

ジスバルカプセル 40mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は田辺三菱製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

田辺三菱製薬株式会社

ジスバルカプセル 40mg
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 品質に関する試験	6
1.5.2.1.1 原薬	6
1.5.2.1.2 製剤	6
1.5.2.2 非臨床試験	6
1.5.2.2.1 薬理試験	6
1.5.2.2.2 薬物動態試験	7
1.5.2.2.3 毒性試験	8
1.5.2.3 臨床試験	9
1.5.2.3.1 国内第 I 相試験	9
1.5.2.3.2 国内第 II／III 相試験.....	10
1.5.2.3.3 海外臨床試験	10
1.5.3 治験相談の経緯.....	10
1.5.3.1 ■■■■■ ■■■■■ 相談	10
1.5.3.2 ■■■■■ ■■■■■ 相談.....	10
1.5.3.3 ■■■■■ 相談	10
1.5.3.4 ■■■■■ 相談	11
1.5.3.5 ■■■■■ 相談	11
1.5.3.6 ■■■■■ 相談	11
1.5.4 申請効能・効果及び用法・用量.....	11

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
Caco-2	carcinoma colon-2	ヒト結腸癌由来（細胞）
DHTBZ	dihydratetabenazine	ジヒドロテトラベナジン
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎由来（細胞）
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
VMAT	vesicular monoamine transporter	小胞モノアミントランスポータ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ジスバルカプセル 40mg（以下、本剤）の有効成分であるバルベナジントシル酸塩（以下、MT-5199）（[図 1.5.1-1](#)）は、小胞モノアミントランスポータ（以下、VMAT）2 に対する選択性が高い(+)- α -ジヒドロテトラベナジン（以下、DHTBZ）（NBI-98782）をバリンエステル化した経口プロドラッグであり、米国の Neurocrine Biosciences 社により創製された。日本における開発は田辺三菱製薬株式会社が行っている。MT-5199 は、活性代謝物 NBI-98782 に代謝された後、シナプス前部の小胞に存在する VMAT2 を選択的に阻害してモノアミンの取り込みを抑制し、シナプス間隙に放出されるドーパミン量を減少させることで、遅発性ジスキネジア患者における不随意運動を改善する。本剤は米国において 2017 年 4 月 11 日に承認を取得している。また 2021 年 4 月現在、シンガポール、タイ、インドネシア、マレーシア及び韓国において承認申請中である。この他に米国では、トゥレット症候群患者、及びハンチントン病に伴う舞踏運動患者を対象とした治験が Neurocrine Biosciences 社により実施されている。なお、本項において、海外試験の本治験薬コード NBI-98854 は、試験番号を除き、国内試験の本治験薬コード MT-5199 に置き換えて記載した。

本剤を開発した根拠は、[2.5.1](#) 及び [2.5.6](#) に記す。

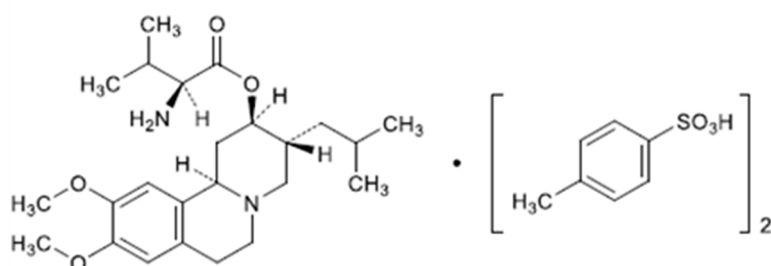


図 1.5.1-1 MT-5199 の構造式

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を[図 1.5.2-1](#)に示す。

試 験 項 目			
品 質	原薬	安定性	
	製剤	安定性	
薬 理	効力薬理		
	副次的薬理		
	安全性薬理		
薬物動態	吸収		
	分布		
	代謝		
	排泄		
	薬物動態学的薬物相互作用		
毒 性	単回投与毒性		
	反復投与毒性		
	遺伝毒性		
	がん原性		
	生殖発生毒性	受胎能／初期胚	
		胚・胎児発生	
		出生前／後の発生	
		幼若動物	
	他	不純物	
		光毒性	
臨床試験	国内1相	日本人健康成人男性 (MT-5199-J01)	
	国内2/3相	遅発性ジスキネジア患者 (MT-5199-J02)	
	海外1相	健康成人 QT/QTc試験 (NB1-98854-1401)	
		健康成人 Pilot Thorough QT/QTc試験 (NB1-98854-1301)	
	健康成人男性 単回投与及び反復投与 (NB1-98854-0901)		

