98.5]	118 [50.2, 191]
Clearance (L/hr)	6.52 [4.21, 9.13]	6.29 [3.83, 13.9]
T _{1/2} (hr)	3.78 [2.59, 6.39]	4.24 [2.47, 6.52]
V _{ss} (L)	9.47 [6.08, 15.3]	8.94 [5.36, 23.1]

Source : Study 19-514

Data presented are geometric mean [min, max]

Pharmacokinetics in special populations

Elderly population

In a study comparing andexanet alfa pharmacokinetics in elderly (65-69 years) and younger (26-42 years) healthy subjects who had received apixaban, the pharmacokinetics of andexanet alfa in the elderly subjects were not statistically different than those in the younger subjects.

Renal impairment

No trials have been conducted to investigate the pharmacokinetics of andexanet alfa in renally impaired patients. Based on the available PK data, andexanet alfa has little to no renal clearance, and thus would not require dose adjustment for patients with renal impairment.

Hepatic impairment

No trials have been conducted to investigate the pharmacokinetics of andexanet alfa in patients with hepatic impairment. Biliary and/or faeces elimination of protein therapeutics is not a known route of protein elimination. Therefore, dose adjustment is not considered needed for patients with hepatic impairment.

Gender

Based on population pharmacokinetics analysis, gender does not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of andexanet alfa.

Paediatric population

The pharmacokinetics of andexanet alfa has not been studied in paediatric patients.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and repeated dose toxicity studies up to two weeks in rats and monkeys.

Studies to evaluate the mutagenic and carcinogenic potential of andexanet alfa have not been performed. Based on its mechanism of action and on the characteristics of proteins, no carcinogenic or genotoxic effects are anticipated.

Animal reproductive and developmental studies have not been conducted with andexanet alfa.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tris base
Tris hydrochloride
L-arginine hydrochloride
Sucrose
Mannitol
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Vial (unopened)

Three years stored at 2°C to 8°C.

Reconstituted medicinal product

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 16 hours at 2°C to 8°C in the primary packaging vial. If needed, the reconstituted solution once transferred into the IV bag can be stored for an additional eight hours at room temperature. From a microbiological point of view, once reconstituted, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

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

6.5 Nature and contents of container

Powder in a 20 mL vial (Type I glass) with a stopper (butyl rubber).

Pack size of four vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitution

The following are needed before starting reconstitution:

- Calculated number of vials (see section 4.2).
- Same number of 20 mL (or larger) solvent syringes equipped with a 20 gauge (or larger) needle.
- Alcohol swabs.
- Large (50 mL or larger) sterile syringe. If a syringe pump is used for administration, multiple syringes should be used to contain the final volume of reconstituted product.
- Intravenous bags of polyolefin (PO) or polyvinyl chloride (PVC) material (150 mL or larger) to contain the final volume of reconstituted product (if administration is performed with IV bags).
- Water for injections.
- 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or equivalent low protein-binding filter.

Andexanet alfa does not need to be brought to room temperature before reconstitution or administration to the patient. Aseptic technique during the reconstitution procedure should be used.

Each vial is reconstituted according to the following instructions:

1. Remove the flip-top from each vial.
2. Wipe the rubber stopper of each vial with an alcohol swab.
3. Using a 20 mL (or larger) syringe and a 20 gauge (or larger) needle, withdraw 20 mL of water for injections.
4. Insert the syringe needle through the centre of the rubber stopper.
5. Push the plunger down to slowly inject the 20 mL of water for injections into the vial, directing the stream toward the inside wall of the vial to minimise foaming.
6. Gently swirl each vial, until all of the powder is completely dissolved. DO NOT SHAKE the vials, as this can lead to foaming. The dissolution time for each vial is approximately three to five minutes.
7. The reconstituted solution should be inspected for particulate matter and/or discolouration prior to administration. Do not use if opaque particles or discolouration are present.
8. For the most efficient reconstitution of the needed dose, and to minimise errors, inject each vial needed with 20 mL of water for injections before proceeding to the next step.
9. Use within eight hours after reconstitution when stored at room temperature.

Administration using a syringe pump

1. Once all required vials are reconstituted, the reconstituted solution is withdrawn from each vial, using the large volume (50 mL or larger) syringe equipped with a 20 gauge (or larger) needle.
2. The bolus and infusion are prepared in separate large volume syringes.
3. Due to the additional volume, the high dose bolus and infusion have to be further separated into additional syringes (two syringes apiece for bolus and infusion).
4. To prevent the inadvertent transfer of air, be careful to hold the syringe needle up, and do not set the syringe down between multiple withdrawals from vials.
5. Attach ancillary equipment (i.e., extension tubing, 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or equivalent low protein-binding filter, syringe pump) in preparation for administration.
6. Administer the reconstituted solution at the appropriate rate.
7. Discard all used syringes, needles, and vials, including any unused portion of reconstituted solution.

Administration using intravenous bags

1. Once all required vials are reconstituted, withdraw the reconstituted solution from each vial, using the large volume (50 mL or larger) syringe equipped with a 20 gauge (or larger) needle.
2. Transfer the reconstituted solution from the syringe into an appropriate IV bag.
3. Repeat steps 1 and 2 as necessary to transfer the complete volume of the bolus and the infusion into a PO or PVC IV bags.
4. It is recommended that the bolus and infusion be split into two separate bags to ensure the correct administration rate. Although it is also permissible to use one PO or PVC IV bag for the bolus and infusion, the correct infusion rate must be ensured when switching from the bolus to the infusion.
5. Attach ancillary equipment (i.e., extension tubing, 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or equivalent low protein-binding filter, IV pump) in preparation for administration.
6. Administer the reconstituted solution at the appropriate rate.

Disposal

All used syringes, needles, and vials, including any unused portion of reconstituted solution, should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1345/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 April 2019
Date of latest renewal: 30 April 2021

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 OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER 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**
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION**

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

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Lonza Biologics Porrino, S.L.
C/ La Relba s/n
Porrino
Pontevedra
36410 Spain

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin D15 R925
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **Periodic safety update reports**

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

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

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

• **Risk Management Plan (RMP)**

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

An updated RMP should be submitted:

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

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to further substantiate correlation of the biomarker (antiFXa-activity) with haemostatic efficacy and clarify the risk of thromboses and thromboembolic events, the MAH should submit the results of ANNEXA-4, an interventional non-randomized, multicentre, prospective, open-label, single-group study in patients with acute major bleeding.	Submission of the final CSR by 30 June 2021
In order to confirm posology of Ondexxya, the MAH should provide PK/PD-models, covering all available PK and PD data in (1 st) healthy volunteers and (2 nd) target patient population. Approved posology should be confirmed by respective simulations.	Submission by 30 June 2022
In order to substantiate correlation of the biomarker (antiFXa-activity) with haemostatic efficacy and clarify the risk of thromboses and thromboembolic events, the MAH should submit the results of a global randomised controlled clinical trial to investigate the use of andexanet versus standard of care treatment in patients with intracranial haemorrhage (ICH) taking apixaban, rivaroxaban, or edoxaban (study 18-513).	Submission of the final CSR by 30 June 2023
In order to further confirm the efficacy and safety, the MAH should submit an updated PK/PD model using all previously incorporated data (from studies 11-501, 12-502, 14-503, 14-504, and 14-506) as well as newly incorporated data from study 16-512 (PK-PD study of Generation 2 andexanet versus Generation 1), study 16-508 (PK-PD study of andexanet in individuals of Japanese ethnicity), and study 14-505 (ANNEXA-4).	Submission by 30 September 2019

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ondexxya 200 mg powder for solution for infusion
andexanet alfa

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 200 mg of andexanet alfa.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Tris base, Tris hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, mannitol, polysorbate 80

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for infusion
4 x 1 vial of 200 mg

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only.
Read the package leaflet before use.
Intravenous 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

Store in a refrigerator. Do not freeze.

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

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1345/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL**

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

Ondexxya 200 mg powder for solution for infusion
andexanet alfa
Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

200 mg

6. OTHER

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
For single use only.

B. PACKAGE LEAFLET

Package Leaflet: Information for the patient and user

Ondexxya 200 mg powder for solution for infusion
andexanet alfa

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

Read all of this leaflet carefully, because it contains important information for you. Please note this medicine is mainly used in emergency situations, and the doctor will have decided that you needed it.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Ondexxya is and what it is used for

Ondexxya contains the active ingredientandexanet alfa. It reverses the effects of certain anticoagulants called factor Xa inhibitors (apixaban or rivaroxaban). Factor Xa inhibitors are given to prevent clots in your blood vessels. Your doctor may decide to give you Ondexxya to rapidly reverse the effects of the anticoagulant in case of a life-threatening or uncontrolled bleeding situation.

2. What you need to know before you receive Ondexxya Do not use Ondexxya:

- if you are allergic toandexanet alfa or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are allergic to hamster proteins
- if you are receiving heparin

Warnings and precautions

Reversing the effect of a factor Xa inhibitor with Ondexxya may increase the risk of blood clots. After treatment with Ondexxya, your doctor will decide when to restart anticoagulant therapy.

An independent pro-coagulant effect ofandexanet alfa may pose an additional risk of developing thrombosis.

If you suffer side effects when you are being given Ondexxya by infusion (drip), your doctor may decide to slow down or pause your treatment. Your doctor may give you an antihistamine medicine to help with any side effects (see section 4).

If a surgery is planned for you which requires anticoagulation with heparin, Ondexxya should be

avoided.

Children and adolescents

There is no information on the use of Ondexxya in children and adolescents.

Other medicines and Ondexxya

Tell your doctor if you are taking, have recently taken, or might take, any other medicines.

This medicine has been designed to reverse the effects of factor Xa inhibitor medicines only. It is unlikely that Ondexxya will influence the effect of other medicines or that other medicines will influence Ondexxya.

Ondexxya-treatment should be avoided if anticoagulation with heparin might become necessary. Ondexxya causes unresponsiveness to heparin.

Pregnancy and breast-feeding

Tell your doctor if you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby.

Ondexxya is not recommended during pregnancy or if you have the potential to become pregnant and are not using birth control.

Do not breast-feed your child while you are taking this medicine. It is unknown if andexanet alfa is excreted in human milk.

Driving and using machines

This medicine is unlikely to affect your ability to drive and use machines.

3. How Ondexxya is used

This medicine is for hospital use only.

Your doctor or nurse will give you this medicine by injection or infusion into a vein.

Your doctor or nurse will work out the dose of this medicine that you need. This is based on the specific anticoagulant medicine you take as well as on the dose and the time since your last dose of anticoagulant medicine.

After you have received Ondexxya, your doctor will decide when to restart your anticoagulant treatment.

Detailed instructions for your doctor or nurse on how to give Ondexxya are given at the end of this package leaflet (see 'Handling instructions').

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

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

The most common side effects associated with Ondexxya in clinical trials of healthy people were infusion-related reactions with usually mild symptoms such as flushing or feeling hot (very common side effects which may affect more than 1 in 10 people). Headache, cough, or shortness of breath (common side effects which may affect up to 1 in 10 people) happened within a few minutes to a few hours of the infusion. In clinical trials of patients with life-threatening bleeding, fever and stroke may affect up to 1 in 10 people; transient ischaemic attack (TIA), heart attack, and blood clots in the legs or lungs may affect up to 1 in 100 people (uncommon side effects).

List of possible side effects

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

- flushing or feeling hot
- effects on blood clotting markers: some markers which affect blood clotting were increased for a little while and then returned to normal. There were no blood clots in these healthy people.

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- hives
- dizziness
- rapid or irregular heartbeat
- stomach pain or discomfort
- dry mouth
- disturbance of taste
- nausea (feeling sick)
- chest discomfort
- feeling cold
- excessive sweating
- itching
- back pain
- muscle spasms

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. 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 Ondexxya is stored

This medicine will be stored in the hospital, and these instructions are intended for hospital staff only. 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 vial and the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Once reconstituted, Ondexxya is for immediate use.

6. Contents of the pack and other information What Ondexxya contains

- The active substance is andexanet alfa.
- The other ingredients are Tris base, Tris hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, mannitol, and polysorbate 80.

What Ondexxya looks like and contents of the pack

Ondexxya is supplied in glass vials as a white to off-white powder for solution for infusion, which is reconstituted (dissolved) before use. The reconstituted solution is a clear, colourless, or slightly yellow solution.

Each pack contains four vials.

Marketing Authorisation Holder

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
France

Manufacturer

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin D15 R925
Ireland

This leaflet was last revised in .

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine.

The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

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

The following information is intended for healthcare professionals only.

Andexanet has not been shown to be effective for, and is not indicated for, the treatment of bleeding related to any FXa inhibitor other than rivaroxaban or apixaban. Also, it will not reverse the effects of non-FXa inhibitors.

Dosage and administration

Andexanet alfa is administered as an intravenous (IV) bolus at a target rate of approximately 30 mg/min over 15 (low dose) or 30 minutes (high dose), immediately followed by administration of a continuous infusion of 4 mg (low dose) or 8 mg (high dose) per minute for 120 minutes (see table 1).

Table 1: Dosing regimens

	Initial intravenous bolus	Continuous intravenous infusion	Total number of 200 mg vials needed
Low dose	400 mg at a target rate of 30 mg/min	4 mg/min for 120 minutes (480 mg)	5
High dose	800 mg at a target rate of 30 mg/min	8 mg/min for 120 minutes (960 mg)	9

Dosage recommendations have been defined from the effects of andexanet alfa in healthy volunteers administered a direct FXa inhibitor and from the ability to reverse the levels of anti-FXa activity. The posology was confirmed in a study in patients with acute major bleeding.

Reversal of apixaban

The recommended dose regimen of andexanet alfa is based on the dose of apixaban the patient is taking at the time of anticoagulation reversal, as well as on the time since the patient's last dose of apixaban (see table 2).

Table 2: Summary of dosing for reversal of apixaban

FXa inhibitor	FXa inhibitor last dose	Timing of FXa inhibitor last dose before andexanet alfa initiation	
		< 8 hours or unknown	≥ 8 hours
Apixaban	≤ 5 mg	Low dose	Low dose
	> 5 mg/ Unknown	High dose	

Reversal of rivaroxaban

The recommended dose regimen of andexanet alfa is based on the dose of rivaroxaban the patient is taking at the time of anticoagulation reversal, as well as on the time since the patient's last dose of rivaroxaban (see table 3).

Table 3: Summary of dosing for reversal of rivaroxaban

FXa inhibitor	FXa inhibitor last dose	Timing of FXa inhibitor last dose before andexanet alfa initiation	
		< 8 hours or unknown	≥ 8 hours
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Low dose	Low dose
	> 10 mg/ Unknown	High dose	

Patients being treated with FXa inhibitor therapy have underlying disease states that predispose them to thromboembolic events. Reversing FXa inhibitor therapy exposes patients to the thrombotic risk of their underlying disease. To reduce this risk, resumption of anticoagulant therapy should be considered as soon as medically appropriate.

Handling instructions

Andexanet alfa is to be reconstituted and the 10 mg/mL solution then transferred without further dilution to sterile large volume syringes in case a syringe pump is used for administration or to suitable empty IV bags comprised of polyolefin (PO) or polyvinyl chloride (PVC) material. Prior to administration by IV infusion a 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or equivalent low protein-binding filter should be used.

For reconstituted solutions, chemical and physical in-use stability have been demonstrated for at least eight hours at 25°C. From a microbiological point of view, once opened, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

Reconstitution

Before starting reconstitution, you will need the following:

- Calculated number of vials as given in table 1.
- Same number of 20 mL (or larger) solvent syringes equipped with a 20 gauge (or larger) needle.
- Alcohol swabs.
- Large (50 mL or larger) sterile syringe. If administration is done with a syringe pump, multiple syringes should be used to contain the final volume of reconstituted product.
- Intravenous bags of polyolefin (PO) or polyvinyl chloride (PVC) material (150 mL or larger) to contain the final volume of reconstituted product (if administration is done with an IV bag).
- Water for injection
- 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or equivalent low protein-binding filter

Andexanet alfa does not need to be brought to room temperature before reconstitution or administration to the patient. Use aseptic technique during the reconstitution procedure.

Reconstitute each vial according to the following instructions:

1. Remove the flip-top from each vial.
2. Wipe the rubber stopper of each vial with an alcohol swab.
3. Using a 20 mL (or larger) syringe and a 20 gauge (or larger) needle, withdraw 20 mL of water for injection.
4. Insert the syringe needle through the centre of the rubber stopper.
5. Push the plunger down to slowly inject the 20 mL of water for injections into the vial, directing the stream toward the inside wall of the vial to minimise foaming.
6. Gently swirl each vial until all of the powder is completely dissolved. **DO NOT SHAKE** the vials, as this can lead to foaming. The dissolution time for each vial is approximately three to five minutes.
7. The reconstituted solution should be inspected for particulate matter and/or discolouration prior to administration. Do not use if opaque particles or discolouration are present.
8. For the most efficient reconstitution of the needed dose, and to minimise errors, inject each vial needed with 20 mL of water for injections before proceeding to the next step.
9. Use andexanet alfa within eight hours after reconstitution when stored at room temperature.

Administration using a syringe pump

1. Once all required vials are reconstituted, withdraw the reconstituted solution from each vial, using the large volume (50 mL or larger) syringe equipped with a 20 gauge (or larger) needle.
2. Prepare the bolus and infusion in separate large volume syringes.
3. Due to the additional volume, the high dose bolus and infusion will need to be

further separated into additional syringes (two syringes apiece for bolus and infusion).

4. To prevent the inadvertent transfer of air, be careful to hold the syringe needle up, and do not set the syringe down between multiple withdrawals from vials.
5. Attach ancillary equipment (i.e., extension tubing, 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or equivalent low protein-binding filter, syringe pump) in preparation for administration.
6. Administer the reconstituted solution at the appropriate rate.
7. Discard all used syringes, needles, and vials, including any unused portion of reconstituted solution.

Administration using intravenous bags

1. Once all required vials are reconstituted, withdraw the reconstituted solution from each vial, using the large volume (50 mL or larger) syringe equipped with a 20 gauge (or larger) needle.
2. Transfer the reconstituted solution from the syringe into appropriate IV bags.
3. Repeat steps 1 and 2 as necessary to transfer the complete volume of the bolus and the infusion into PO or PVC IV bags.
4. It is recommended that the bolus and infusion be split into two separate bags to ensure the correct administration rate. Although it is also permissible to use one PO or PVC IV bag for the bolus and infusion, the correct infusion rate must be ensured when switching from the bolus to the infusion.
5. Attach ancillary equipment (i.e., extension tubing, 0.2 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or equivalent low protein-binding filter, IV pump) in preparation for administration.
6. Administer the reconstituted solution at the appropriate rate.

Disposal

All used syringes, needles, and vials, including any unused portion of reconstituted solution, should be disposed of in accordance with local requirements.



COMPANY CORE DATA SHEET

ANDEXXA[®], ONDEXXYA[®] (andexanet alfa)

Lyophilized powder for solution for intravenous injection, 200 mg vials





1.7 同種同効品一覧表

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧表

本剤は、FXa 阻害剤の抗凝固作用を中和するように設計された、ヒト血液凝固第 Xa 因子 (FXa) の遺伝子組換え改変デコイタンパク質である。FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）に対する中和剤として承認された薬剤はないため、同種同効品はない。

2022年x月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

873399

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36箇月直接作用型第Xa因子阻害剤中和剤
オンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品^(注)

承認番号

販売開始

-

オンデキサ[®]静注用200mgONDEXXYA[®] for Intravenous Injection 200mg

注）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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オンデキサ静注用200mg		
有効成分	1バイアル中 オンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）207mg		
添加剤	1バイアル中		
	トロメタモール	6.7mg	
	トロメタモール塩酸塩	7.6mg	
	L-アルギニン塩酸塩	98mg	
	精製白糖	207mg	
	D-マンニトール	518mg	
	ポリソルベート80	2.1mg	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
本剤は調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルからオンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）200mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	オンデキサ静注用200mg
外観	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	7.5～8.1（10mg/mL 日局注射用水）
浸透圧比 （生理食塩液に 対する比）	約0.8（10mg/mL 日局注射用水）

4. 効能又は効果

直接作用型第Xa因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は直接作用型第Xa因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間、患者背景（直接作用型第Xa因子阻害剤の薬物動態に影響する可能性がある腎機能等）等から、直接作用型第Xa因子阻害剤による抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。
- 5.2 本剤はアピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人には、直接作用型第Xa因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、オンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）として、以下のA法又は

B法の用法及び用量で静脈内投与する。

A法：400mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて480mgを4mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

B法：800mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて960mgを8mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、直接作用型第Xa因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおり投与すること。

直接作用型第Xa因子阻害剤の種類	直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与時の1回投与量	直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与からの経過時間	
		8時間未満又は不明	8時間以上
アピキサバン	2.5mg、5mg	A法	A法
	10mg、不明	B法	
リバーロキサバン	10mg、15mg、不明	B法	
エドキサバン	15mg、30mg、60mg、不明	B法	

- 7.2 再出血又は出血継続に対する本剤の追加投与の有効性及び安全性は確立していないため、他の止血処置を検討すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、医学的に適切と判断される標準的対症療法の実施とともに使用すること。
- 8.2 止血後は、血栓塞栓症のリスクを低減するため、患者の状態を十分に観察し、抗凝固療法の再開の有益性と再出血のリスクを評価した上で、できる限り速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。[11.1.1参照]

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 血栓塞栓症のリスクの高い患者

以下のような患者等では血栓塞栓症の危険性が増大するおそれがあるため、本剤投与の可否は治療上の有益性と危険性を考慮して判断すること。これらの患者は臨床試験において除外されている。[11.1.1参照]

- ・出血性イベントの発現前7日以内に乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性化型血液凝固第VIII因子製剤、全血製剤、新鮮凍結血漿又は血漿分画製剤の投与を受けた患者
- ・出血性イベントの発現前2週間以内に血栓塞栓症又は播種性血管内凝固の診断を受けた患者

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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 血栓塞栓症

虚血性脳卒中 (1.5%)、脳血管発作、心筋梗塞、肺塞栓症 (各0.8%)、脳梗塞、塞栓性脳卒中、心房血栓症、深部静脈血栓症 (各0.6%)、脳虚血、急性心筋梗塞、頸静脈血栓症 (各0.4%)、一過性脳虚血発作、腸骨動脈閉塞 (各0.2%) 等の血栓塞栓症があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 Infusion reaction (0.4%)

潮紅、熱感、咳嗽、呼吸困難等のInfusion Reactionがあらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%未満
心臓障害	心停止
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

抗第Xa因子活性測定法によっては、本剤投与下では、第Xa因子阻害剤がアンデキサネット アルファから解離することにより、高い抗第Xa因子活性が検出され、アンデキサネット アルファの中和活性が大幅に過小評価される可能性がある。治療モニタリングは、止血の達成、再出血及び有害事象（血栓塞栓性イベント）等の臨床パラメータに基づき行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与に必要なバイアル数を準備する。本剤は無菌的に調製を行うこと。

14.1.2 20G以上の注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり20mLの注射用水で溶解し、10mg/mLの濃度とする。

14.1.3 注射針をゴム栓の中央に刺入し、気泡が生じないように注射用水をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する。

14.1.4 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて完全に溶解する。バイアルは振とうしないこと。

14.1.5 溶解液は無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.6 20G以上の注射針を装着した注射筒を用いて、投与量に応じて必要量の溶解液をバイアルから採取する。バイアルから採取した溶解液は希釈せずに使用すること。点滴バッグによる投与を行う場合は、ポリオレフィン製又はポリ塩化ビニル製の点滴バッグを用いることが望ましい。

14.1.7 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液ポンプ又はシリンジポンプを用い、蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmのインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を通して投与すること。

14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 第Xa因子阻害剤で治療中の患者を対象とした日本人を含む臨床試験において、本剤投与後30日目又は45日目のアンデキサネット アルファ及び第Xa因子に対する抗体測定例における陽性率は、それぞれ8.0% (25/314例) 及び0.3% (1/287例) であったが、いずれも中和抗体は認められなかった。

15.1.2 本剤はヘパリンの抗凝固作用を阻害する可能性がある。手術前の本剤投与により手術中のヘパリン抵抗性を示した症例が海外にて報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人健康成人に本剤400mgもしくは800mgを単回静脈内投与したときのアンデキサネット アルファの薬物動態パラメータを以下に示す¹⁾。

投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
400	49	62.4 (13.2)	62.7 (13.6) ^a	3.90 (0.994) ^a	6.66 (1.40) ^a	9.78 (2.49) ^a
800	50	122 (28.1)	131 (31.2) ^b	4.32 (0.806) ^b	6.50 (1.79) ^b	9.31 (2.96) ^b

算術平均値 (標準偏差)、a: 42例、b: 46例

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}: 投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期、CL: 全身クリアランス、V_{ss}: 定常状態における分布容積

直接作用型第Xa因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）の血漿中濃度が定常状態に到達した日本人健康成人にアンデキサネット アルファをA法もしくはB法で単回投与したときのアンデキサネット アルファの薬物動態パラメータを以下に示す²⁾。

種類	直接作用型第Xa因子阻害剤 用法・用量	本剤の用法・用量	例数	C _{max}	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	CL	V _{ss}
				(μg/mL)	(μg·h/mL)	(h)	(L/h)	(L)
アピキサバン	5mg1日2回	A法 ^a	6	97.5 (17.1)	265 (35.8)	3.57 (0.32)	3.38 (0.49)	3.68 (0.53)
	10mg1日2回	A法 ^d	6	103 (15.7)	261 (45.8)	5.70 (7.09)	3.46 (0.67)	3.69 (0.94)
	10mg1日2回	B法 ^a	6	139 (14.2)	364 (8.51)	11.7 (20.6)	4.83 (0.11)	8.44 (8.43)
リバーロキサバン	15mg1日2回	A法 ^d	10	89.5 (14.6)	222 (26.5)	23.3 (45.1)	4.00 (0.43)	14.9 (29.1)
	15mg1日2回	B法 ^b	6	162 (29.6)	458 (147)	3.20 (0.51)	4.10 (1.00)	4.77 (1.71)
エドキサバン	30mg1日1回	A法 ^c	8	101 (11.5)	241 (29.0)	19.4 (22.3)	3.71 (0.46)	6.62 (5.18)
	60mg1日1回	A法 ^d	8	103 (23.9)	244 (49.1)	2.13 (0.61)	3.74 (0.81)	3.12 (0.88)
	60mg1日1回	B法 ^a	8	178 (25.4)	520 (75.9)	3.62 (0.36)	3.45 (0.53)	3.44 (0.37)
	60mg1日1回	B法 ^c	8	168 (24.3)	479 (59.1)	4.46 (0.59)	3.72 (0.44)	3.71 (0.69)

算術平均値 (標準偏差)、a: 直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与3時間後、b: 直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与4時間後、c: 直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与90分後、d: 直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与8時間後

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}: 投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期、CL: 全身クリアランス、V_{ss}: 定常状態における分布容積

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Xa因子阻害剤で治療中の患者を対象とした日本人を含む国際共同第3b/4相臨床試験 (ANNEXA-4試験)

第Xa因子阻害剤の投与中に緊急に抗凝固状態の中和を要する急性大出血を発現した患者477例（うち日本人17例）を対象とした多施設共同、前向き、オープンラベル、単群試験において、第Xa因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおりA法もしくはB法にてアンデキサネット アルファを投与した。

第Xa因子阻害剤の種類	第Xa因子阻害剤の最終投与時の1回投与量		第Xa因子阻害剤の最終投与からの経過時間	
			8時間未満 又は不明	8時間以上
アピキサバン	5mg以下		A法	A法
	5mg超/不明		B法	
リバーロキサバン	海外	10mg以下	A法	
		10mg超/不明	B法	
	国内	10mg以上/不明	B法	
エドキサバン	海外	30mg未満	A法	
		30mg以上/不明	B法	
	国内	30mg以上/不明	B法	

A法：アンデキサネット アルファ400mgを30mg/分の目標速度でボラス投与後、480mgを4mg/分の速度で120分かけて点滴静注する。

B法：アンデキサネット アルファ800mgを30mg/分の目標速度でボラス投与後、960mgを8mg/分の速度で120分かけて点滴静注する。

主要評価項目である第Xa因子阻害剤の抗第Xa因子活性の中和効果及び止血効果は以下のとおりであった。（2020年6月30日データベースロック時点）

第Xa因子阻害剤別の抗第Xa因子活性の中和効果（有効性解析対象集団329例）

第Xa因子阻害剤	症例数	抗第Xa因子活性のベースラインから投与中最低値までの変化率（中央値）
アピキサバン	172	-93.3% [95%信頼区間：-94.2%，-92.5%]
リバーロキサバン	129	-94.2% [95%信頼区間：-95.1%，-93.0%]
エドキサバン	28	-71.3% [95%信頼区間：-82.3%，-65.2%]

注1：抗第Xa因子活性が950ng/mL超の場合は950ng/mL（定量上限値）に置換し、4ng/mL未満の場合は4ng/mL（定量下限値）に置換した。投与中最低値が欠測の場合は変化率が0で補完した。

注2：中央値の95%信頼区間は、ノンパラメトリック法によって算出した。

止血効果（アンデキサネット アルファ投与終了12時間後の評価）

有効な止血（全体）		79.6% (258/324 ^a 例) [95%信頼区間：74.8%，83.9%]
第Xa因子阻害剤	アピキサバン	79.3% (134/169例) [95%信頼区間：72.4%，85.1%]
	リバーロキサバン	80.3% (102/127例) [95%信頼区間：72.3%，86.8%]
	エドキサバン	78.6% (22/28例) [95%信頼区間：59.0%，91.7%]
本剤の用量	A法	81.1% (214/264例) [95%信頼区間：75.8%，85.6%]
	B法	73.3% (44/60例) [95%信頼区間：60.3%，83.9%]

注：95%信頼区間は、正確（exact）法によって算出した。

a 管理上の理由で評価が不能と判定された患者7例は、当該解析から除外された。

副作用の発現頻度は、11.9%（57/477例）であった。主な副作用は、虚血性脳卒中1.5%（7/477例）、頭痛1.0%（5/477例）、脳血管発作、心筋梗塞、肺塞栓症、発熱各0.8%（4/477例）、脳梗

塞、塞栓性脳卒中、心房血栓症、深部静脈血栓症、悪心各0.6%（3/477例）であった。

日本人患者（17例、有効性解析対象14例）では、抗第Xa因子活性の中和効果は、有効性解析対象のアピキサバン投与例 -95.4%（5例）、リバーロキサバン投与例 -96.1%（5例）、エドキサバン投与例 -82.2%（4例）であった。止血効果は、12例（85.7%）で有効な止血が得られた。副作用は、11.8%（2/17例）に認められ、肝機能異常2例、脳梗塞、低ナトリウム血症各1例であった³⁾。

18. 薬効薬理

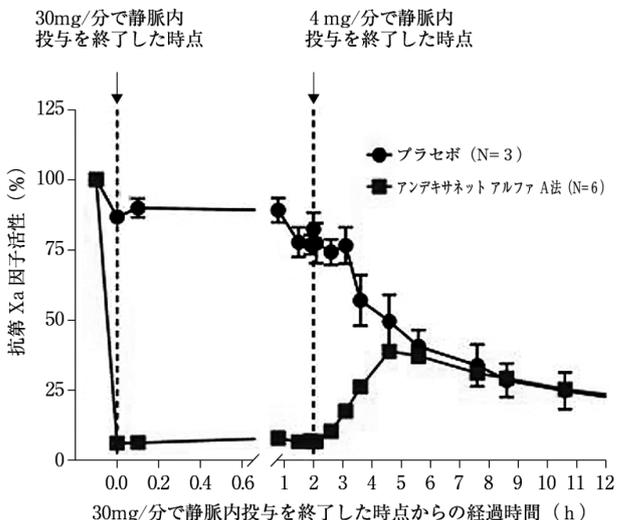
18.1 作用機序

アンデキサネット アルファはヒト第Xa因子の遺伝子組換え改変デオコタンパク質であり、活性部位のセリンをアラニンに置換しているため血液凝固因子としての酵素活性がない。アンデキサネット アルファは高い親和性で直接作用型第Xa因子阻害剤であるアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンへ結合し、抗凝固活性を中和する⁴⁾。

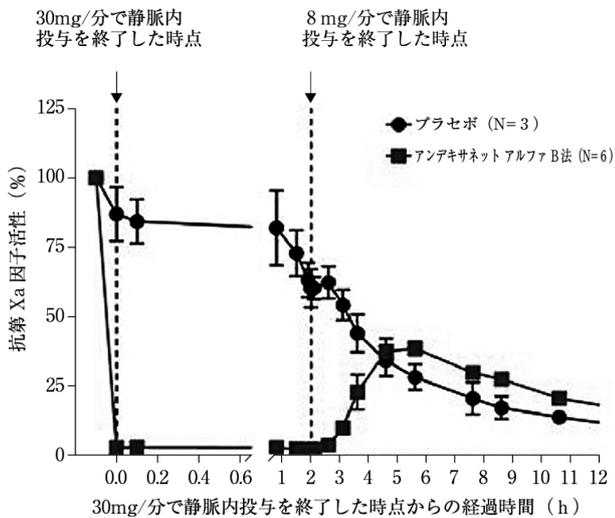
18.2 直接作用型第Xa因子阻害剤に対する中和効果

18.2.1 アンデキサネット アルファの投与によるアピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバンに対する中和効果について、各種動物モデルを用いて検討した。アピキサバンにより抗凝固状態にあり、かつ外傷性凝固障害下にあるブタ多発性外傷モデルにおいて、アンデキサネット アルファの静脈内注射によりアピキサバンによる抗第Xa因子活性は低下し、創傷後の総出血量は減少した⁵⁾。リバーロキサバンにより抗凝固状態にあるウサギに対し、アンデキサネット アルファを肝臓創傷後に治療的に投与した結果、リバーロキサバンの抗凝固作用を用量依存的に中和し、出血量、抗第Xa因子活性は非抗凝固状態のウサギと同等のレベルにまで減少した⁶⁾。エドキサバンの投与により抗凝固状態にあるウサギに対し、アンデキサネット アルファを肝臓創傷前に予防的に投与した結果、エドキサバンによる抗第Xa因子活性は低下し、出血量は減少した⁷⁾。

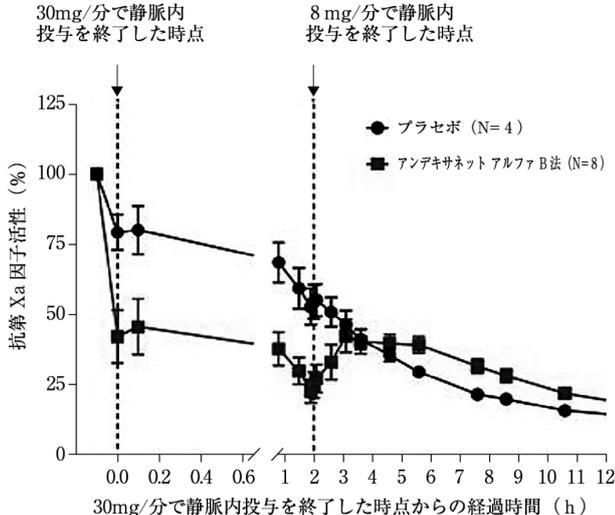
18.2.2 アピキサバンの血漿中濃度が定常状態に到達した（アピキサバンとして5mgを1日2回投与）日本人健康成人9例に、アピキサバンの最終投与3時間後にアンデキサネット アルファ（又はプラセボ）をA法で投与したときの抗第Xa因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移を以下に示す（各推移の0時間は30mg/分の速度で静脈内投与を終了した時点で該当）²⁾。



18.2.3 リバーロキサバンの血漿中濃度が定常状態に到達した(リバーロキサバンとして15mgを1日2回投与)日本人健康成人9例に、リバーロキサバンの最終投与4時間後にアンデキサネット アルファ(又はプラセボ)をB法で投与したときの抗第Xa因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移を以下に示す(各推移の0時間は30mg/分の速度で静脈内投与を終了した時点に該当)。



18.2.4 エドキサバンの血漿中濃度が定常状態に到達した(エドキサバンとして60mgを1日1回投与)日本人健康成人12例に、エドキサバンの最終投与3時間後にアンデキサネット アルファ(又はプラセボ)をB法で投与したときの抗第Xa因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移を以下に示す(各推移の0時間は30mg/分の速度で静脈内投与を終了した時点に該当)²⁾。



18.3 その他

アンデキサネット アルファは、組織因子経路インヒビター(Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI)への結合を介したTFPIの阻害作用も有し⁴⁾、組織因子(TF)誘導性トロンビン産生を亢進する可能性がある。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称： アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)

Andexanet Alfa (Genetical Recombination)

本質：アンデキサネット アルファは、遺伝子組換えヒト活性型血液凝固第X因子(FXa)類縁体であり、L鎖は、FXaのL鎖の1~5番目及び40~139番目のアミノ酸に相

当し、H鎖の185番目のアミノ酸残基はAlaに置換されている。アンデキサネット アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンデキサネット アルファは105個のアミノ酸残基からなるL鎖及び254個のアミノ酸残基からなるH鎖で構成される糖タンパク質(分子量：約41,000)である。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内資料：19-514試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.13)
- 2) 社内資料：16-508試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.11, 2.7.6.12)
- 3) 社内資料：14-505試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.3.2.3.3.1.1, 2.7.6.10)
- 4) 社内資料：*in vitro*試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 5) 社内資料：ブタ治療的モデルーアピキサバンに対する作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 6) 社内資料：ウサギ治療的モデルーリバーロキサバンに対する作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 7) 社内資料：ウサギ予防的モデルーエドキサバンに対する作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アレクシオンファーマ合同会社

〒108-0023

東京都港区芝浦三丁目1番1号

田町ステーションタワーN

26.2 販売

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

1.8 添付文書（案）

2 効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する注意（案）、及びその設定根拠

2.1 効能又は効果（案）

直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

2.2 効能又は効果に関連する注意（案）

1. 本剤は直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間、患者背景（直接作用型第 Xa 因子阻害剤の薬物動態に影響する可能性がある腎機能等）等から、直接作用型第 Xa 因子阻害剤による抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。
2. 本剤はアピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。

2.3 効能又は効果（案）の設定根拠

本申請での andexanet の効能又は効果（案）は、日本人及び白人健康被験者を対象とした第 2 相試験（16-508 試験）、及びヒト血液凝固第 Xa 因子（以下、FXa）阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした国際共同第 3b/4 試験（14-505 試験／ANNEXA-4）で、本剤が FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）の抗凝固作用に対して速やかかつ良好な中和作用を有することが確認されたことを踏まえて、設定した。

16-508 試験は、日本人及び白人健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。当該試験の結果、FXa 阻害剤 3 剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）に対して、andexanet による抗 FXa 活性の低下、非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下、トロンビン産生能の回復が認められ、andexanet が FXa 阻害剤の抗凝固作用を速やかに中和することが示された。また、日本人被験者で認められた FXa 阻害剤の抗凝固作用に対する andexanet の中和効果は白人被験者と同様であった。全体として、抗凝固作用は andexanet のボラス投与後に速やかに低下し、点滴静注の間そのレベルを持続又はさらに低下した。Andexanet 点滴静注終了 2～4 時間後には抗 FXa 活性及び非結合型 FXa 阻害剤濃度はプラセボ群と同レベルに戻った。トロンビン産生能は andexanet ボラス投与終了時に速やかに基準範囲下限値以上まで上昇し、その効果は点滴静注の間も持続した（【モジュール 2.7.3、3.2 項】）。

14-505 試験は、FXa 阻害剤による治療中に急性大出血を発現した患者（日本人を含む）を対象としたオープンラベル試験であり、andexanet の中和効果及び止血効果を評価した。2020 年 6 月 30 日でデータをカットオフして解析した結果、andexanet の投与後に速やかな抗 FXa 活性の低下が認められ、非結合型 FXa 阻害剤濃度の低下、トロンビン産生能の回復も認められた。主要評価項目の 1 つである抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率の中央値[95%信頼区間（以下、CI）] はアピキサバン投与被験者 172 例で-93.3% (-94.2%、-92.5%)、リバーロキサバン投与被験者 130 例で-94.1% (-95.1%、-93.0%)、エドキサバン投与被験者 28 例で-71.3% (-82.3%、-65.2%) であった。日本人集団でも全体集団と一貫した結果が得られた。また、もう 1 つの主要評価項目である止血効果の評価では、有効な止血効果（独立エンドポイント判定委員会によって「Excellent」

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

又は「Good」と判定）が得られた被験者の割合（正確な95%CI）は、アピキサバン投与被験者で79.3%（72.4%、85.1%）、リバーロキサバン投与被験者で80.3%（72.3%、86.8%）、エドキサバン投与被験者で78.6%（59.0%、91.7%）であった。日本人集団でも有効な止血効果が85.7%（57.2%、98.2%）に認められた。

以上、健康被験者及び急性大出血を発現した患者を対象とした臨床試験の結果から、andexanet（高用量、低用量）は、FXa阻害剤3剤（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）の抗凝固作用に対して、良好な中和効果を有することが示された。当該結果を踏まえ、本申請でのandexanetの効能又は効果（案）を「直接作用型第Xa因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」と設定した。

2.4 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

本剤の効果は、体内にFXa阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）が存在し、抗凝固作用を発揮している場合にのみ期待できる。そのため、本剤投与に際し、FXa阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間及びFXa阻害剤の薬物動態に影響する可能性がある患者背景を考慮し、FXa阻害剤による抗凝固作用が発現している患者を対象とする必要があるため注意喚起として設定した。

3 用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）、及びその設定根拠

3.1 用法及び用量（案）

通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。

A 法：400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。

B 法：800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。

3.2 用法及び用量に関連する注意（案）

1. 本剤は、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおり投与すること。

直接作用型第Xa因子阻害剤の種類	直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与時の1回投与量	直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与からの経過時間	
		8時間未満 又は不明	8時間以上
アピキサバン	2.5mg、5mg	A法	A法
	10mg、不明	B法	
リバーロキサバン	10mg、15mg、不明	B法	
エドキサバン	15mg、30mg、60mg、不明	B法	

2. 再出血又は出血継続に対する本剤の追加投与の有効性及び安全性は確立していないため、他の止血処置を検討すること。

3.3 用法及び用量（案）、並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

本申請での andexanet の用法及び用量は、16-508 試験及び 14-505 試験の試験結果に基づくとともに、国内の FXa 阻害剤の承認用法及び用量を考慮して設定した。