図 1.5.2－1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する試験

1.5.2.1.1 原薬

MT-5199 原薬の安定性試験については、医薬品規制調和国際会議（以下、ICH）の安定性試験ガイドライン {Q1A (R2)} 及び新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン (Q1B) に準拠して、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光）を 20 年 月 から実施した。その結果、長期保存試験 60 箇月（2 ロット）及び 48 箇月（1 ロット）、加速試験 6 箇月まで経時的な変化及び変動をほとんど示さず、安定であった。また、いずれの苛酷条件においても試験開始時と比較して経時的な変化をほとんど示さず安定であった。

以上の結果より、MT-5199 原薬のリテスト期間は 条件 下で 箇月 と設定した。なお、長期保存試験（ ロット）は継続して実施中である (2.3.S.7)。

1.5.2.1.2 製剤

MT-5199 製剤の安定性試験については、ICH の安定性試験ガイドライン {Q1A (R2)} 及び新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン (Q1B) に準拠して、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光）を 20 年 月 から実施した。その結果、長期保存試験 箇月 及び加速試験 6 箇月並びに苛酷試験（光）において、試験開始時と比較して明確な品質の変化を認めず、安定であった。

以上の結果より、MT-5199 製剤を室温にて保存するときの有効期間は 60 箇月 と設定した (2.3.P.8)。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

1.5.2.2.1.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験は、20 年 月 ～20 年 月 に実施した。In vitro 試験において、MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006 及び NBI-124976）のラット及びヒト VMAT2 への [³H]DHTBZ の結合に対する阻害作用を評価した。また、ラット前脳を用いて MT-5199 及びテトラベナジンの代謝により生成する 4 つの DHTBZ 立体異性体の VMAT2 結合親和性を評価した。遅発性ジスキネジアの動物モデルはいくつか報告されているが、ヒトにおける遅発性ジスキネジアを適切に模倣する動物モデルは確立されていない。そこで、in vivo 試験は、ラットにおける VMAT2 阻害作用によって脳内モノアミンが減少することで誘発される代替マーカー（眼瞼下垂、自発運動量減少及び血清中プロラクチン量増加）を用いて、MT-5199 及び NBI-98782 並びにテトラベナジンの VMAT2 阻害作用を評価した。また、ラットに MT-5199 を投与し、MT-5199 あるいはその代謝物のうちのどの化合物が in vivo 薬理作用の発現に寄与するかを推定する試験を実施した。試験結果の概略は 2.4.2 のとおりである。

1.5.2.2.1.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験は、20■年■月～20■年■月に実施した。MT-5199 及びその代謝物について、VMAT1 及びその他の受容体、トランスポータ並びにイオンチャネルに対する選択性を結合試験で評価した。試験結果の概略は 2.4.2 のとおりである。

1.5.2.2.1.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験は、ICH S7A ガイドライン及び S7B ガイドラインに従い、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下、GLP）に準拠して、20■年■月～20■年■月に実施した。*in vitro* 試験として、human ether-a-go-go related gene (hERG) 電流への作用を評価した。また、ラットあるいはイヌを用いて、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響を評価した。試験結果の概略は 2.4.2 のとおりである。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

1.5.2.2.2.1 吸収

吸収に関する試験は、20■年■月～20■年■月に実施した。*in vitro* 試験として、ヒト結腸癌由来細胞（Caco-2 細胞）及びヒト P-糖たん白質（P-gp）発現 Madin Darby イヌ腎臓細胞（MDCK 細胞）を用いた膜透過性試験を実施した。また、*in vivo* 試験として、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた MT-5199 の単回投与試験、並びにマウス、ラット、妊娠ウサギ及びイヌを用いた MT-5199 の反復投与試験を実施し、MT-5199 及び代謝物（NBI-98782 及び／又は NBI-136110）の薬物動態パラメータを評価した。試験結果の概略は 2.4.3 のとおりである。