国内で申請する用法及び用量に関する臨床情報の解析を以下に示す。

3.3.1 16-508 試験（パート 1 及びパート 2）

16-508 試験での andexanet の用法及び用量を【モジュール 2.7.3、1.3.1.3 項】に示す。16-508 試験では、FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン）の通常用量（【モジュール 2.7.3、1.2 項】）の血中濃度が C_{max} となる付近又は FXa 阻害剤の最終投与から 8 時間経過した時点での andexanet の中和効果を確認した。

パート 1 のコホート 1～5 では、各 FXa 阻害剤の汎用されている「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に対する通常用量に対する andexanet の中和効果を確認した。なお、エドキサバンでの検討では、12-502 試験で検討された andexanet 投与時期（エドキサバンの最終投与 3 時間後）に治験薬を投与する群（コホート 3）及び国内の添付文書に基づき C_{max} 付近であるエドキサバンの最終投与 90 分後に治験薬を投与する群（コホート 4）の 2 コホートを設定した。また、各 FXa 阻害剤には減量時の用量が設定されているが、この用量

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

に対する **andexanet** の中和効果は各 FXa 阻害剤の通常用量に対する **andexanet** の中和効果を確認することで網羅できると考えた。

パート 2 のコホート 6 及び 7 は、アピキサバンの「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の初期用量である 10 mg 1 日 2 回及びエドキサバンの「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の 30 mg 1 日 1 回に対する **andexanet** の中和効果を確認するために設定した。コホート 8～10 は、各 FXa 阻害剤の最終投与からの経過時間が 8 時間以上の場合の **andexanet** の低用量の妥当性を確認するために設定した。

以下に、16-508 試験の結果を要約する（詳細は【[モジュール 2.7.3](#)、2 項及び 3 項】を参照）。

3.3.1.1 アピキサバン

16-508 試験のパート 1 のコホート 1 の結果から、日本人被験者にアピキサバン 5 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 3 時間後に **andexanet** の低用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、非結合型アピキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められ、その結果は白人被験者（コホート 5）と同様であった。

16-508 試験のパート 2 のコホート 6 及び 8 の結果から、日本人被験者にコホート 6 ではアピキサバン 10 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 3 時間後に **andexanet** の高用量を投与したとき、コホート 8 ではアピキサバン 10 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 8 時間後に **andexanet** の低用量を投与したとき、いずれも、抗 FXa 活性の低下、非結合型アピキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

したがって、アピキサバン投与患者に対し、国内で申請する **andexanet** の用法及び用量は妥当であることが示された。

3.3.1.2 リバーロキサバン

16-508 試験のパート 1 のコホート 2 の結果から、日本人被験者にリバーロキサバン 15 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 4 時間後に **andexanet** の高用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、非結合型リバーロキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

16-508 試験のパート 2 のコホート 9 の結果から、日本人被験者にリバーロキサバン 15 mg 1 日 2 回を 5.5 日間投与し、その最終投与 8 時間後に **andexanet** の低用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、非結合型リバーロキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

したがって、リバーロキサバン投与患者に対し、国内で申請する **andexanet** の用法及び用量は妥当であることが示された。

3.3.1.3 エドキサバン

16-508 試験のパート 1 のコホート 3 及び 4 の結果から、日本人被験者にエドキサバン 60 mg 1 日 1 回を 6 日間投与し、その最終投与 3 時間又は 90 分後に **andexanet** の高用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、非結合型エドキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

16-508 試験のパート 2 のコホート 7 で、日本人被験者にエドキサバン 30 mg 1 日 1 回を 6 日間投与し、その最終投与 90 分後に **andexanet** の低用量を投与したとき、点滴静注終了時（EOI）で

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

の andexanet 群の抗 FXa 活性はプラセボ群より低下したものの、主要評価項目である抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの平均変化率（低下）の andexanet 群とプラセボ群の差は有意でなかった（ $p = 0.2667$ ）。しかし、andexanet 群の抗 FXa 活性のベースラインからボーラス投与終了時（EOB）最低値までの平均変化率（低下）（副次評価項目）並びに andexanet 群の非結合型エドキサバン濃度のベースラインから EOI 最低値及び EOB 最低値までの平均変化率（低下）はプラセボ群より大きかった（ $p = 0.0412$ 並びに各々 $p = 0.0085$ ）。さらに、andexanet 群の ETP の EOI 最高値は、すべての被験者で基準値範囲下限値を上回り、また、andexanet 群の ETP の推移は、andexanet 投与開始後 24 時間にわたり一貫して基準値範囲下限値を上回った。上述の理由及び患者に投与する用量を必要以上に高くすべきでないという観点から、主要評価項目を達成しなかったものの、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制のためにエドキサバン 30 mg 1 日 1 回が投与される患者には andexanet の低用量を選択することが妥当と考えた。

16-508 試験のパート 2 のコホート 10 では、日本人被験者にエドキサバン 60 mg 1 日 1 回を 6 日間投与し、その最終投与 8 時間後に andexanet の低用量を投与したとき、抗 FXa 活性の低下、非結合型エドキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。

したがって、エドキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量は妥当であることが示された。

3.3.2 14-505 試験

14-505 試験での andexanet の用法及び用量を【モジュール 2.7.3、1.3.1.3 項、1.3.2.3 項】に示す（14-505 試験の用法及び用量の設定根拠は【モジュール 2.7.2、3.7.1 項】を参照）。14-505 試験に参加するにあたっては、20 年 月の 相談及び 16-508 試験のパート 1 の予備解析結果を踏まえ、日本人患者に対する andexanet の用法及び用量を設定した。国内の実施医療機関での andexanet の用法及び用量を【モジュール 2.7.3、1.3.1.3 項、1.3.2.3 項】に示す。

以下に、14-505 試験の結果を要約する（詳細は【モジュール 2.7.3、2 項及び 3 項】参照）。

3.3.2.1 アピキサバン

アピキサバン投与被験者で、andexanet 投与による抗 FXa 活性の低下、非結合型アピキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 79.3%（134/169 例）（72.4%、85.1%）であった。また、当該良好な有効性は日本人集団でも認められた。したがって、アピキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量の妥当性が確認された。

3.3.2.2 リバーロキサバン

リバーロキサバン投与被験者で、andexanet 投与による抗 FXa 活性の低下、非結合型リバーロキサバン濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 80.3%（102/127 例）（72.3%、86.8%）であった。また、当該良好な有効性は日本人集団でも認められた。したがって、リバーロキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量の妥当性が確認された。

3.3.2.3 エドキサバン

エドキサバン投与被験者で、andexanet 投与による抗 FXa 活性の低下、非結合型エドキサバン

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

濃度の低下及びトロンビン産生能の基準範囲への回復が認められた。有効な止血効果（「Excellent」又は「Good」）が得られた被験者の割合（正確な 95%CI）は 78.6%（22/28 例）（59.0%、91.7%）であった。また、当該良好な有効性は日本人集団でも認められた。したがって、エドキサバン投与患者に対し、国内で申請する andexanet の用法及び用量の妥当性が確認された。

以上、16-508 試験及び 14-505 試験の試験結果、各 FXa 阻害剤の抗 FXa 活性に対し、andexanet は設定された用法及び用量で日本人集団を含め良好な有効性を示した。また、安全性も大きな問題はなく、日本人特有の懸念も認められなかった（【モジュール 2.7.4、7 項】）。これらのことから、国内で申請する andexanet の用法及び用量は適切であると考えられる。

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

1 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤は、医学的に適切と判断される標準的対症療法の実施とともに使用すること。</p> <p>8.2 止血後は、血栓塞栓症のリスクを低減するため、患者の状態を十分に観察し、抗凝固療法の再開の有益性と再出血のリスクを評価した上で、できる限り速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。[11.1.1 参照]</p>	<p>8.1 類薬添付文書を参考に設定した。</p> <p>8.2 本剤投与後は患者の基礎疾患による血栓性事象のリスクにさらすことになるため、抗凝固療法を再開する注意喚起として、CCDSに基づき設定した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 血栓塞栓症のリスクの高い患者 以下のような患者等では血栓塞栓症の危険性が增大するおそれがあるため、本剤投与の可否は治療上の有益性と危険性を考慮して判断すること。これらの患者は臨床試験において除外されている。[11.1.1 参照]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血性イベントの発現前7日以内に乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤、全血製剤、新鮮凍結血漿又は血漿分画製剤の投与を受けた患者 ・ 出血性イベントの発現前2週間以内に血栓塞栓症又は播種性血管内凝固の診断を受けた患者 <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>9.1.1 国際共同第3b/4相臨床試験においてこれらの患者は対象から除外されていること及びCCDSに基づき設定した。</p> <p>9.5 生殖発生毒性試験を実施していないことから設定した。</p> <p>9.6 本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないことから設定した。</p> <p>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</p>

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>11. 副作用</p> <p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 血栓塞栓症</p> <p>虚血性脳卒中（1.5%）、脳血管発作、心筋梗塞、肺塞栓症（各0.8%）、脳梗塞、塞栓性脳卒中、心房血栓症、深部静脈血栓症（各0.6%）、脳虚血、急性心筋梗塞、頸静脈血栓症（各0.4%）、一過性脳虚血発作、腸骨動脈閉塞（各0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[8.2、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 Infusion reaction（0.4%）</p> <p>潮紅、熱感、咳嗽、呼吸困難等の Infusion Reaction があらわれることがある。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="204 875 1002 1043"> <tr> <td></td> <td>1%未満</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>心停止</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>発熱</td> </tr> </table>		1%未満	心臓障害	心停止	一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱	<p>国際共同第 3b/4 相臨床試験結果及び CCDS に基づき設定した。</p>
	1%未満						
心臓障害	心停止						
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱						
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>抗第 Xa 因子活性測定法によっては、本剤投与下では、第 Xa 因子阻害剤がアンデキサネット アルファから解離することにより、高い抗第 Xa 因子活性が検出され、アンデキサネット アルファの中和活性が大幅に過小評価される可能性がある。治療モニタリングは、止血の達成、再出血及び有害事象（血栓塞栓性イベント）等の臨床パラメータに基づき行うこと。</p>	<p>CCDS 及び海外添付文書に基づき記載した。</p>						
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 投与に必要なバイアル数を準備する。本剤は無菌的に調製を行うこと。</p> <p>14.1.2 20 G 以上の注射針を装着した注射筒を用いて、1 バイアルあたり 20 mL の注射用水で溶解し、10 mg/mL の濃度とする。</p> <p>14.1.3 注射針をゴム栓の中央に刺入し、気泡が生じないように注射用水をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する。</p> <p>14.1.4 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて完全に溶解する。バイアルは振とうしないこと。</p> <p>14.1.5 溶解液は無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する</p>	<p>CCDS、海外添付文書、及び他の薬剤での記載に準じて設定した。</p>						

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。</p> <p>14.1.6 20 G以上の注射針を装着した注射筒を用いて、投与量に応じて必要量の溶解液をバイアルから採取する。バイアルから採取した溶解液は希釈せずに使用すること。点滴バッグによる投与を行う場合は、ポリオレフィン製又はポリ塩化ビニル製の点滴バッグを用いることが望ましい。</p> <p>14.1.7 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 輸液ポンプ又はシリンジポンプを用い、蛋白結合性の低い0.2又は0.22 μmのインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を通して投与すること。</p> <p>14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。</p>	
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 第 Xa 因子阻害剤で治療中の患者を対象とした日本人を含む臨床試験において、本剤投与後 30 日目又は 45 日目のアンデキサネット アルファ及び第 Xa 因子に対する抗体測定例における陽性率は、それぞれ 8.0% (25/314 例) 及び 0.3% (1/287 例) であったが、いずれも中和抗体は認められなかった。</p> <p>15.1.2 本剤はヘパリンの抗凝固作用を阻害する可能性がある。手術前の本剤投与により手術中のヘパリン抵抗性を示した症例が海外にて報告されている。</p>	<p>15.1.1 国際共同第 3b/4 相臨床試験結果に基づき記載した。</p> <p>15.1.2 CCDS 及び海外添付文書に基づき記載した。</p>

1.9 一般的名称に係る文書

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

1.9 一般的名称に係る文書

1 国内の一般的名称 (JAN)

令和元年9月3日付薬生薬審発 0903 第5号により通知された。

医薬品一般的名称

(日本名) アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

(英名) Andexanet Alfa (Genetical Recombination)

本質

(日本名)

アンデキサネット アルファは、遺伝子組換えヒト活性型血液凝固第 X 因子 (FXa) 類縁体であり、L 鎖は、FXa の L 鎖の 1～5 番目及び 40～139 番目のアミノ酸に相当し、H 鎖の 185 番目のアミノ酸残基は Ala に置換されている。アンデキサネット アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンデキサネット アルファは 105 個のアミノ酸残基からなる L 鎖及び 254 個のアミノ酸残基からなる H 鎖で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 41,000) である。

(英名)

Andexanet Alfa is a recombinant activated human blood coagulation factor X (FXa) analog whose L-chain corresponds to amino acids at positions 1 – 5 and 40 – 139 of L-chain of FXa, and whose amino acid residue at position 185 of H-chain is substituted by Ala. Andexanet Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Andexanet Alfa is a glycoprotein (molecular weight; ca. 41,000) composed of an L-chain consisting of 105 amino acid residues and an H-chain consisting of 254 amino acid residues.

1.9 一般的名称に係る文書
アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

2 国際一般的名称 (INN)

INN

andexanet alfa

INN 収載誌

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) , WHO Drug Information, Vol. 28, No.3 (2014) List 72 (p.382)

薬生薬審発 0903 第 5 号
令和元年 9 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

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

（参照）

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

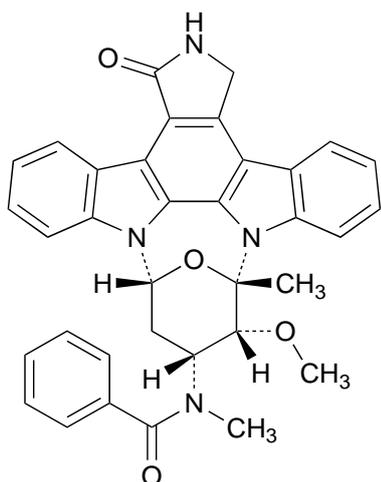
(別表2) INNに記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

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

登録番号 30-5-B6

JAN (日本名) : ミドスタウリン

JAN (英名) : Midostaurin



$C_{35}H_{30}N_4O_4$

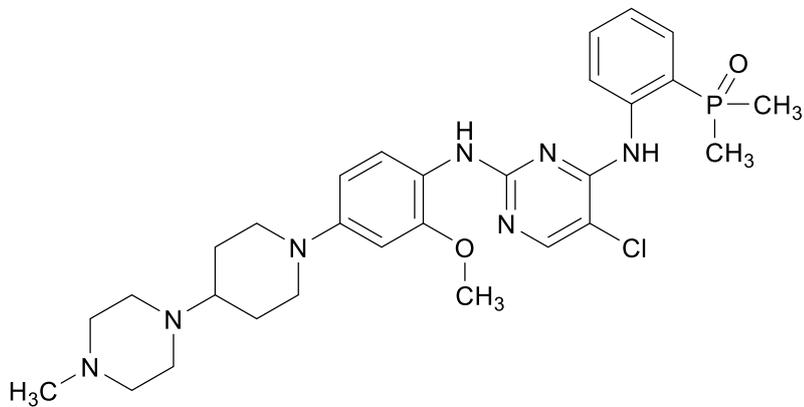
N[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-1-オキソ-9,13-エポキシ-1*H*,9*H*ジインドロ[1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]ピロロ[3,4-*j*][1,7]ベンゾジアゾニン-11-イル]-*N*-メチルベンズアミド

N[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-Hexahydro-10-methoxy-9-methyl-1-oxo-9,13-epoxy-1*H*,9*H*-diindolo[1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]pyrrolo[3,4-*j*][1,7]benzodiazonin-11-yl]-*N*-methylbenzamide

登録番号 30-6-B7

JAN (日本名) : ブリグチニブ

JAN (英名) : Brigatinib



C₂₉H₃₉ClN₇O₂P

{2-[(5-クロロ-2-{2-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル}ジメチル・λ⁵-ホスファノン

{2-[(5-Chloro-2-{2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]phenyl}dimethyl·λ⁵-phosphanone

登録番号 30-6-B8

JAN (日本名) : アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Andexanet Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

ANSFLFWNKY KDG DQ CETSP CQNQGKCKDG LGEYTCTCLE GFEGKNCELF
TRKLCSLDNG DCDQFCHEEQ NSVVCSCARG YTLADNGKAC IPTGPYPCGK
QTLER

H鎖

IVGGQECKDG ECPWQALLIN EENEGFCGGT ILSEFYILTA AHCLYQAKRF
KVRVGDRNTE QEEGGEAVHE VEVVIKHNRF TKETYDFDIA VLRLKTPITF
RMNVAPACLP ERDWAESTLM TQKTGIVSGF GRTHEKGRQS TRMKMLEVPY
VDRNSCKLSS SFIITQNMFC AGYDTKQEDA CQGDAGGPHV TRFKDTYFVT
GIVSWGEGCA RKGKYGIYTK VTAFLKWIDR SMKTRGLPKA KSHAPEVITS
SPLK

L鎖 D29 : 部分的β-ヒドロキシ化 ; L鎖 S72, H鎖 T249 : 糖鎖結合 ;

L鎖 R105 : 部分的 R 又は RK 付加 ; H鎖 K254 : 部分的プロセッシング

L鎖 C98 – H鎖 C108 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

L鎖 S72

Glc

H鎖 T249

NeuAc₀₋₂ { Gal-GalNAc

C₁₇₅₀H₂₇₀₇N₄₈₉O₅₄₀S₂₇ (タンパク質部分, 2本鎖)

H鎖 : C₁₂₆₀H₁₉₇₁N₃₅₁O₃₇₅S₁₄

L鎖 : C₄₉₀H₇₃₈N₁₃₈O₁₆₅S₁₃

アンデキサネット アルファは、遺伝子組換えヒト活性型血液凝固第 X 因子 (FXa) 類縁体であり、L 鎖は、FXa の L 鎖の 1~5 番目及び 40~139 番目のアミノ酸に相当し、H 鎖の 185 番目のアミノ酸残基は Ala に置換されている。アンデキサネット アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンデキサネット アルファは 105 個のアミノ酸残基からなる L 鎖及び 254 個のアミノ酸残基からなる H 鎖で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 41,000) である。

Andexanet Alfa is a recombinant activated human blood coagulation factor X (FXa) analog whose L-chain corresponds to amino acids at positions 1 – 5 and 40 – 139 of L-chain of FXa, and whose amino acid residue at position 185 of H-chain is substituted by Ala. Andexanet Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Andexanet Alfa is a glycoprotein (molecular weight; ca. 41,000) composed of an L-chain consisting of 105 amino acid residues and an H-chain consisting of 254 amino acid residues.

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

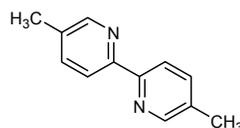
5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridinyl

abamétapir

5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridinyle

abametapir

5,5'-dimetil-2,2'-bipiridinilo

C₁₂H₁₂N₂**acidum bempedoicum**

bempedoic acid

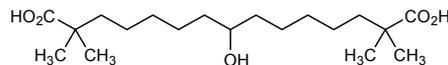
8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid

acide bempédoïque

acide 8-hydroxy-2,2,14,14-tétraméthylpentadécanedioïque

ácido bempedoico

ácido 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodióico

C₁₉H₃₆O₅**aclerastidum**

aclerastide

[3-(L-2-aminohexanoic acid)]angiotensin II-(1-7)-peptide

acléraside

[3-(acide L-2-aminohexanoïque)]angiotensine II-(1-7)-peptide

aclerastida

[3-(ácido L-2-aminohexanoico)]angiotensina II-(1-7)-péptido

C₄₂H₆₄N₁₂O₁₁

H-Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro-OH

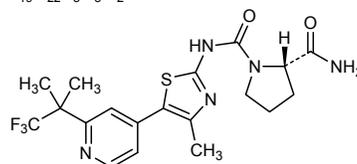
7

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 gamma 1 (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
	<p>Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada</p> <p>QVQLVESGGG VVQPGRSRLR SCAASGFAPF SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV 50 IWFDGTTKYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTRAEED TAVYYCARDR 100 GIGARRGPYY MDVWKGKGTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150 CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLV SVVTVPSSSL 200 GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTPCPPEAPE LGGFSPVFLF 250 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE 300 EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTIISKARGQP 350 REFQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT 400 TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSLSL 450 SPG 453</p> <p>Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera</p> <p>DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRASQSI SYLNWYQQKPKAPKLLIYA 50 ASSLQSGVPS RFGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG 100 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEK 214</p> <p>Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro</p> <p>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"</p> <p>N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84.4: 304, 304"</p>
alpelisibum	
alpelisib	(2S)-N 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	(2S)-N 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	(2S)-N 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

C₁₉H₂₂F₃N₅O₂S**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) (glicofoma alfa)

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
ANSFLFWNKY KGDQCETSP CQNQGKCKDG LGEYTCTCLE GFEGKNCELF 50
TRKLCSLDNG DCDQFCHEEQ NSVVCSCARG YTLADNGKAC IPTGYPCCGK 100
QTLER 105
```

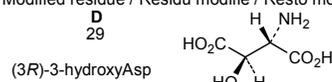
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
IVGGQECKDG ECPWQALLIN ENEGFCGGT ILSEFYILTA AHCLYQAKRF 50'
KVRVGDRNTE QEEGGEAVHE VEVVIKHNRF TKETYDFDIA VLRLKTPITF 100'
RMNVAPACLP ERDWAESTLM TQKTGIVSGF GRTHEKGRQS TRLKMLEVPY 150'
VDRNSCKLSS SFIITQNMFC AGYDTKQEDA CQGDAGGPHV TRFKDTYFVT 200'
GIVSWGEGCA RKGKYGIIYTK 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



Glycosylation sites (* confirmed) / Sites de glycosylation (* confirmé) / Posiciones de glicosilación (* confirmada)

Ser-56 Ser-72 Ser-76 Thr-82 *Thr-249'

apabetalonum
apabetalone

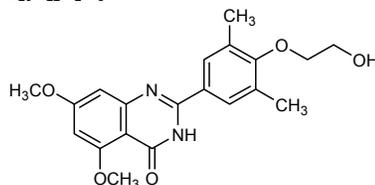
2-[4-(2-hydroxyethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-5,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one

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

C₂₀H₂₂N₂O₅

apatorsenum
apatorsen

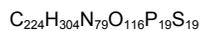
all-P-ambo-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguanlyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidyl-(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-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidyl-(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

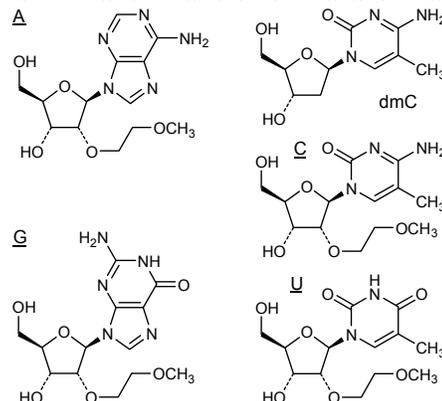
apatorsén

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-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-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 / Nucléosides modifiés / Nucleosidos modificados



astodrim^{erum}
astodrim^{er}

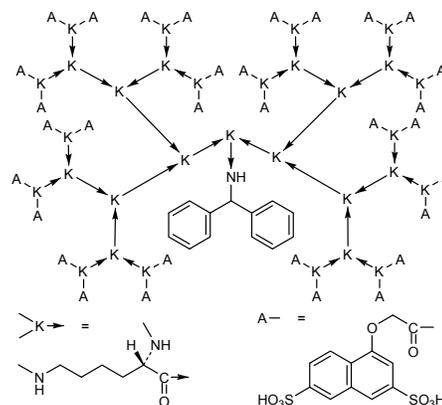
N²,N⁶-bis{N²,N⁶-bis[N²,N⁶-bis(N²,N⁶-bis(N²,N⁶-bis[(3,6-disulfonaphthalen-1-yloxy)acetyl]-L-lysyl)-L-lysyl]-L-lysyl)-N¹-(diphenylmethyl)-L-lysineamide

astodrim^{ère}

N²,N⁶-bis{N²,N⁶-bis[N²,N⁶-bis(N²,N⁶-bis(N²,N⁶-bis[(3,6-disulfonaphthalén-1-yloxy)acétyl]-L-lysyl)-L-lysyl]-L-lysyl)-N¹-(diphénylméthyl)-L-lysineamide

astodrim^{ero}

N²,N⁶-bis{N²,N⁶-bis[N²,N⁶-bis(N²,N⁶-bis(N²,N⁶-bis[(3,6-disulfonafthalen-1-iioxi)acetil]-L-lisil)-L-lisil]-L-lisil)-L-lisil)-N¹-(difenilmetil)-L-lisineamida



batefenterolum

batefenterol

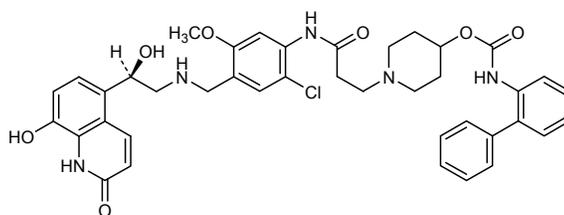
1-(3-[[2-chloro-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl]-5-methoxyphenyl]amino)-3-oxopropyl)piperidin-4-yl (1,1-biphenyl-2-yl)carbamate

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)etil)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
 ITYEGRNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASPP 100
 QYYEGSIYRL WFAHWGQGTI VTVSSASTKG PSVFFLAPSS KSTSGGTAAL 150
 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST 200
 LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL 250
 FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR 300
 EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNKGKEYCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ 350
 PREPQVYTLF PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 400
 TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSL 450
 LSPGK 455

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

AIQLTQSPSS LSASVGDRTV ITCRADESVR TLMHWYQQKPK GKAPKLLIYL 50
 VNSSEIGVPD RFGSGSGTD FRLTISSLQP EDFATYYCQQ TWSDFWTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY PREAKVQWQV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 152-208 269-329 375-433
 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 antibody;
 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 SYMHWRQA PGQGLEWMGE 50
ISFPGGRITNY NEKFKSRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARER 100
PLYASDLWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FFAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQYTT 200
CNVDHKPSNT KVDKTVRKC CVECFFCPAP PVAGPSVFLF PFKPKDTLMI 250
SRTPVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRV 300
SVLTVVHQDW LNKKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKTKGQP REFQVYTFPP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGfy PSDIAVEWES NGQPENNYKT TTPMLDSDGS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSL SPGK 444

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRASQGIS SALAWYQQKPKAPKLLIYS 50
ASRYTGVPS RFGSGSGTD FTFITISLQP EDIATYYCQQ RYSLWRTFGQ 100
GTRLEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQNKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYKHKV 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 ({{(1S)-1-[(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)methyl]-2-hydroxyethoxy)methyl}phosphonate

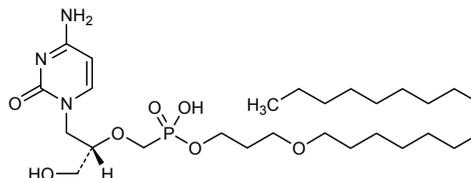
brincidofovir

{{(1S)-1-[(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)methyl]-2-hydroxyethoxy)methyl}hidrógenofosfonato de 3-(hexadéciloxi)propyle

brincidofovir

{{(1S)-1-[(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)metil]-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

C₃₄₀H₅₆₅N₉₉O₉₄S₄

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

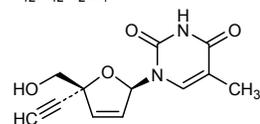
1-[(2*R*,5*R*)-5-ethynyl-5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

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

C₁₂H₁₂N₂O₄**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 variante 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 / Ssecuencia

```

GNEAAPAGAS VCYSSPPSVG SVQELAQRAA VVIEGKVHPQ RRQQGALDRK 50
AAAAAGEAGA WGGDREPPAA GPRALGPPAE EPLLAANGTV PSWFTAPVPS 100
AGEFGEAEPY LVKVHQVWAV KAGGLKDSL LTVRLGTWGH PAFPCGRK 150
EDSRYIFFME PDANSTRAP AAFRASFPPL ETGRNLKKEV SRVLCRCAL 200
PPQLKEMKSQ ESAAGSKLVL RCETSSEYSS LRFKWFKNEN ELNRKNKPN 250
IKIQKPKGKS ELRINKASLA DSGEYMCKVI SKLGNDSASA 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

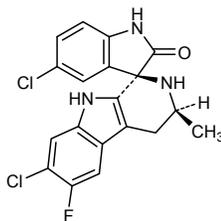
(1'R,3'S)-5,7'-dichloro-6'-fluoro-3'-methyl-2',3',4',9'-
tetrahydrospiro[indole-3,1'-pyrido[3,4-*b*]indol]-2(1*H*)-one

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

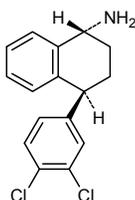
(1'R,3'S)-5,7'-dicloro-6'-fluoro-3'-metil-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[indol-
3,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2(1*H*)-ona

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-NL*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	<p>immunoglobuline Fab' G1-kappa pégylé, anti-[<i>Homo sapiens</i> 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 (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-74*01 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.12] (1-118) -<i>Homo sapiens</i> 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 (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-NL1*01 (83.20%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -<i>Homo sapiens</i> 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).</p>
dapirolizumab pegol	<p>immunoglobulina Fab' G1-kappa pegilada, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD40LG (ligando CD40, CD40L, miembro 5 de la superfamilia 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 (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-74*01 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.12] (1-118) -<i>Homo sapiens</i> 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 (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-NL1*01 (83.20%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -<i>Homo sapiens</i> 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)</p> <p>Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFSST NYHVHWVRQA PGKGLEWMGV 50 IWGDGDTSYN SVLKSRTIS RDTSKNTVYL QMNSLRAEDT AVYYCARQLT 100 HYVLAAWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150 FPEPVTVSWN SGALTSVHT FFAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSSLGTQTYI 200 CNVNHKPSNT KVDKKEPKS CPKHTCAA 229</p> <p>Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIQMTQSPSS LSASVDRVT ITCRASEDLV YNLAWYQRKP GKAPKLLIYD 50 TYRLADGVPS RFGSGSGTD YTLTISSLQP EDFASYCQQ YKFFFTFGQ 100 GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEK 214</p> <p>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'</p> <p>N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación None</p> <p>Pegylation site / Site de pégylation / Posición de pegilación C 227</p>
dasotralinum	
dasotraline	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine
dasotraline	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3,4-dichlorofényl)-1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-amine
dasotralina	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina

C₁₆H₁₅Cl₂N**decernotinibum**

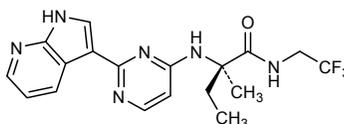
decernotinib

(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

décernotinib

(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

decernotinib

(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

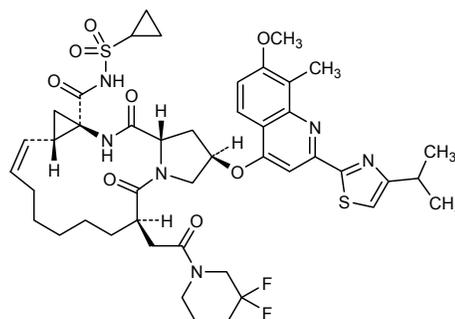
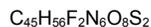
(2*R*,6*R*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cyclopropanesulfonyl)-6-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-2-((7-methoxy-8-methyl-2-[4-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl)oxy)-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxamide

deldéprévir

(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

deldeprevir

(2*R*,6*R*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(ciclopropanosulfonyl)-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 LVQPGGSLRL SCAASGFTLS GDWIHWVRQA PGKGLEWVGE 50
 ISAAGGYTDY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARES 100
 RVSFEAAMDY WQGTLVTVS SASTKGPSVF FLAPSSKSTS GGTALGCLV 150
 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFFAVLQS SGLYSLSSVV TVFSSSLGTQ 200
 TYICNVNHKP SNTKVDKVE PKSCDKHTC PPCPAPELLG GPSVFLFFPK 250
 PKDTLMISRT FEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPPP 400
 VLDSGDGFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNNY TQKSLSLSPG 450
 K 451

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRASQNTA TDVAWYQQKPK GKAPKLLIYS 50
 ASFLYSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLPQ EDFATYYCQQ SEPEPYTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY BREAKVQWKV 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

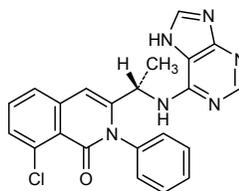
8-chloro-2-phenyl-3-[(1S)-1-(7H-purin-6-ylamino)ethyl]isoquinolin-1(2H)-one

duvélisib

8-chloro-2-phényl-3-[(1S)-1-(7H-purin-6-ylamino)éthyl]isoquinoléin-1(2H)-one

duvelisib

8-cloro-2-fenil-3-[(1S)-1-(7H-purin-6-ilamino)etil]isoquinolein-1(2H)-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 VFENTERTTE FWKQVVDGQ 50
 CESNPCIINGG SCKDDIINSVE CWCPFFEGEK NCELDWTCNT KNGRCEQFC 100
 NSADNKVCS CTEGYRLAEN QKSCPEAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAETVF 150
 PDVDYVNSTE AETILDNIHQ STQSFNDPTR VVGEDAKPG QFFWQVVLNG 200
 KVDAFCGSI VNEKIVITAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRV 250
 IRIIPHHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL 300
 KFGSGYVSW GRVFKHGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNMFC 350
 AGFHEGGRDS CQGDGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGECA MKGYGIYTK 400
 VSRVNWIKE KTKLTKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 450
 TEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV 500
 LVLHQDWLN GVEYKQVSN KALPAIEKT ISKAKQPRE FQVITLPPSR 550
 DELTKNOVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENYKTFP PVLDSGSPF 600
 LYSKLVDSK RWQQGNVFC SVMHEALHNN YTKSLSLSP G 641

Immunoglobulin Fc fragment / Fragment Fc de l'immunoglobuline / Fragmento Fc de la inmunoglobulina
 DKHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPPKKDT LMISRTPEVT CUVVDVSHED 50'
 PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK 100'
 CKVSNKALPA PIEKTIKAK QGPREFPVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK 150'
 GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTFPVLDL DGSFPLYSKL TVDKSRWQQG 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)

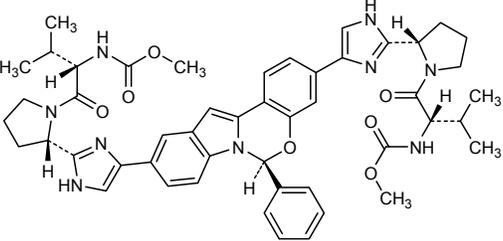
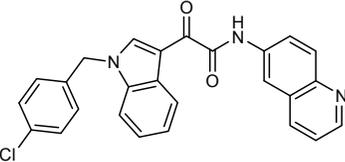
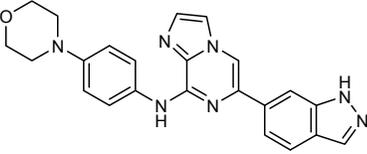
Ser-53* Ser-61* Asn-77' Asn-157 Thr-159* Asn-167 Thr-169* Asn-492
 * partially modified / modifiés en partie / parcialmente modificados

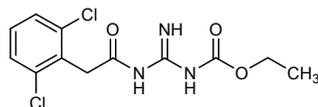
elbasvirum
elbasvir

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

elbasvir	<p><i>N,N'</i>-((6<i>S</i>)-6-<i>fenil-6H</i>-indolo[1,2-<i>c</i>][1,3]benzoxazina-3,10-diil)bis(1<i>H</i>-imidazole-5,2-diil-(2<i>S</i>)-pirrolidina-2,1-diyl((2<i>S</i>)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil))biscarbamato de dimetilo</p> <p>C₄₉H₅₅N₉O₇</p>
	
entasobulinum	
entasobulin	2-{1-[(4-chlorophenyl)methyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl}-2-oxo- <i>N</i> -(quinolin-6-yl)acetamide
entasobuline	2-{1-[(4-chlorophényl)méthyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl}-2-oxo- <i>N</i> -(quinoléin-6-yl)acétamide
entasobulina	2-{1-[(4-clorofenil)metil]-1 <i>H</i> -indol-3-il}-2-oxo- <i>N</i> -(quinolein-6-il)acetamida
	C ₂₆ H ₁₈ ClN ₃ O ₂
	
entospletinibum	
entospletinib	6-(1 <i>H</i> -indazol-6-yl)- <i>N</i> -[4-(morpholin-4-yl)phenyl]imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-8-amine
entosplétinib	6-(1 <i>H</i> -indazol-6-yl)- <i>N</i> -[4-(morpholin-4-yl)phényl]imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-8-amine
entospletinib	6-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)- <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-8-amina
	C ₂₃ H ₂₁ N ₇ O
	
etiguanfacinum	
etiguanfacine	ethyl <i>N</i> -{[2-(2,6-dichlorophenyl)acetyl]carbamidoyl}carbamate
étiguanfacine	<i>N</i> -{[2-(2,6-dichlorophényl)acétyl]carbamidoyl}carbamate d'éthyle
etiguanfacina	<i>N</i> -{[2-(2,6-diclorofenil)acetil]carbamidoiil}carbamato de etilo



ferricum derisomaltosum
ferric derisomaltose

dérisomaltose ferrique

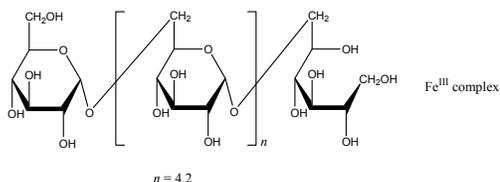
derisomaltosa férrica

(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

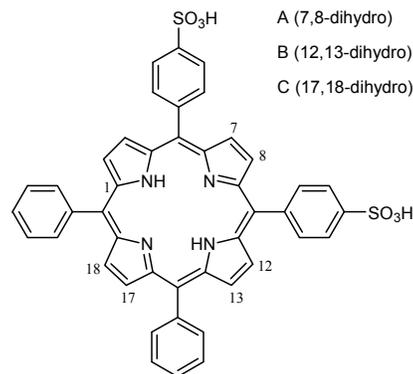
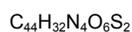
fimaporfine

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%)

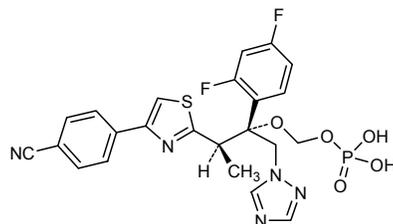
acide 4,4'-(15,20-diphényl-7,8(ou 12,13 ou 17,18)-dihydro-21*H*,23*H*-porphine-5,10-diyl)bisbenzènesulfonique, mélange de trois isomères A, B et C (25%,50%,25%)

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 # fletikumab	immunoglobulin G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> IL20 (interleukin 20, IL-20)], human monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-454) [<i>Homo sapiens</i> 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') [<i>Homo sapiens</i> (V-KAPPA (IGKV1-13*02 (100.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimer (233-233":236-236")-bisdisulfide
flétikumab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> IL20 (interleukine 20, IL-20)], anticorps monoclonal humain; chaîne lourde gamma4 (1-454) [<i>Homo sapiens</i> 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') [<i>Homo sapiens</i> (V-KAPPA (IGKV1-13*02 (100.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimère (233-233":236-236")-bisdisulfure
fletikumab	immunoglobulina G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> IL20 (interleukina 20, IL-20)], anticuerpo monoclonal humano; cadena pesada gamma4 (1-454) [<i>Homo sapiens</i> 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') [<i>Homo sapiens</i> (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 NDIHWRQA PGQRLEWMGW 50 INAGYNTQY SQNFDQDRVI TRDTSASTAY MELISLRSED TAVYCCAREP 100 LWFGESEPHD YFGMDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA 150 ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVP 200 SSLGTTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESEKYV PFCPCPAPF FLLGFSVFLF 250 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSEDEPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKRPE 300 EQFNSTYRVV SVLTWVHLDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTIKAKGQP 350 REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT 400 TTPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL 450 SLGK 454
	Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera AIQLTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQGIS SALAWYQQKPK GKAPKLLIYD 50 ASSLESGVPS RFGSGSGTDT FTLTISLQEP EDFATYYCQQ FNSYFLTFGG 100 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWVK 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSLTIT LSKADYERHK VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEK 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"
fosravuconazolom fosravuconazole	{{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[4-(4-cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-1-[(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)methyl]propoxy)methyl}dihydrogen phosphate
fosravuconazole	dihidrogénophosphate de {{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[4-(4-cyanophényl)-1,3-thiazol-2-yl]-1-(2,4-difluorophényl)-1-[(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]propoxy)méthyle

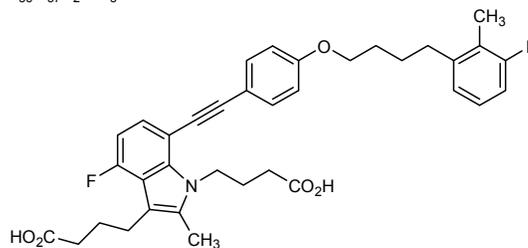
fosravuconazol

dihidrógenofosfato de {(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi}metiloC₂₃H₂₀F₂N₅O₅PSgemilukastum
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

ácide 4,4'-[4-fluoro-7-(2-[4-[4-(3-fluoro-2-méthylphényl)butoxy]phényl)éthynyl]-2-méthyl-1*H*-indole-1,3-diyl]dibutanoïque

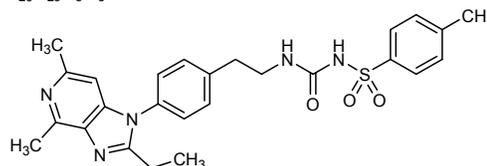
gemilukast

ácido 4,4'-[4-fluoro-7-(2-[4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil)etininl]-2-metil-1*H*-indol-1,3-diil]dibutanoicoC₃₆H₃₇F₂NO₅grapiprantum
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)fenil]etil}-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]ureaC₂₆H₂₉N₅O₃S

grazoprevirum
grazoprevir

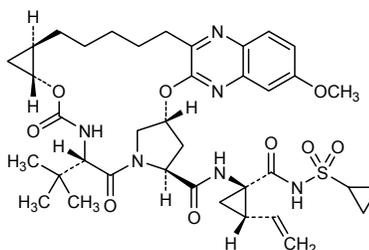
(1*aR*,5*S*,8*S*,10*R*,22*aR*)-5-*tert*-butyl-*N*-{[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl]-14-methoxy-3,6-dioxo-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-tetradecahydro-8*H*-7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,1-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

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[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

grazoprevir

(1*aR*,5*S*,8*S*,10*R*,22*aR*)-5-*tert*-butyl-*N*-{[(1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-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]dioxadiazacilononadecino[11,12-*b*]quinoxalina-8-carboxamida

C₃₈H₅₀N₆O₉S**icosabutas**
icosabutate

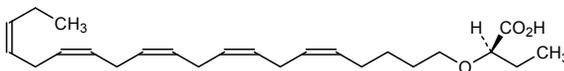
rac-2-[(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy]butanoic acid

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-pentaén-1-iloxi]butanoico

C₂₄H₃₈O₃

and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

idalopirdinum
idalopirdine

2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-*N*-{[3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)phenyl]methyl}ethanamine

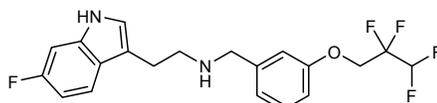
idalopirdine

2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-*N*-{[3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)phényl]méthyl}éthanamine

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-tetrafluoropropoxi)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

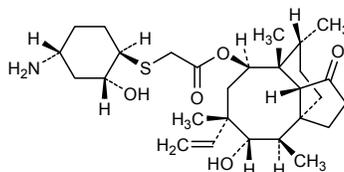
léfamuline

{[(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-oxodécahidro-3*a*,9-propanociclopenta[8]anulén-8-ilo

$C_{28}H_{45}NO_5S$



lerimazolium
lerimazoline

2-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

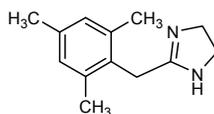
lérimazoline

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 maléimidocaproyl-valil-citrullinil-*p*-aminobenciloxycarbonilo (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 SCAASGFSFS DFAMSWVRQA PGKGLEWVAT 50
 IGRVAFTYY PDSMKGRFTI SRDMSKNTLY LQMSLRAED TAVYCARHR 100
 GFDVGHFDWF QGGLTVTVSS ASTKGPSVFP LAFSSKSTSG GTAALGCLVK 150
 DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFFAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
 YICNVNPKPS NTRVDDKVEP KSCDKHTHCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPPK 250
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
 STYRVVSVLT VLRHGDWLNKG EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
 VYTLPPSREE MTRNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400
 LDSDSGFFLY SKLTVDRSRW QQGNVFSQSV MHEALHNYHT QKSLSLSPGK 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGRDRTVITCRSSETLV HSSGNTYLEW YQQKPGKAPK 50
 LLIVRVSNNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSFNP 100
 LTFGGQTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVLCL LNNFYPREAK 150
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSLS SSSLTSLKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSSPV TKSFNREGC 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

Intra-L (C23-C104) 23-93^a 139-199^a

23^a-93^m 139^m-199^m

Inter-H-L (h 5-CL 126) * 223-219^a 223^m-219^m

Inter-H-H (h 11, h 14) * 229-229^a 232-232^m

^aTwo 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.

^mDeux 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.

^aFaltan 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 N^{84.4}:

300, 300^a

lotilanerum

lotilaner

3-methyl-*N*-(2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl)-5-[(5*S*)-5-(3,4,5-trichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]thiophene-2-carboxamide

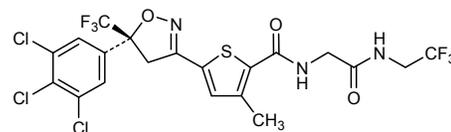
lotilaner

3-méthyl-*N*-(2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroéthyl)amino]éthyl)-5-[(5*S*)-5-(3,4,5-trichlorophényl)-5-(trifluorométhyli)-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-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-carboxamida

C₂₀H₁₄Cl₃F₆N₃O₃S



lubabegronum

lubabegron

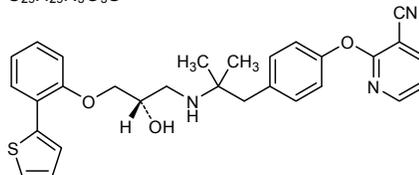
2-[4-[2-((2*S*)-2-hydroxy-3-[2-(thiophen-2-yl)phenoxy]propyl)amino]-2-methylpropyl]phenoxy]pyridine-3-carbonitrile

lubabégron

2-[4-[2-((2*S*)-2-hidroxi-3-[2-(tiofén-2-yl)phénoxi]propil)amino]-2-méthylpropil]phénoxi]pyridine-3-carbonitrile

lubabegrón

2-[4-[2-((2*S*)-2-hidroxi-3-[2-(tiofen-2-il)fenoxi]propil)amino]-2-metilpropil]fenoxi]piridina-3-carbonitrilo

C₂₉H₂₉N₃O₃S

lusaterceptum #
lusatercept

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

lusatercept

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

lusatercept

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 ENPQVVFCC EGNFCNERFT HLPFAGGPEV 100
TYEPPPTGGG THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPDITLM ISRTPPEVTCV 150
VLDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD 200
WLNKKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSREEMTKNQ 250
VSLTCLVKGF YPSDIAVENE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTIV 300
DKSRNQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSL SPSGK 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
149'-209' 255'-313'
```

Interchain 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^t -(12-[[[(3S,3aR,4S,6S,6aR,7S,8S,9bS)-6-(acetyloxy)-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-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl]oxy]-12-oxododécyl)-L-asparaginy]L- γ -glutamyl-L- γ -glutamyl-L- γ -glutamyl-L-glutamic acid

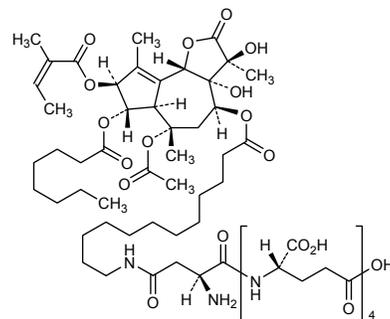
mipsagargine

inhibiteur de l'ATPase dépendante du Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique conjugué à un peptide ciblant l'antigène prostatique membranaire spécifique (APMS):
acide N^t -(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^t -(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-[*Homo sapiens* EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique ERBB1, HER1) domaine III], anticorps monoclonal chimérique; chaîne lourde gamma1 (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')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV2-109*01 -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

modotuximab inmunoglobulina G1-kappa, anti-[EGFR de *Homo sapiens* (receptor del factor de crecimiento epidérmico ERBB1, HER1) dominio III], anticuerpo monoclonal quimérico; cadena ligera gamma1 (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')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV2-109*01 -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

QVQLQQPGAE LVEPGGSVKL SCKASGYTFT SHWMHWKQR PGQGLEWIGE 50
INPSSGRNNY NEKFKSKATL TVDKSSSTAY MQFSSLTSED SAVYYCVRY 100
GYDEAMDYWG QGTSVTVSSA STKGPSVFP LAFSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVTVV PSSLGQTQY 200
ICNVNHPKPSN TKVDRKRVPEK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVPLFPPKPK 250
DTLMISRTEF VTCVVDVDSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSQSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG 448

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

DIVMTQAAFS NPVTLGTSAS ISCRSSKSL HSNGITLYLY YLQKPGQSPQ 50
LLIYQMSNLA SGVDRFSSS GSGTDFLR I SRVEAEDVGV YYCAQNLLEP 100
YTFGGGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVIVL LNNFYPREAK 150
VQWKNVDNALQ 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 N^{84.4}:
299, 299"

osilodrostatum

osilodrostat

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

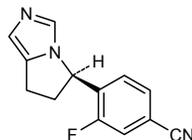
osilodrostat

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

osilodrostat

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

C₁₃H₁₀FN₃



otlertuzumabum # otlertuzumab	immunoglobulin G1-kappa heavy chain dimer, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD37 (tetraspanin-26, TSPAN26)], humanized monoclonal antibody; gamma1-kappa heavy chain 'VH-linker-V-KAPPA-hinge-CH2-CH3' (1-483) [humanized VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV5-51*01 (84.70%) - (IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.9] (1-116) -linker pentakis(tetraglycyl-seryl) (117-141) -humanized V-KAPPA (<i>Homo sapiens</i> IGKV3-NL2 (89.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (142-248) -linker glycyl-aspartyl-glutaminy (249-251) - <i>Homo sapiens</i> 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-[<i>Homo sapiens</i> CD37 (tétraspanine-26, TSPAN26)], anticorps monoclonal humanisé; gamma1-kappa chaîne lourde 'VH-linker-V-KAPPA-charnière-CH2-CH3' (1-483) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV5-51*01 (84.70%) - (IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.9] (1-116) -linker pentakis(tétraglycyl-séryl) (117-141) -V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV3-NL2 (89.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (142-248) -linker glycyl-aspartyl-glutaminy (249-251) - <i>Homo sapiens</i> 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-[<i>Homo sapiens</i> CD37 (tetraspanina-26, TSPAN26)], anticuerpo monoclonal humanizado; gamma1-kappa cadena pesada 'VH-linker-V-KAPPA-bisagra-CH2-CH3' (1-483) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGHV5-51*01 (84.70%) - (IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.9] (1-116) -linker pentakis(tetraglicil-seril) (117-141) -V-KAPPA humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGKV3-NL2 (89.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (142-248) -linker glicil-aspartil-glutaminil (249-251) - <i>Homo sapiens</i> 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
	<p>Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada</p> <pre> EVQLVQSGAE VKKFGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNVVRQM PGKGLEWMGN 50 IDPYYGGTTY NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV 100 GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG SGGGSGGGG SGGGSGGGG SEIVLTQSPA 150 TSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP 200 ARFSGSGSGT DFTLTISSE PEDFAVYQC HSDNPWTFG QGKVEIKGD 250 QEPKSSDKTH TSPPCPAPEL LGGSPVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300 DVSHEDEPKV FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL 350 NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNOVS 400 LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PVLDSGDSF FLYSKLTVDK 450 SRWQGNVFS CSVMHEALHN HYTEKSLSLG PGK 483 </pre> <p>Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro</p> <pre> 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' </pre> <p>N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación</p> <p>H CH2 N84.4: 333, 333"</p>

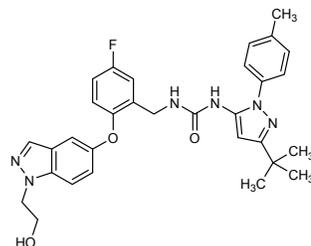
pembrolizumabum # pembrolizumab	immunoglobulin G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], humanized monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-447) [humanized VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-2*02 (79.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (115)) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> 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 (<i>Homo sapiens</i> IGKV3D-11*01 (85.10%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218')]; dimer (226-226":229-229")-bisdisulfide
pembrolizumab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-447) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-2*02 (79.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (115)) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> 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 (<i>Homo sapiens</i> IGKV3D-11*01 (85.10%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure
pembrolizumab	immunoglobulina G4-kappa, anti-[PDCD1 de <i>Homo sapiens</i> (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-447) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-2*02 (79.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (115)) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> 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 (<i>Homo sapiens</i> IGKV3D-11*01 (85.10%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro
	<p>Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada</p> <p>QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYFTT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50 INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100 YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HFFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGKKT 200 YTCNVDPKPS NTKVDRKVES KYGPPCPPEP APEELGGPSV FLFPKPKKT 250 LMISRTEFVT CVVVDVSDQED FEVQFNWYVD GVEVHNARKT PREEQFNSTY 300 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNRGLPS SIEKTIKAK GQPREPQVYIT 350 LPFSSQEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPFLDS 400 DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALRHHYTKQS LSLSLGK 447</p> <p>Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera</p> <p>EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QKQPGQAPRL 50 LIYLYASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100 TFGGGTKEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYYPREAKV 150 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLT SLTLKSKADY EKHKVYACEV 200 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218</p> <p>Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro</p> <p>Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 261-321 367-425 22"-96" 147"-203" 261"-321" 367"-425"</p> <p>Intra-L (C23-C104) 23'-92' 138"-198" 23"-92" 138"-198"</p> <p>Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 134-218' 134"-218" Inter-H-H (h 8, h 11) 226-226" 229-229"</p> <p>N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84.4: 297, 297"</p>
pexmetinibum pexmetinib	<i>N</i> -[3- <i>tert</i> -butyl-1-(4-methylphenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl]- <i>N'</i> -[(5-fluoro-2-{1-(2-hydroxyethyl)-1 <i>H</i> -indazol-5-yl}oxy)phenyl)methyl]urea

pexméтиниб

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

pexmetinib

N-[3-*tert*-butyl-1-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-[(5-fluoro-2-[[1-(2-hidroxietyl)-1*H*-indazol-5-il]oksi]fenil)metil]urea

C₃₁H₃₃FN₆O₃**pretomanidum**

pretomanid

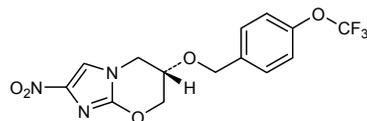
(6*S*)-2-nitro-6-[[4-(trifluoromethoxy)phényl]méthoxy]-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazine

prétomanid

(6*S*)-2-nitro-6-[[4-(trifluorométhoxy)phényl]méthoxy]-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazine

pretomanid

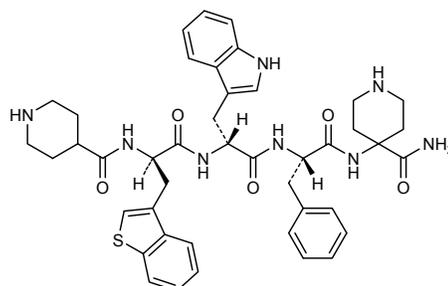
(6*S*)-2-nitro-6-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina

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 antibody; 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	<p>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</p>
ralpancizumab	<p>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</p> <p>Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYMHWVRQA PGQGLEWMGE 50 IHPSGGRITNY NEKFKSRVTM TRDTSSTVY MELSSLRSED TAVYICARER 100 PLYASDLWGQ GTTIVTSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150 FPEPVTVSWN SGALTSQVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSNFGTQTYT 200 CNVDHKSNT KVDKTVKRC CVECPCPAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250 SRTPVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV 300 SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKTKGQP REPQVYFLFP 350 SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TFPMLSDSGS 400 FFLYSKLIVD KSRWQQGVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK 444</p> <p>Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCKASQDVH TAVAWYQQKPK GKAPKLLIYH 50 ASYRYTGVPS RFGSGSGSDT FTFTISLQP EDIATYYCQQ RYSLWRTFGQ 100 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWQV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEK 214</p> <p>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"</p> <p>N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84.4: 294, 294"</p>
relamorelinum relamorelin	[3-(1-benzothiophen-3-yl)-N-(piperidin-4-ylcarbonyl)-D-alanyl]-D-tryptophyl-L-phenylalanyl-(4-aminopiperidine-4-carboxamide)
relamoréline	[3-(1-benzothiophén-3-yl)-N-(pipéridin-4-ylcarbonyl)-D-alanyl]-D-tryptophyl-L-phénylalanyl-(4-aminopipéridine-4-carboxamide)
relamorelina	[3-(1-benzotiofen-3-il)-N-(piperidin-4-ilcarbonil)-D-alanil]-D-triptofil-L-fenilalanil-(4-aminopiperidina-4-carboxamida)

C₄₃H₅₀N₈O₅S**ribuvaptanum**

ribuvaptan

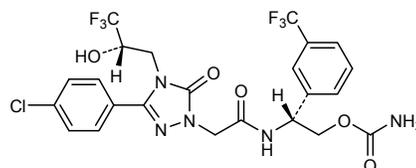
(2*R*)-2-({3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}acetamido)-2-[3-(trifluoromethyl)phényl]éthyl carbamate

ribuvaptan

carbamate de (2*R*)-2-({3-(4-chlorophényl)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropil]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}acétamido)-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyle

ribuvaptán

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]etil

C₂₃H₂₀ClF₆N₅O₅**samatasvirum**

samatasvir

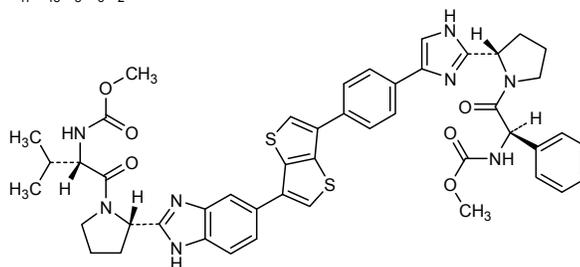
methyl {(1*R*)-2-[(2*S*)-2-[4-[4-(6-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]thieno[3,2-*b*]thien-3-yl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

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]thiéno[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-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-5-il]tieno[3,2-*b*]tien-3-il)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo

C₄₇H₄₈N₆O₆S₂**selinexorum**

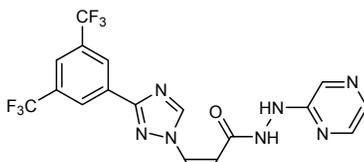
selinexor

(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**

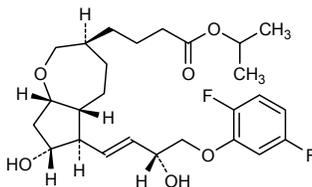
sepetaprost

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 maléimidocaproyl-valil-citrulinil-*p*-aminobencilloxycarbonilo (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 SCAASGSYIT NDYAWNWRVQ APGKGLEWVG 50
 YISYSGYTTY NPSLKSRTFI SRDTSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARWT 100
 SGLDYWGQGT LVTSSASTK GPSVFFLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
 EPVTVSNWSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200
 VNHKPSNTRV DKKVEPKSCD KHTTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
 MISRTPVETC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
 VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTIKAKG QPREPQVYTL 350
 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPNENY KTTTPVLDSD 400
 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK 446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPFS LSASVGDRTV ITCKASDLIH NWLAWYQQKP GKAPKLLIYG 50
 ATSLETGVPF RFGSGSGGTD FTLTISLQP EDFATYICQQ YWTFPFTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNEY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHGQ 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
 22"-96" 143"-199" 260"-320" 366"-424"

Intra-L (C23-C104) 23'-88" 134'-194"

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

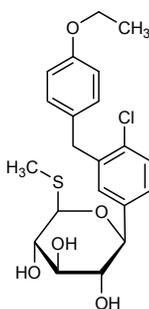
sotagliflozine

(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

C₂₁H₂₅ClO₅S



taladegibum

taladegib

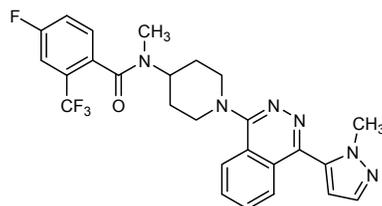
4-fluoro-N-methyl-N-{1-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl]piperidin-4-yl}-2-(trifluoromethyl)benzamide

taladégib

4-fluoro-N-méthyl-N-{1-[4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl]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

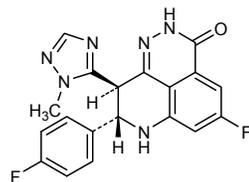
(8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorophényl)-9-(1-méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tétrahydro-3*H*-pyrido[4,3,2-*de*]phthalazin-3-one

talazoparib

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-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

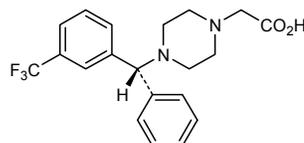
(4-((*R*)-phényl[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl)pipérazin-1-yl)acétique acide

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-[<i>Homo sapiens</i> 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) [<i>Homo sapiens</i> 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') [<i>Homo sapiens</i> (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-[<i>Homo sapiens</i> 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) [<i>Homo sapiens</i> 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') [<i>Homo sapiens</i> (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-[<i>Homo sapiens</i> 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) [<i>Homo sapiens</i> 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') [<i>Homo sapiens</i> (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 PGKGLEWVSY 50 ISSRSRTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARDY 100 GGQPPYYIYY GMDVWGQGTI VTVSSASTKG PSVFLAPCS RSTSESTAAL 150 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTFPSS 200 LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEFL GPPSVFLPPP 250 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NRYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300 FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE 350 PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTTT 400 PVLDSGDSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNN YTKSLSLSL 450 G 451
	Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIQMTQSPFS LSASVGDRTV ITCRASQGIS SWLAWYQQKPK EKAPKSLIYA 50 ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSSLQPEDFVITYCQQ YNSYPRTFGQ 100 GTKVEIKRTV AAPSVEFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQMKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEK 214
	Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H (C23-C104) 22-96 152-208 266-326 372-430 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

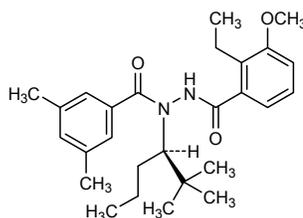
veledimex

N'-(3,5-dimethylbenzoyl)-*N'*-[(3*R*)-2,2-dimethylhexan-3-yl]-2-ethyl-3-methoxybenzohydrazide

velédimex

N'-(3,5-diméthylbenzoyl)-*N'*-[(3*R*)-2,2-diméthylhexan-3-yl]-2-éthyl-3-méthoxybenzohydrazide

veledimex

N'-(3,5-dimetilbenzoil)-*N'*-[(3*R*)-2,2-dimetilhexan-3-il]-2-etil-3-metoxibenzohidrazidaC₂₇H₃₈N₂O₃**verdinexorum**

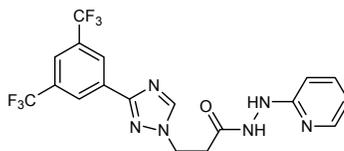
verdinexor

(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 glicerosforilo (*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}

```
MDPKTLALS LAAGVLAGCS SHSSNMANTQ MKSDKIIIAH RGASGYLPEH 50
TLESKALAF QADADLEQDL AMTKDGRLLV IHDFLDGLT DVAKKFPHRH 100
RKDGRYYVID FTLKEIQSLE MTENFETMDL EQRSQHCKPE EGLEARGEAL 150
GLVGAQAPAT EEQEAASSSS TLVEVTLGEV PAAESPDPQ SPQGASSLPT 200
TMNYPLWSQS YEDSSNQEEE GPSTFPDLES EFQAALSRKV AELVHFLLLK 250
YRAREPVTKA EMLGSVVGNW QYFFPVIFSK ASSSLQLVFG IELMEVDPIG 300
HLYIFATCLG LSYDGLLGDN QIMPKAGLLI IVLAIITAREG DCAPEEKIWE 350
ELSVLEVFEG REDSILGDPK KLLTQHFVQE NYLEYRQVPG SDPACYEFWLW 400
GPRALVETSY VKVLHMMVKI SGGPHISYPP LHEWVLRGE EGGHHHHHHH 450
```

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



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 **penicillinasum**
pénicillinase *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)**

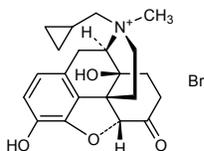
p. 2 *suprimase* *insertese*
atosiban atosibán

**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)-4,5 α -époxy-3,14-dihydroxy-17-méthyl-6-oxomorphanium

bromuro de (17R)-17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-17-metil-6-oxomorfinanio

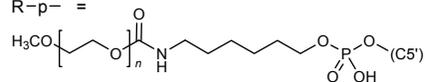


**Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 66
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 66
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 66
(WHO Drug Information, Vol. 25, No. 3, 2011)**

p. 307 **egaptivonum pegolum**
egaptivon pegol *replace the structure by the following*
égaptivon pégol *remplacer la structure par la suivante*
egaptivón pegol *sustitúyase la estructura por la siguiente*

(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 *replace the description and the structure by the following ones*
 actoxumab *remplacer la description et la structure par les suivantes*
 actoxumab *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 VVQPRGSLRL SCAASGFSFS NYGMHWVRQA PCKGLEWVAL 50
 INYDGSNEDY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNLSRAED TAVYYCARWG 100
 MVRGVIVDFD IWGQCTVVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
 VKDYFFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFFPAVLQ SSGLYSLSSV VIVPSSSLGT 200
 QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPFCPAPELL GGPSVFLFPP 250
 KFKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
 YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350
 PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTP 400
 PVLDSGSEFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTKQSLSLSP 450
 GK 452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS VSASVGDRTV ITCRASQGIS SWLAWYQHQP GKAPKLLIYA 50
 ASSLQSGVPS RFGSGSGSDT FTLTISLQPF EDFATYYCQQ ANSFQWTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWQV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22-96 149-205 266-326 372-430
 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 *replace the description and the structure by the following ones*
 crisantaspase *remplacer la description et la structure par les suivantes*
 crisantaspasa *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*
- L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi* (*Dickeya dadantii*, *Pectobacterium chrysanthemi*) tetramer α₄
- L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi* (*Dickeya dadantii*, *Pectobacterium chrysanthemi*), tétramère α₄
- L-asparaginasa (EC 3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa) de *Erwinia chrysanthemi* (*Dickeya dadantii*, *Pectobacterium chrysanthemi*), tetrámero α₄
- Monomer / Monomère / Monómero
 ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA 50
 NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEL LARDDVDGVV ITHGTDVTEE 100
 SAYFLHLTVK SDKPVVEVAA MRPATAISAD GPMNLEAVR VAGDKQSRGR 150
 GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFKAN EEGYLGVIIG NRIYYQNRID 200
 KLHTRSVDV VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIVYAGM 250
 GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVIRSTRTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP 300
 AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY 327
- p. 68 **nivolumabum #**
 nivolumab *replace the description by the following*
 nivolumab *remplacer la description par la suivante*
 nivolumab *sustitúyase la descripción por la siguiente*
- immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-440) [*Homo sapiens* 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') [*Homo sapiens* 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-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma4 (1-440) [*Homo sapiens* 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') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (219-219'':222-222'')-bisdisulfure
- immunoglobulina G4-kappa, anti-[PDCD1 de *Homo sapiens* (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma4 (1-440) [*Homo sapiens* 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') [*Homo sapiens* 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 **rovatirelinum**
 rovatirelin *replace the chemical name by the following*
 rovatiréline *remplacer le nom chimique par le suivant*
 rovatirelina *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*
- (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-tiazol-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**
 filgotinib *replace the chemical name by the following*
 filgotinib *remplacer le nom chimique par le suivant*
 filgotinib *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*
- N*-(5-{4-[(1,1-dioxo-λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N*-(5-{4-[(1,1-dioxo-λ⁶-thiomorpholin-4-yl)méthyl]phényl}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N*-(5-{4-[(1,1-dioxo-λ⁶-tiomorfolin-4-il)metil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- p. 320 *delete/supprimer/suprimáse* *insert/insérer/insertese*
methylnaltrexonii bromidum **methylnaltrexoni bromidum**
 methylnaltrexone bromide *replace the chemical name by the following one*

(17*R*)-17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-methyl-6-oxomorphinanium 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 *replace the chemical name by the following*
 mavatrep *remplacer le nom chimique par le suivant*
 mavatrep *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*
- 2-[2-(2-((1*E*)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl)phenyl]propan-2-ol
- 2-[2-(2-((1*E*)-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthényl)-1*H*-benzimidazol-5-yl)phényl]propan-2-ol
- 2-[2-(2-((1*E*)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il)fenil]propan-2-ol
- p. 106 **roniciclibum**
 roniciclib *replace the chemical name by the following*
 roniciclib *remplacer le nom chimique par le suivant*
 roniciclib *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*
- (*R*)-cyclopropyl(4-{4-[[[(2*R*,3*R*)-3-hydroxybutan-2-yl]oxy]-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)imino-λ⁶-sulfanone

(R)-cyclopropyl(4-[[4-[[[(2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl]oxy]-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl]amino]phényl]imino-λ⁶-sulfanone

(R)-ciclopropil(4-[[4-[[[(2R,3R)-3-hidroxiбутан-2-il]oxi]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]fenil]imino-λ⁶-sulfanona

p. 111

topsalysinum #

topsalysin
topsalysine
topsalisina

replace the description by the following
remplacer la description par la suivante
reemplázase 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.

1.10.1 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

1 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

<p>化学名・別名</p>	<p>アンデキサネット アルファは、遺伝子組換えヒト活性型血液凝固第 X 因子 (FXa) 類縁体であり、L 鎖は、FXa の L 鎖の 1~5 番目及び 40~139 番目のアミノ酸に相当し、H 鎖の 185 番目のアミノ酸残基は Ala に置換されている。アンデキサネット アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンデキサネット アルファは 105 個のアミノ酸残基からなる L 鎖及び 254 個のアミノ酸残基からなる H 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 41,000）である。</p>
<p>構造式</p>	<p>アミノ酸配列及びジスルフィド結合</p> <p>軽鎖 (L 鎖)</p> <pre> ANSFLFWNKY KGDQQCETSP CQNQGKCKDG LGEYTCTCLE GFEGKNCELF TRKLCSLDNG DCDQFCHEEQ NSVVCSCARG YTLADNGKAC IPTGPYPCGK OTLER </pre> <p>重鎖 (H 鎖)</p> <pre> IVGGQECKDG ECPWQALLIN EENEGFCGGT ILSEFYILTA AHCLYQAKRF KVRVGDRNTE QEEGGEAVHE VEVVIKHNRF TKETYDFDIA VLRLKTPITF RMNVAPACLP ERDWAESTLM TQKTGIVSGF GRTHEKGRQS TRLKMLEVY VDRNSCKLSS SFIITQNMFC AGYDTKQEDA CQGDAGGPHV TRFKDTYFVT GIVSWGEGCA RKGKYGIYTK VTAFLKWIDR SMKTRGLPKA KSHAPEVITS SPLK </pre> <p>L 鎖 D29：部分的 β-ヒドロキシ化 L 鎖 R105：部分的 R 又は RK 付加 H 鎖 K254：部分的プロセッシング L 鎖 S72, H 鎖 T249：糖鎖結合 L 鎖 C98 – H 鎖 C108：ジスルフィド結合</p> <p>糖鎖部分（主な糖鎖の推定構造）</p> <p>軽鎖 (L 鎖) S72</p> <p style="margin-left: 40px;">Glc</p> <p>重鎖 (H 鎖) T249</p> <p style="margin-left: 40px;">NeuAc₀₋₂ { Gal-GalNAc</p>

1.10.1 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

効能・効果	直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和			
用法・用量	通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。 A 法：400mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分 の速度で 2 時間静脈内投与する。 B 法：800mg を 30mg/分 の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分 の速度で 2 時間静脈内投与する。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	原体：アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え） 製剤：オンデキサ静注用 200 mg [1 バイアル中 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え） 207 mg 含有]			
毒性	単回投与毒性			
	概略の致死量 (mg/kg)		静脈内	
	サル ♂♀		60 (30 BID)	
	反復投与毒性			
	動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)
ラット	2 週間、静脈内	6, 20, 60 (3, 10, 30 BID)	60	特記すべき所見なし。
サル	2 週間、静脈内	6, 20, 60 (3, 10, 30 BID)	60	特記すべき所見なし。
BID：1 日 2 回投与（約 4 時間間隔）				
副作用	治験薬との関連のある有害事象が安全性解析対象集団 477 例中 57 例に 75 件認められた。多く認められた治験薬との関連のある有害事象は、「虚血性脳卒中」[1.5% (7/477 例)]、「頭痛」[1.0% (5/477 例)]、「脳血管発作」、「心筋梗塞」、「肺塞栓症」及び「発熱」[各 0.8% (4/477 例)]、「脳梗塞」、「塞栓性脳卒中」、「心房血拴症」、「深部静脈血拴症」及び「悪心」[各 0.6% (3/477 例)]であった。			
会社	アレクシオンファーマ合同会社 製剤：輸入			

1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	オンデキサ静注用 200 mg
申請者：	アレクシオンファーマ合同会社
効能・効果：	直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和
用法・用量：	通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。 A 法：400mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。 B 法：800mg を 30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。
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 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他） ■動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> 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：	マスターセルバンク及びワーキングセルバンクについては、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（医薬審第 329 号平成 12 年 2 月 22 日）に従って評価を行い、ウイルス汚染を認めなかった。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	化学的不活化（ XXXXXXXXXX ） 物理的除去（クロマトグラフィー及びウイルスろ過）
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 1
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2

1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> 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	マスターセルバンク及びワーキングセルバンクについては、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（医薬審第 329 号平成 12 年 2 月 22 日）に従って評価を行い、ウイルス汚染を認めなかった。
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	化学的不活化（ XXXXXXXXXX ） 物理的除去（クロマトグラフィー及びウイルスろ過）
製造工程の概要 （フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1

1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ
 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

別紙 1：ウイルスクリアランス試験結果の概要

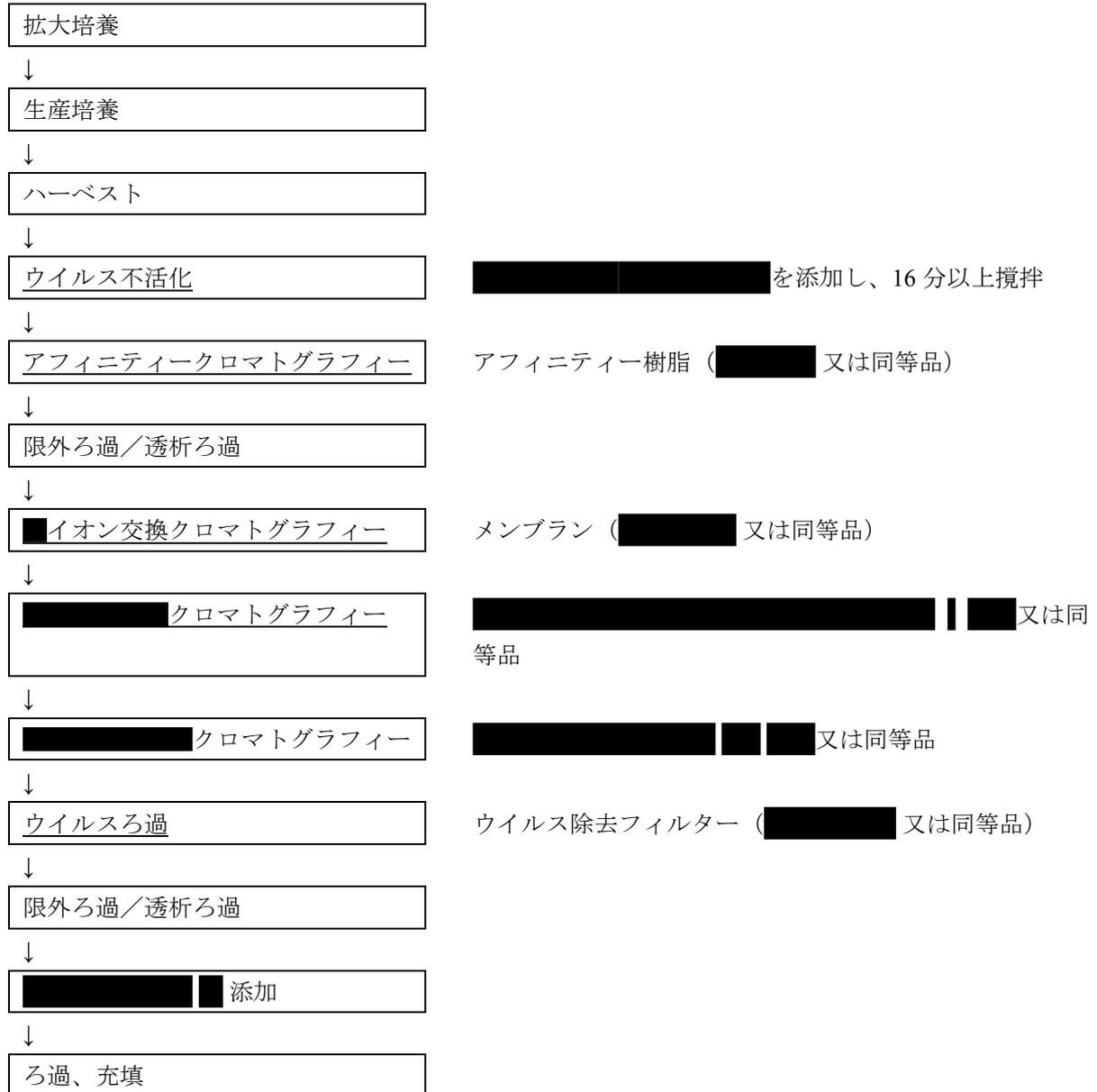
ウイルスクリアランス指数 (\log_{10})

工程	マウス白血 病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイル ス 3型	マウス微小 ウイルス
ウイルス不活化()				
アフィニティークロマトグラフィー				
イオン交換クロマトグラフィー				
クロマトグラフィー				
ウイルスろ過				
総ウイルスクリアランス指数	$\geq 20.78 \pm 0.87$	$\geq 23.67 \pm 0.84$	$\geq 15.67 \pm 0.76$	11.07 ± 0.62

- a
- b ウイルスクリアランス指数 (\log_{10}) が 1.00 以下の場合には統計的に有意ではないとみなし、総ウイルスクリアランス指数の算出に含めなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

別紙2：アンデキサネット アルファ原薬の製造工程の概要（フローチャート）



下線部：ウイルス不活化及び除去工程

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
第3部(モジュール3) 品質に関する文書 添付資料一覧								
3.2.S 原薬								
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1	—	NOMENCLATURE [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.2	—	STRUCTURE [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.3	—	GENERAL PROPERTIES [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1	—	MANUFACTURER(S) [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.2	—	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.3-1	—	CONTROL OF MATERIALS [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.3-2	—	Stability Report for Cell Bank	—	—	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
3.2.S.2.3-3	—	Working Cell Bank Andexanet Alfa (PRT064445)	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.4	—	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.5	—	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.6-1	—	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT GEN1 [Andexanet, CMC Biologics]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.6-2	—	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT GEN2 [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.6-3	—	NC-15-0614-R0001: Andexanet Alfa DS Comparability Report (01Dec2015)	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.6-4	—	Final Comparability Report: Process 3 Andexanet Alfa Drug Substance (CMC Biologics, Bothell) to Generation 2 Process Andexanet Alfa Drug Substance (Lonza Biologics, Porriño) and Corresponding Drug Products	—	—	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1-1	—	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS GEN1 [Andexanet, CMC Biologics]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3.1-2	—	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS GEN2 [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3.2	—	IMPURITIES [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1	—	SPECIFICATION [Andexanet Alfa for Injection, Lonza Biologics Porriño]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	—	ANALYTICAL PROCEDURES [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3-1	—	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [Andexanet Alfa for Injection, Lonza Biologics Porriño and CMC Biologics]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3-2	—	MVR-0014: TME-0626, A86 - PEPTIDE MAPPING METHOD VALIDATION REPORT	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.4-1	—	BATCH ANALYSES GEN1 [Andexanet, CMC Biologics]	—	—	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
3.2.S.4.4-2	—	BATCH ANALYSES [Andexanet Alfa for Injection, Lonza Biologics Porriño]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.5-1	—	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION [Andexanet Alfa for Injection, Lonza Biologics Porriño]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.5-2	—	NC-17-0764-R0001: TOXICOLOGICAL RISK ASSESSMENT OF A POTENTIAL IMPURITY: SOYBEAN TRYPSIN INHIBITOR (9FEB2017)	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
3.2.S.5	—	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [Andexanet Alfa for Injection, Lonza Biologics Porriño and CMC Biologics]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	—	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	—	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [Andexanet Alfa for Injection Lonza Biologics Porriño]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7.2	—	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT [Andexanet, Lonza]	—	—	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
3.2.S.7.3-1	—	STABILITY DATA [Andexanet Alfa for Injection, Lonza Biologics Porriño]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7.3-2	—	DRUG SUBSTANCE STABILITY TABLES	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P 製剤								
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	—	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1	—	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.2	—	DRUG PRODUCT [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilised, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.3-1	—	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT GEN1 [Andexanet, Injection 100 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
3.2.P.2.3-2	—	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT GEN2 [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.4	—	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.5	—	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.6	—	COMPATIBILITY [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	—	MANUFACTURER(S) [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilised, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.2	—	BATCH FORMULA [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.3	—	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
3.2.P.3.4	—	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [Andexanet Alfa; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.5	—	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	—	SPECIFICATIONS [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.2	—	ANALYTICAL PROCEDURES [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.3	—	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [Andexanet Alfa for Injection, Injection, Powder, Lyophilized for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.4	—	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
3.2.P.4.5	—	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.6	—	NOVEL EXCIPIENTS [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	—	SPECIFICATION(S) [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	—	ANALYTICAL PROCEDURES [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.3	—	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.4-1	—	BATCH ANALYSES GEN1 [Andexanet, Injection 100 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.4-2	—	BATCH ANALYSES [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilised, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.5	—	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES [Andexanet Alfa; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
3.2.P.5.6	—	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION [Andexanet Alfa for Injection; Injection, Powder, Lyophilized, for Solution]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	—	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	—	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	—	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.2	—	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.3-1	—	STABILITY DATA [Andexanet, Injection 200 mg]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.3-2	—	DRUG PRODUCT STABILITY TABLES	—	—	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
3.2.A その他								
3.2.A.1-1	—	FACILITIES AND EQUIPMENT [Andexanet Alfa for Injection; Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.A.1-2	—	FACILITIES AND EQUIPMENT [Andexanet Alfa for Injection, Lonza Biologics Porriño]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.A.2	—	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION [Andexanet Alfa; Lonza Biologics Porriño]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.A.3	—	EXCIPIENTS	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.R 各極の要求資料								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1-1	■■■■■	Characterization of the interaction of PRT064445 with small molecule fXa inhibitors by kinetic measurements of fXa chromogenic activity	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-1-2	■■■■■	Addendum	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.1-2	■■■■■	In Vitro Characterization of Edoxaban-Andexanet Interaction	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-3	■■■■■	PRT064445 Phase I PD Assay (Anti-fXa) Qualification and Acceptance Criteria	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-4	■■■■■	Characterization of PRT064445 activity towards small molecule fXa Inhibitors (betrixaban, rivaroxaban and apixaban) by anti-fXa chromogenic activity assay in human plasma	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.1.1-5	■■■■■	Characterization of PRT064445 activity toward small molecule direct fXa inhibitors (betrixaban, rivaroxaban and apixaban) by TF-initiated thrombin generation in human plasma	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-6	■■■■■	Reversal of Rivaroxaban Anticoagulation with PRT064445 Reduces Blood Loss in Mice Co-Administered Aspirin	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-7	■■■■■	PRT064445 Acts as a Universal Reversal Agent for Direct Factor Xa Inhibitors	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-8	■■■■■	Sustained Reversal of Rivaroxaban-Induced Anticoagulation with PRT064445 Correlates to Decrease in Plasma Unbound Fraction	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-9	■■■■■	PRT064445 but not rfVIIa or PCC Reverses Rivaroxaban-Induced Anticoagulation as Measured by Reduction in Blood Loss in a Rabbit Liver Laceration Model	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
	■■■■■	Amended	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.1.1-10	■■■■■	Andexanet Reverses Edoxaban-Induced Anticoagulation Administered Prior to Injury as Measured by Reduction in Blood Loss in a Rabbit Liver Laceration Model	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
	■■■■■	Addendum	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-11	■■■■■	Reversal of Rivaroxaban-Induced Bleeding and Coagulation Markers with Andexanet in a Rabbit Liver Laceration Model: Comparison with Four-Factor Prothrombin Concentrates	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
	■■■■■	Addendum	(20■■年10月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-12	■■■■■	Andexanet Reverses Rivaroxaban-Induced Anticoagulation Administered as Measured by Reduction in Blood Loss and Reversal of Pharmacodynamics Markers in a Rabbit Liver Laceration Treatment Model	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-13	■■■■■	Reversal of Apixaban using Andexanet Alfa: Trauma Model in Pigs	(20■■年■月■日)	■■■■■	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2 副次的薬理試験								

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.1.2-1	■■■■■	Characterization of the interaction of PRT064445 with ATIII and ATIII-fondaparinux complex by inhibition kinetics of fXa chromogenic activity	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-2	■■■■■	Characterization of PRT064445 activity towards ATIII-dependent fXa Inhibitors (enoxaparin and fondaparinux) by anti-fXa chromogenic activity assay in human plasma	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-3	■■■■■	Reversal of Enoxaparin and Heparin Anti-IIa Activity by Andexanet Alfa	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.2-4	■■■■■	Characterization of PRT064445 activity toward ATIII-dependent fXa inhibitors (enoxaparin and fondaparinux) by TF-initiated thrombin generation in human plasma	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-5	■■■■■	Inhibition of TF-initiated Thrombin Generation by ATIII-dependentFactor Xa Inhibitors and Its Reversal by Andexanet as Assessed by the CAT Assay	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.2-6	■■■■■	Analysis of Binding Affinity by Surface Plasmon Resonance: Human Factor Xa and Recombinant FXa Inhibitor Antidote (LOT DEV II-16) Binding to Analytes	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.1.2-7	■■■■■	Analysis of Binding Affinity by Surface Plasmon Resonance: Human Factor Xa and Recombinant FXa Inhibitor Antidote Binding to Analytes	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-8	■■■■■	Analysis of Binding Affinity by Surface Plasmon Resonance: Human Factor Xa and Recombinant FXa Inhibitor Antidote binding to Prothrombin, Antithrombin III, Factor VII, and Tissue Factor Pathway Inhibitor	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-9	■■■■■	Characterization of the interaction of PRT064445 with tissue factor pathway inhibitor (TFPI)	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-10	■■■■■	Functional Consequences of PRT064445 Binding To Peripheral Blood Leukocytes and HUVEC Cells	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
	■■■■■	Amended	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
	■■■■■	Interaction of Andexanet Alfa with TFPI as Measured by Calibrated Automated Thrombogram (CAT) and Anti-fXa Assays	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.1.2-11	■■■■■	Addendum-1	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
	■■■■■	Addendum-2	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-12	■■■■■	In Vitro Functional Characterization of Andexanet in Frozen or Reconstituted Lyophilized Powder Formulation	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-13	■■■■■	In Vitro Functional Characterization of Andexanet in Reconstituted Lyophilized Powder Formulation from Two GMP Lots	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-14	■■■■■	Effect of andexanet alfa on prothrombin activation by the prothrombinase complex in a reconstituted system	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.2-15	■■■■■	Characterization of PRT064445 activity and its interaction with fXa-EGR by TF- initiated thrombin generation in human plasma	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-16	■■■■■	Effect of PRT064445 on F1 +2 and TAT Biomarkers in Human Whole Blood (WB)	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.1.2-17		The Activity of PRT064445 in Cell-based Assays	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-18		Reduction in Blood Loss in Enoxaparin Anticoagulated Rats with Bolus Only Administration of PRT064445	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.2-19		Reversal of Enoxaparin-Induced Anticoagulation Reduces Blood Loss in the Rat Tail Transection Model	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.2-20		Reversal of Fondaparinux-Induced Anticoagulation Reduces Blood Loss in the Rat Tail Transection Model	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.2-21		PRT064445 Can Reduce Blood Loss in a Setting of Active Bleeding with Only Partial and Transient Reversal of Enoxaparin Anticoagulation	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.2-22		Andexanet Reverses Lovenox-Induced Anticoagulation as Measured by Reduction in Blood Loss and Reversal of Pharmacodynamic Markers in a Rabbit Liver Laceration Model	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.1.2-23		The Effect of PRT064445 in fVIII-Deficient Mice in a Bleed Time and Blood Loss Model	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-24		Effects of PRT064445 in the Rat Wessler Venous Stasis Thrombosis Model	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-25		PRT064445 Alone Does Not Affect Blood Loss in the Rat Tail Transection model - No Anticoagulative or Procoagulative in Vivo Effect	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-26		Administration of PRT064445 Does Not Promote a Pro- or Anticoagulative Effect When Co-Administred with an Inactive fXa Molecule (EGR-Xa)	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-27		PRT064445 does not Reverse Anticoagulation of Direct Thrombin Inhibitor, Angiomax®, in a Rabbit Blood Loss Model	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1		Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-out Plethysmography of PRT064445 following Intravenous Administration to Male Rats	(20■■年■■月■■日)		海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.1.3-2		Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of PRT064445 following Intravenous Injection Administration to Male Rats	(20 年 月 日)		海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-3-1		2-Week Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with PRT064445 Alone and after Dosing Rivaroxaban or Enoxaparin in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Phase	(20 年 月 日)		海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-3-2		Histopathology for Fibrin Evaluation Report	(20 年 月 日)		海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-3-3		Analysis of Thrombin-Antithrombin Complex and Fibrin Degradation Product D-Dimer in Plasma Samples from Cynomolgus Monkeys Administered PRT064445 or PRT064445 and Rivaroxaban	(20 年 月 日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-1		Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Quantification of PRT064445 in Rat Plasma	(20 年 月 日)		海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.2.1-2		Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Quantification of PRT064445 in Monkey Plasma	(20██年██月██日)		海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-3		Partial Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Quantification of PRT064445 in Modified Citrated Monkey Plasma	(20██年██月██日)		海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-4		Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Anti-PRT064445 Antibodies in Citrated Rat Plasma	(20██年██月██日)		海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-5		Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Anti-PRT064445 Antibodies in Citrated Cynomolgus Monkey Plasma	(20██年██月██日)		海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-6		Quantitation of Rivaroxaban in Cynomolgus Monkey Plasma via HPLC with MS/MS Detection	(20██年██月██日)		海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-7		HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Apixaban from Cynomolgus Monkey Sodium Citrate Plasma	(20██年██月██日)		海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.2.1-8	■	Determination of PRT054021 and PRT062802 in Cynomolgus Monkey Sodium Citrate Plasma by LC-MS-MS	(20■年■月■日)	■	海外	社内資料	参考	—
4.2.2.1-9	■	Validation of Chromogenic Assay for Quantification of Enoxaparin in Cynomolgus Monkey Plasma (Collected 1:9 Sodium Citrate:Blood) using Factor Xa	(20■年■月■日)	■	海外	社内資料	参考	—
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2-1	■	Pharmacokinetics of PRT064445 in the Sprague-Dawley Rat in the Presence or Absence of Rivaroxaban	(20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-2	■	Pharmacokinetics of PRT064445 in Nephrectomized Rat Model	(20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-3	■	Pharmacokinetics of a Single Intravenous Dose of Engineering Lot (DEV11-16), GMP Lot 1 and GMP Lot 2 of 10 mg/kg PRT064445 (Andexanet alfa) to Cynomolgus Monkeys	(20■年■月■日)	■	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-4	■	Pharmacokinetics of PRT064445 in the Rhesus Monkey	(20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.2.7-1	■■■■■	Effect of PRT064445 on Pharmacokinetics of Rivaroxaban in the Sprague-Dawley Rat	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7-2	■■■■■	Effect of Rivaroxaban on the Pharmacokinetics of Andexanet Alfa Administered in Cynomolgus Monkeys	(20■■年■月■日)	■■■■■	海外	社内資料	評価	—
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1-1	■■■■■	Two Dose Toxicokinetic and Clinical Pathology Intravenous Injection Study with PRT064445 in Cynomolgus Monkeys	(20■■年■月■日)	■■■■■	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.1-2	■■■■■	Evaluation of TAT and D-Dimer Plasma Levels in Cynomolgus Monkeys Following PRT064445 Administration - UC Davis Study	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-1	■■■■■	2-Week Intravenous Twice-Daily Bolus Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with PRT064445 in Rats with a 4-Week Recovery Phase	(20■■年■月■日)	■■■■■	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
	■■■■■	Report Amendment No. 1	(20■■年■月■日)	■■■■■	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-2	■■■■■	2-Week Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with PRT064445 Alone and after Dosing Rivaroxaban or Enoxaparin in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Phase	(20■■年■月■日)	■■■■■	海外	社内資料	評価	—
	■■■■■	Histopathology for Fibrin Evaluation Report	(20■■年■月■日)	■■■■■	海外	社内資料	評価	—
	■■■■■	Analysis of Thrombin-Antithrombin Complex and Fibrin Degradation Product D-Dimer in Plasma Samples from Cynomolgus Monkeys Administered PRT064445 or PRT064445 and Rivaroxaban	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-3	■■■■■	2-Week Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with PRT064445 in Cynomolgus Monkeys after Administration of Apixaban or Betrixaban with a 4-Week Recovery	(20■■年■月■日)	■■■■■	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.2.3.2-4	██████████	A GLP 2-Week Toxicity Study of Andexanet Alfa by Intravenous Injection in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Period Evaluated in the Presence and Absence of a fXa Inhibitor, Apixaban	(20██年██月██日)	██████████	海外	社内資料	評価	—
	██████████	FINAL REPORT AMENDMENT No. 1 A GLP 2-Week Toxicity Study of Andexanet Alfa by Intravenous Injection in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Period Evaluated in the Presence and Absence of a fXa Inhibitor, Apixaban	(20██年██月██日)	██████████	海外	社内資料	評価	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.3 参考文献								
4.3-1	S. Hollenbach, et al.	A comparative study of prothrombinase and thrombin inhibitors in a novel rabbit model of non-occlusive deep vein thrombosis.	—	—	—	Thromb Haemost. 1994;71:357-62.	参考	—
4.3-2	Genmin Lu, et al.	A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa.	—	—	—	Nat Med. 2013;19:446-51.	参考	—
4.3-3	Genmin Lu, et al.	Andexanet alfa effectively reverses edoxaban anticoagulation effects and associated bleeding in a rabbit acute hemorrhage model.	—	—	—	PLoS ONE. 2018 Mar 28;13(3):e0195122.	参考	—
4.3-4	S. Hollenbach, et al.	Andexanet-alfa and PER977 (Arapazine) Correct Blood Loss in a Rabbit Liver Laceration Model – Only Andexanet Reverses Markers of fXa-mediated Anticoagulation.	—	—	—	Journals@Ovid Full Text. 00003017-201411251-01693.	参考	—
4.3-5	W. Mueck, et al.	Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban.	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2014 Sep;53:1-16.	参考	—
4.3-6	C. T. Ruff, et al.	Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.	—	—	—	Lancet. 2014;383:955-62.	参考	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.3-7	D. J. P. Pinto, et al.	Discovery of 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (Apixaban, BMS-562247), a Highly Potent, Selective, Efficacious, and Orally Bioavailable Inhibitor of Blood Coagulation Factor Xa.	—	—	—	J Med Chem. 2007;50:5339-56.	参考	—
4.3-8	P. Zhang, et al.	Discovery of betrixaban (PRT054021), N-(5-chloropyridin-2-yl)-2-(4-(N,N-dimethylcarbamiimidoyl)benzamido)-5-methoxybenzamide, a highly potent, selective, and orally efficacious factor Xa inhibitor.	—	—	—	Bioorg Med Chem Lett. 2009;19:2179-85.	参考	—
4.3-9	T. Furugohri, et al.	DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles.	—	—	—	J Thromb Haemost. 2008;6:1542-9.	参考	—
4.3-10	F. Paolucci, et al.	Fondaparinux sodium mechanism of action: identification of specific binding to purified and human plasma-derived proteins.	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2002;41(Suppl 2):11-8.	参考	—
4.3-11	J. Sato, et al.	Histopathology of incidental findings in cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>) used in toxicity studies.	—	—	—	J Toxicol Pathol. 2012;25:63-101.	参考	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.3-12	E. Perzborn, et al.	In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor.	—	—	—	J Thromb Haemost. 2005;3:514-21.	参考	—
4.3-13	R. Chamanza, et al.	Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used in toxicity studies.	—	—	—	Toxicol Pathol. 2010;38:642-57.	参考	—
4.3-14	P. C. Wong, et al.	Inhibitory Effect of Apixaban Compared With Rivaroxaban and Dabigatran on Thrombin Generation Assay.	—	—	—	Hospital Practice. 2013; 41:1, 19-25.	参考	—
4.3-15	R. Kingham, et al.	Key Regulatory Guidelines for the Development of Biologics in the United States and Europe.	—	—	—	In: Wang W, Singh M, editors. Biological Drug Products: Development and Strategies. John Wiley & Sons, Inc; 2014. pp. 75-109.	参考	—
4.3-16	Genmin Lu, et al.	Preclinical safety and efficacy of andexanet alfa in animal models.	—	—	—	J Thromb Haemost. 2017;15:1-10.	参考	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.3-17	G. M. Williams, et al.	Principles of testing for carcinogenic activity.	—	—	—	5th Edition, 2007. CRC Press,: 1,270.	参考	—
4.3-18	A. Kast	Pulmonary hair embolism in monkeys.	—	—	—	Exp Toxicol Pathol. 1994;46:183-8.	参考	—
4.3-19	R. J. Baugh, et al.	Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor.	—	—	—	J Biol Chem. 1998;273:4378- 86.	参考	—
4.3-20	A. G. Wong, et al.	Relative efficacy of active site-blocked factors IXa, Xa in models of rabbit venous and arterio-venous thrombosis.	—	—	—	Thromb Haemost. 1997;77:1143-7.	参考	—
4.3-21	O. Grottke, et al.	Reversal of Apixaban Anticoagulation with Reduced Doses of Andexanet Alfa in a Porcine Polytrauma Model.	—	—	—	Blood. 2018;132: 2456.	参考	—
4.3-22	E. S. Eerenberg, et al.	Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects.	—	—	—	AHA Journals. Circulation. 2011;124:1573- 1579.	参考	—
4.3-23	R. G. M. van Amsterdam., et al.	Synthetic analogues of the antithrombin III-binding pentasaccharide sequence of heparin. Prediction of in vivo residence times.	—	—	—	AHA Journals. Arterioscler Thromb Vase Biol.1995;15:495- 503.	参考	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
4.3-24	O. Grottke, et al.	Transient or extended reversal of apixaban anticoagulation by andexanet alfa is equally effective in a porcine polytrauma model.	—	—	—	British J of Anaesthesia. 2019; 123(2):186-195	参考	—
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧								
5.2 臨床試験一覧表								
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	社内資料	評価	—
5.3 臨床試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
5.3.1.1	—	11-501: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered PRT064445, a Factor Xa (fXa) Inhibitor Antidote	2012年6月 日 ~ 2012年 月 日 (20 年 月 日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書								
5.3.1.2-1	—	16-512, DIRECT INHIBITORS: A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Second Generation Andexanet Alfa Administered to Healthy Subjects	2017年2月26日～ 2017年9月■日 (20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.2-2	■	16-512, INDIRECT INHIBITOR: A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Second Generation Andexanet Alfa Administered to Healthy Subjects	2017年■月■日～ 2017年■月■日 (20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.2-3	■	19-514: A Phase 1 Randomized, Open-Label, Cross-over Study to Compare the Pharmacokinetics of Generation 1 and Generation 2 Andexanet Alfa in Healthy Subjects	20■年■月■日～ 20■年■月■日 (20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1		NC-15-0639-R0001 (■■■■-11-042-057-REP): BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT-VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT ASSAY FOR THE QUANTIFICATION OF PRT064445 IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無
		NC-15-0639-R0001-1 (■■■■-11-042-057.01-REP): AMENDED BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT-VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUNINESCENT ASSAY FOR THE QUANTIFICATION OF PRT064445 IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無
		NC-15-0639-R0001-2 (■■■■-11-042-057.02-REP): BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT ADDENDUM-VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUNINESCENT ASSAY FOR THE QUANTIFICATION OF PRT064445 IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-2		NC-17-0791-R0001 (■■■■-16-042-147-REP): Evaluation of Interference by Anti-FX and Anti-Factor Xa antibodies in the Andexanet Alfa PK Assay (15Feb2017)	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-3		Laboratory Investigation 90	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-4		NC-15-0640-R0001 (■■■■-12-042-106-REP): VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT ASSAY FOR THE QUANTIFICATION OF PRT064445 IN HUMAN URINE	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-5		NC-15-0657-R0001: ■■■■12-APIXABAN-02 VALIDATION STUDY: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Apixaban from Human Sodium Citrate Plasma	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無
		NC-15-0657-R0001-1: Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Apixaban in Human Sodium Citrate Plasma Selectivity in the Presence of PRT064445	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
		NC-15-0657-R0001-2: ██████████ Validation Study: ██████12-Apixaban-02 - Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Apixaban from Human Sodium Citrate Plasma	(20██年██月██日)	██████████	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-6		NC-15-0656-R0001: ██████12-APIXABAN- 03 VALIDATION STUDY: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Apixaban from Human Urine	(20██年██月██日)	██████████	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-7		NC-15-0653-R0001: ██████12- RIVAROXABAN-01 AMENDMENT 2 TO HPLC/MS/MS ASSAY VALIDATION FOR THE DETERMINATION OF RIVAROXABAN FROM HUMAN K2EDTA PLASMA	(20██年██月██日)	██████████	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-7		NC-15-0653-R0001-2: ██████12- RIVAROXABAN-01 ADDENDUM 1 TO HPLC/MS/MS ASSAY VALIDATION FOR THE DETERMINATION OF RIVAROXABAN FROM HUMAN K2EDTA PLASMA	(20██年██月██日)	██████████	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-8		NC-17-0802-R0001: HPLC/MS/MS ASSAY VALIDATION FOR THE DETERMINATION OF RIVAROXABAN FROM HUMAN 3.2% SODIUM CITRATE PLASMA	(20■■年■■月■■日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-9		NC-15-0654-R0001: ■■■13-RIVAROXABAN-01 HPLC/MS/MS ASSAY VALIDATION FOR THE DETERMINATION OF RIVAROXABAN FROM HUMAN URINE	(20■■年■■月■■日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-10		■■■14-525: HPLC/MS/MS BIOANALYSIS OF FEDOXABAN AND D21-2393 FROM HUMAN LITHIUM HEPARIN PLASMA	(20■■年■■月■■日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-11		■■■14-Edoxaban-01: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Edoxaban and D21-2393 from Human Lithium Heparin and Sodium Citrate Plasma	(20■■年■■月■■日)		海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-11		NC-15-0661-R0001: ■■■14- EDOXABAN-01 VALIDATION STUDY: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Edoxaban and D21-2393 from Human Lithium Heparin and Sodium Citrate Plasma	(20■■年■■月■■日)	■■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-12		(MVR-2013-012.001) ASSAY VALIDATION REPORT: EFFECT OF PRT064445 ON ROTACHROM ANTI- FACTOR XA ASSAY IN THE PRESENCE AND ABSENCE OF ENOXAPARIN	(20■■年■■月■■日)	■■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-13		NC-13-0518-R0001: Method Qualification and Assay Accept Criteria for Anti-fXa Activity in PRT064445 Proof of Concept Study (Module I, Apixaban)	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-14		NC-13-0520-R0001: METHOD QUALIFICATION AND ASSAY ACCEPT CRITERIA FOR ANTI-FXA ACTIVITY IN PRT064445 PROOF OF CONCEPT STUDY (MODULE 2, RIVAROXABAN)	(20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-15	■■■■■, ■■■■	NC-15-0669-R0001: ANTI-FXA AND THROMBIN GENERATION ASSAY QUALIFICATION FOR EDOXABAN IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-16	■■■■■	NC-12-0468-R0001: PRT064445 Phase I PD Assay (Anti-fXa) Qualification and Acceptance Criteria	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-17	■■■■■,	NC-15-0650-R0001: ANTI-FXA AND THROMBIN GENERATION ASSAY QUALIFICATION FOR ENOXAPARIN IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-18	■■■■■	NC-15-0621-R0001: VALIDATION REPORT: APIXABAN ASSAY (MODIFIED ANTI-XA)	20■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-19	■■■■■	NC-15-0620-R0001: VALIDATION REPORT: RIVAROXABAN ASSAY (MODIFIED ANTI-XA)	20■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-20	■■■■■	NC-15-0618-R0001: VALIDATION REPORT: EDOXABAN ASSAY (MODIFIED ANTI-XA)	20■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-21		NC-15-0617-R0001: VALIDATION REPORT: ENOXAPARIN ASSAY(MODIFIED ANTI-XA)	20■年■月■日		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-22		NC-15-0702-P0001: Neutralizing Activity Assay Protocol	(20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-23		NC-17-0814-R0001: Validation of an Enoxaparin Assay (Modified Anti-IIa)	20■年■月■日		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-24		NC-17-0777-R0001: REVERSAL OF FXA INHIBITOR-INDUCED INHIBITION OF THROMBIN GENERATION IN HUMAN PLASMA MEASURED BY THREE VERSIONS OF THE THROMBIN GENERATION ASSAY	(20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-25		NC-13-0519-R0001: METHOD QUALIFICATION AND ASSAY ACCEPT CRITERIA FOR PRT064445 PROOF OF CONCEPT STUDY (MODULE 1 - APIXABAN)	(20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-26	██████████	NC-13-0521-R0001: METHOD QUALIFICATION AND ASSAY ACCEPT CRITERIA FOR PRT064445 PROOF OF CONCEPT STUDY (MODULE 2 - RIVAROXABAN)	(20██年██月██日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-27	██████████	NC-15-0622-R0001: VALIDATION REPORT: THROMBIN GENERATION (CAT)	20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-28	██████████	NC-17-0806-R0001: VALIDATION REPORT: Tissue Factor Independent Thrombin Generation (CAT)	20██年██月██日	██████████	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-29	██████████	CQ-12-4-002-R4-A1: EVALUATION OF PROTHROMBIN FRAGMENT 1 +2 (F1.2), THROMBIN-ANTITHROMBIN (TAT), AND TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (TFPI) ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAYS (ELISA) METHODS FOR PRT064445-SAD STUDY	20██年██月██日～ 20██年██月██日 (20██年██月██日)	██████████	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-30		CQ-12-4-002-R6-A1: TESTING ANTITHROMBIN III AND TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (TFPI) ENZYME LINKED IMMUNOASSAYS (ELISA'S) FOR INTERFERENCE WITH PRT064445	20██年██月██日 (20██年██月██日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-31		NC-17-0770-R0001: Analysis of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor Protein Levels in Human Plasma Using AssayMax Total TFPI ELISA (Assaypro Catalog # ET1005-1)	(20██年██月██日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-32		CQ-12-4-002-R5-A1: EVALUATION OF STAGO ASSERACHROM FREE TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (FREE TFPI) ELISA KIT FOR PRT064445-SINGLE ASCENDING DOSE (SAD) STUDY	20██年██月██日 (20██年██月██日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-33		NC-17-0767-R0001: Analysis of Free Tissue Factor Pathway Inhibitor (fTFPI) Levels in Human Plasma using Asserachrom FREE TFPI kit (Stago Catalog # 00262)	(20██年██月██日)		海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-34		CQ-17-04-024-R1-A1: Validation of Quantikine® Human TFPI Immunoassay (R&D Systems Inc) for Measuring the Tissue Factor Pathway Inhibitor Levels in Human Plasma (Reference Cat# DTFP10)	(20 年 月 日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-35		NC-16-0755-R0001: TFPI ACTICHROME ACTIVITY ASSAY QUALIFICATION	(20 年 月 日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-36		NC-17-0807-R0001: Validation of Actichrome TFPI Activity Assay for Measuring the Tissue Factor Pathway Inhibitor Activity in Human Plasma (Reference# 848)	(20 年 月 日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-37		NC-17-0768-R0001: Quantitative Determination of Plasma D-dimer Levels by Immuno-Turbidimetric Assay Using STA-LIATEST-D-DI Kit (Catalog #00515)	(20 年 月 日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-38		CQ-12-4-004-R1-A1: TESTING PROTHROMBIN FRAGMENT 1.2 (F 1.2), THROMBIN-ANTITHROMBIN (TAT), TOTAL TISSUE FACTOR INHIBITOR PATHWAY INHIBITOR (TFPI) AND STA-LIATEST D-DI KITS FOR INTERFERENCE WITH APIXABAN AND APIXABAN+ PRT064445	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日 (20 年 月 日)		海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-39	■■■■■	CQ-12-4-004-R18: TESTING THE INTERFERENCE EFFECTS OF RIVAROXABAN + PRT064445 ON PLATELET FACTOR 4 (PF4), β -THROMBOGLOBULIN (β -TG), SOLUBLE THROMBOMODULIN (STM), TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR (TPA), PLASMIN-ANTIPLASMIN COMPLEX (PAP), THROMBIN ACTIVATABLE INHIBITOR (TAFI), AND FREE TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (FTFPI) ELISA ASSAYS	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日 (20■■年■■月■■日)	■■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-40	■■■■■	CQ-12-4-004-R20: TESTING PROTHROMBIN FRAGMENT 1.2 (F 1.2), THROMBIN-ANTITHROMBIN COMPLEX (TAT), AND TOTAL TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (TTFPI) ELISA KITS FOR INTERFERENCE WITH EDOXABAN AND EDOXABAN + PRT064445	20■■年■■月■■日 (20■■年■■月■■日)	■■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-41	■■■■■	CQ-12-4-004-R8: Testing Prothrombin Fragment 1.2 (F 1.2), Thrombin-Antithrombin (TAT), and Total Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) ELISA kits for Interference with Enoxaparin and Enoxaparin+ PRT064445	20■■年■■月■■日 (20■■年■■月■■日)	■■■■■	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-42		NC-0623-R0001: D-DIMER QUANTITATIVE ASSAY METHOD VALIDATION SUMMARY (20██年██月██日)	(20██年██月██日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-43		NC-17-0769-R0001: Analysis of for the Quantitative Determination of Human ProthrombinFragment F1+2 using the Enzygnost F 1+2 (monoclonal) Enzyme Immunoassay (Catalog # OPBD03)	(20██年██月██日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-44		CQ-12-4-004-R3-A1: TESTING ASSERACHROM FREE TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (FTFPI) ELISA KIT FOR INTERFERENCE WITH APIXABAN AND APIXABAN+ PRT064445	20██年██月██日 (20██年██月██日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-45		CQ-12-4-004-R19: TESTING THE INTERFERENCE EFFECTS OF RIVAROXABAN ON TOTAL TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (TTFPI) ELISA IN PLASMA SAMPLES TREATED WITH A FIXED CONCENTRATION OF PRT064445	20██年██月██日 (20██年██月██日)		海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-46	■■■■■	CQ-12-4-004-R22: Testing the Interference Effects of Edoxaban + PRT064445 on Platelet Factor 4 (PF4), β -Thromboglobulin (β -TG), soluble Thrombomodulin (sTM), Tissue Plasminogen Activator (tPA), Plasmin-Antiplasmin Complex (PAP), Thrombin Activatable Fibrinolytic Inhibitor (TAFI), and free Tissue Factor Pathway Inhibitor (FTFPI) ELISAs	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日 (20■■年■■月■■日)	■■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-47	■■■■■	CQ-12-4-004-R13: TESTING THE INTERFERENCE EFFECTS OF ENOXAPARIN AND ENOXAPARIN + PRT064445 ON PLATELET FACTOR 4 (PF4), β -THROMBOGLOBULIN (β -TG), SOLUBLE THROMBOMODULIN (STM), TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR (TPA), PLASMIN-ANTIPLASMIN COMPLEX (PAP), THROMBIN ACTIVATABLE FIBRINOLYTIC INHIBITOR (TAFI), AND FREE TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (FTFPI) ELISA ASSAYS	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日 (20■■年■■月■■日)	■■■■■	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-48		NC-15-0619-R0001 ([REDACTED] [REDACTED] 211VR396V0): VALIDATION OF PROTHROMBIN FRAGMENT F 1+2 DS2 ANALYZER S.N. 1DSA1214	(20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-49		NC-17-0765-R0001: Analysis of ATIII in Human Plasma using AssayMax Human ATIII ELISA Kit (AssayPro Catalog # EA3303-1)	(20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-50		CQ-12-4-004-R5-A1: TESTING THE EFFECTS OF APIXABAN ON DETECTION OF TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (TFPI) LEVELS IN PLASMA SAMPLES TREATED WITH A FIXED CONCENTRATION OF PRT064445	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 (20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-51		NC-17-0766-R0001: Determination of dilute Russell's Viper Venom Clotting Time (dRVVT) using DVVtest ([REDACTED] [REDACTED])	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-52		NC-17-0792-R0001: () CQ-16-04-015-R1-A1) Testing Interference Effects of Anti-FXa Antibodies in Coagulation Assays, and Evaluation of Methods for Development of an Assay for Detection of anti-FXa Levels	20 年 月 日～ 20 年 月 日 (20 年 月 日)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-53		NC-15-0643-R0001 (-11-042-060-REP): VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-PRT064445 ANTIBODIES IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20 年 月 日)		海外	社内資料	参考	無
		NC-15-0643-R0001-1 (-11-042-060): BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT ADDENDUM-VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-PRT064445 ANTIBODIES IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20 年 月 日)		海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-54		NC-15-0645-R0001 (■■■■-11-042-093): VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-FACTOR X ANTIBODIES IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無
		NC-15-0645-R0001-1 (■■■■-11-042- 093.01) BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT ADDENDUM: VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-FACTOR X ANTIBODIES IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-55		NC-17-0805-R0001: Validation of an Assay for Detection of Functional Neutralizing Anti-Factor X Antibody (DFA) Levels in Human Plasma (an aPTT-based nAb Assay)	(20■■年■■月■■日)	■■■■	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.1.4-56	[REDACTED]	NC-15-0642-R0001 ([REDACTED]-11-042-095): BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT-VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-FACTOR XA ANTIBODIES IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
	[REDACTED]	NC-15-0642-R0001-1 ([REDACTED]-11-042-095): BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT ADDENDUM-VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-FACTOR XA ANTIBODIES IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-57	[REDACTED]	NC-17-0783-R0001 ([REDACTED]-16-042- 1554.01-REP): VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI- HOST CELL PROTEIN ANTIBODIES IN CITRATED HUMAN PLASMA	(20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)	[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1	—	14-506: Open-Label Study of the Pharmacokinetics of Andexanet Alfa in Younger and Older Healthy Subjects Receiving Apixaban	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日 (20■■年■■月■■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書								
5.3.3.5-1		PK-PD/ EXPOSURE-RESPONSE REPORT: Analysis and model development of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously administered andexanet after dosing to steady state with one of three fXa inhibitors, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in healthy volunteers	(20 年 月 日)		海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5-2		MODELING AND SIMULATION REPORT: Population PK and PK/PD Analyses of Intravenously Administered Andexanet Alfa after Dosing to Steady State with a fXa Inhibitor, Rivaroxaban or Apixaban, in Healthy Subjects and Patients Receiving a fXa Inhibitor Who have Acute Major Bleeding	(20 年 月 日)		海外	社内資料	評価	有

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.3.5-3	■	MODELING AND SIMULATION REPORT ADDENDUM: Population PK and PK/PD Analyses of Intravenously Administered Andexanet Alfa after Dosing to Steady State with a fXa Inhibitor, Rivaroxaban, Apixaban, or Edoxaban in Healthy Subjects and Patients Receiving a fXa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding	(20■年■月■日)	■	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5-4	■	MODELING AND SIMULATION REPORT ADDENDUM 2: Population PK and PK/PD Analyses of Intravenously Administered Andexanet Alfa after Dosing to Steady State with a fXa Inhibitor, Rivaroxaban, Apixaban, or Edoxaban in Healthy Subjects and Patients Receiving a fXa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding	(20■年■月■日)	■	海外	社内資料	評価	有

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1-1	—	12-502, Module 1: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered PRT064445 after Dosing to Steady State with One of Four Direct/Indirect fXa inhibitors in Healthy Volunteers	2012年 月 日～ 20 年 月 日 (20 年 月 日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.1-2	—	12-502, Module 2: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered PRT064445 after Dosing to Steady-State with One of Four Direct/Indirect fXa inhibitors in Healthy Volunteers	20 年 月 日～ 20 年 月 日 (20 年 月 日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.4.1-3	—	12-502, Module 3: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered PRT064445 after Dosing to Steady-State with One of Four Direct/Indirect fXa inhibitors in Healthy Volunteers	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日 (20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.1-4	—	12-502, Module 4: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered PRT064445 after Dosing to Steady-State with One of Four Direct/Indirect fXa inhibitors in Healthy Volunteers	20■■年■月■日～ 2015年■月■日 (20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	—	14-503: A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY IN OLDER SUBJECTS TO ASSESS SAFETY AND THE REVERSAL OF APIXABAN ANTICOAGULATION WITH INTRAVENOUSLY ADMINISTERED ANDEXANET ALFA	2014年3月■日～ 20■年■月■日 (20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1-2	—	14-504: A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY IN OLDER SUBJECTS TO ASSESS SAFETY AND THE REVERSAL OF RIVAROXABAN ANTICOAGULATION WITH INTRAVENOUSLY ADMINISTERED ANDEXANET ALFA	2014年5月■日～ 2015年■月■日 (20■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.5.1-3	■■■■■	14-505: Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4)	2015年4月10日～ 2020年■月■日 (20■■年■月■日) Data Cutoff date 2020年6月30日	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	国内 及び 海外	社内資料	評価	有
	■■■■■	14-505: Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4) Addendum to the clinical study report	2015年4月10日～ 2020年■月■日 (20■■年■月■日) Data Cutoff date 20■■年■月■日	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	国内 及び 海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-4	—	16-508: A PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF ANDEXANET ALFA ADMINISTERED TO HEALTHY JAPANESE AND CAUCASIAN SUBJECTS (PART 1)	2017年■月■日～ 20■■年■月■日 (20■■年■月■日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	有

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.5.1-5	██████████	16-508: A PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF ANDEXANET ALFA ADMINISTERED TO HEALTHY JAPANESE AND CAUCASIAN SUBJECTS (PART 2)	20██年██月██日～ 2019年8月13日 (20██年██月██日)	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Integrated Summary of Safety Tables	—	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Integrated Summary of Safety Listings	—	Portola Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無
	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Safety	—	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.5.3-2	Alexion Pharma GK	Andexanet Japanese PK Analysis Report	2020年12月17日	Alexion Pharma GK	国内	社内資料	参考	無
5.3.5.4 その他の試験報告書								
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report #1 (03 May 2018 - 02 Aug 2018)	—	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-2	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report #2 (03 Aug 2018 - 02 Nov 2018)	—	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-3	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report #3 (03 Nov 2018 - 02 Feb 2019)	—	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-4	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report #4 (03 Feb 2019 - 02 May 2019)	—	—	—	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.6-5	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report #5 (03 May 2019 - 02 Aug 2019)	—	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-6	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report #6 (03 Aug 2019 - 02 Nov 2019)	—	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-7	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report #7 (03 Nov 2019 - 02 Feb 2020)	—	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-8	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report #8 (03 Feb 2020 - 02 May 2020)	—	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-9	Portola Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report #9 (03 May 2020 - 02 Aug 2020)	—	—	—	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	Alexion Pharaceuticals, Inc	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	国内 及び 海外	社内資料	参考	無
5.3.7-2	Alexion Pharaceuticals, Inc	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	国内 及び 海外	社内資料	参考	無
5.3.7-3	Alexion Pharaceuticals, Inc	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	国内 及び 海外	社内資料	参考	無
5.3.7-4	Alexion Pharaceuticals, Inc	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	国内 及び 海外	社内資料	参考	無
5.3.7-5	Alexion Pharaceuticals, Inc	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	—	国内 及び 海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.4 参考文献								
5.4-1	Genmin Lu, et al.	A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa.	—	—	—	Nat Med. 2013 Apr;19(4):446-51.	—	—
5.4-2	S. J. Connolly, et al.	Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors.	—	—	—	N Engl J Med. 2016 Sep;375(12):1131-41.	—	—
5.4-3	D. M. Siegal, et al.	Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity.	—	—	—	N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2413-24.	—	—
5.4-4	T. Orfeo, et al.	Anticoagulation by factor Xa inhibitors.	—	—	—	J Thromb Haemost. 2010 Aug;8(8):1745-53.	—	—
5.4-5	C. B. Granger, et al.	Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.	—	—	—	N Engl J Med 2011;365(11):981-92.	—	—
5.4-6	D. W. Hosmer, et al.	Applied logistic regression, 2nd ed., Assessing the Fit of the Model.	—	—	—	New York: John Wiley & Sons Inc. 2000; pp. 143-202.	—	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.4-7	D. E. Baker	Approvals, Submission, and Important Labeling Changes for US Marketed Pharmaceuticals.	—	—	—	Hosp Pharm. 2015 Feb;50(2):154-66.	—	—
5.4-8	C. Held, et al.	Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial.	—	—	—	Eur Heart J. 2015 May;36(20):1264 -72.	—	—
5.4-9	Masato K., et al.	Confirmation of model-based dose selection for a Japanese phase III study of rivaroxaban in non-valvular atrial fibrillation patients.	—	—	—	Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(4):321- 31.	—	—
5.4-10	R. P. Giugliano, et al.	Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.	—	—	—	N Engl J Med 2013;369(22):209 3-104.	—	—
5.4-11	R. Sarode, et al.	Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study.	—	—	—	Circulation. 2013 Sep;128(11):1234 -43.	—	—
5.4-12	C. V. Pollack Jr., et al.	Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis.	—	—	—	N Engl J Med. 2017 Aug;377(5):431- 41.	—	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.4-13	G. T. Gerotziakas, et al.	In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban.	—	—	—	J Thromb Haemost. 2007 Apr;5(4):886-8.	—	—
5.4-14	T. Takahito, et al.	Model-based Dose Selection for Phase III Rivaroxaban Study in Japanese Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation.	—	—	—	Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(1):59-70.	—	—
5.4-15	B. Davies, et al.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	—	—	—	Pharm Res. 1993 Jul;10(7):1093-5.	—	—
5.4-16	W. Mueck, et al.	Population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention.	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2011;50(10):675- 686.	—	—
5.4-17	Xu Steven Xu, et al.	Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with acute coronary syndromes.	—	—	—	Br J Clin Pharmacol. 2012;74(1):86-97.	—	—
5.4-18	I. G. Girgis, et al.	Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF.	—	—	—	J Clin Pharmacol. 2014;54(8):917- 927.	—	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.4-19	B. Cirincione, et al.	Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation.	—	—	—	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2018 Nov;7(11):728- 38.	—	—
5.4-20	E. H. J. Krekels, et al.	Population pharmacokinetics of edoxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 study, a phase III clinical trial.	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2016. 55:1079- 1090.	—	—
5.4-21	T. Ikeda, et al.	Real-world outcomes of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS).	—	—	—	J Cardiol. 2019 Jul;74(1):60-6.	—	—
5.4-22	W. Qureshi, et al.	Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation.	—	—	—	Am J Cardiol. 2014 Feb;113(4):662-8.	—	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.4-23	A. Niessner, et al.	Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management-a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis.	—	—	—	Eur Heart J. 2017 Jun;38(22):1710-6.	—	—
5.4-24	D. M. Witt, et al.	Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding.	—	—	—	Arch Intern Med. 2012 Oct;172(19):1484-91.	—	—
5.4-25	W. Mueck, et al.	Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring.	—	—	—	Thromb J. 2013 Jun;11(1):10.	—	—
5.4-26	M. R. Patel, et al.	Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.	—	—	—	N Engl J Med 2011;365(10):883-91.	—	—

1.12 添付資料一覧

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有無
5.4-27	H. Inoue, et al.	Safety and effectiveness of apixaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: A regulatory postmarketing surveillance, the STANDARD study.	—	—	—	J Arrhythm. 2019 May;35(3):506-14.	—	—
5.4-28	D. Kubitza, et al.	Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 2005 Oct;78(4):412-21.	—	—
5.4-29	T. Baglin	The measurement and application of thrombin generation.	—	—	—	Br J Haematol. 2005 Sep;130(5):653-61.	—	—
5.4-30	N. Sengupta, et al.	The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study.	—	—	—	Am J Gastroenterol. 2015 Feb;110(2):328-35.	—	—
5.4-31	大石昌代, 今井康彦, 越前宏俊.	日本語公開資料に基づく新規経口抗凝固薬 (NOAC) の薬物動態特性の比較と解説	—	—	—	日本TDM学会. 2016; 33(3):75-85.	—	—
5.4-32	T. Yamashita, et al.	Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: Final report of a two-year postmarketing surveillance study (ETNA-AF-Japan).	—	—	—	J Arrhythm. 2021;37(2):370-83.	—	—

提出すべき資料がない項目リスト

第3部(モジュール3):品質に関する文書
3.2.R 各極の要求資料 3.3 参考文献
第4部(モジュール4):非臨床試験報告書
4.2.1 薬理試験 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 4.2.2 薬物動態試験 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 4.2.3 毒性試験 4.2.3.3 遺伝毒性試験 4.2.3.4 がん原性試験 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 4.2.3.6 局所刺激性試験 4.2.3.7 その他の毒性試験
第5部(モジュール5):臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書 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 臨床薬物動態(PK)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 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 5.3.5.2 非対照試験報告書 5.3.5.4 その他の試験報告書