1.5.2.2.2.2 分布

分布に関する試験を、20■年■月～20■年■月に実施した。*In vitro* 試験として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿を用いてたん白結合試験を実施した。また、ヒト血液を用いて血球中への移行を評価した。*In vivo* 試験として、ラットに¹⁴C]標識 MT-5199 を単回経口投与したときの組織中放射能濃度並びにラットに MT-5199 を単回経口投与したときの MT-5199 及び活性代謝物 NBI-98782 の脳内濃度を測定した。また、妊娠ラットに MT-5199 を投与し、MT-5199 及びその代謝物の胎児への移行を評価した。試験結果の概略は 2.4.3 のとおりである。

1.5.2.2.2.3 代謝

代謝に関する試験を、20■年■月～20■年■月に実施した。*In vitro* 試験として、ラット、

イヌ及びヒト肝細胞を用いた MT-5199 の薬物代謝試験並びにヒト肝細胞を用いた NBI-98782 の薬物代謝試験を実施した。また、MT-5199 及び NBI-98782 の *in vitro* 代謝に関与する酵素の推定を実施した。 *In vivo* 試験として、 $[^{14}\text{C}]$ 標識 MT-5199 投与後のラット、イヌ及びヒトの血漿及び排泄物試料を用いて代謝物及び代謝経路を同定した。試験結果の概略は 2.4.3 のとおりである。

1.5.2.2.2.4 排泄

排泄に関する試験を、20 年 月～20 年 月に実施した。ラット、イヌ及びヒトに $[^{14}\text{C}]$ 標識 MT-5199 を経口投与し、MT-5199 及びその代謝物の排泄経路を検討した。また、雌ラットに MT-5199 を経口投与したときの MT-5199 及びその代謝物の乳汁移行を検討した。試験結果の概略は 2.4.3 のとおりである。

1.5.2.2.2.5 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用に関する試験を、20 年 月～20 年 月に実施した。 *In vitro* 試験として、MT-5199、NBI-98782 及び NBI-136110 が薬物代謝酵素及び薬物トランスポータの阻害又は誘導を介して薬物相互作用を引き起こす可能性を評価した。試験結果の概略は 2.4.3 のとおりである。

1.5.2.2.3 毒性試験

主な毒性試験は、ICH M3 (R2)ガイドライン及びその他安全性評価に関する ICH ガイドラインに従い、GLP に準拠して実施した。

1.5.2.2.3.1 単回投与毒性試験

単回毒性試験は、ラット及びイヌを用いて 20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は 2.4.4.2 のとおりである。

1.5.2.2.3.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、マウス (91 日間まで)、ラット (6 ヶ月間まで) 及びイヌ (9 ヶ月間まで) を用いて、20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は 2.4.4.2 のとおりである。

2.7.6.9 のとおりである。

1.5.2.3.2 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験

██████ 相談 (1.5.3.2) の結果を踏まえ、遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害の患者を対象に、MT-5199 (40 mg/日又は80 mg/日) を反復経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 {MT-5199-J02 試験；二重盲検，48 週間 (6 週間のプラセボ対照二重盲検期及び 42 週間の二重盲検実薬継続投与期)} を 2017 年 6 月～2020 年 9 月に実施した。試験結果の概略は 2.7.6.16 のとおりである。

1.5.2.3.3 海外臨床試験

健康被験者を対象とした QT/QTc 試験 (NBI-98854-1401 試験)，Pilot Thorough QT/QTc 試験 (NBI-98854-1301 試験) 並びに単回投与及び反復投与試験 (NBI-98854-0901 試験) を 20██ 年██ 月～20██ 年██ 月に実施した。これらの試験結果の概略はそれぞれ 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15 のとおりである。また、海外で実施されたその他の 20 試験は参考資料とした。

1.5.3 治験相談の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を実施した。

1.5.3.1 ████████ 相談

20██ 年██ 月██ 日に██████ 相談 (受付番号：██████) を実施し、██████ の妥当性、及び██████ 及び██████ について相談した。なお、相談の詳細は 2.5.1.4.3.1, 1.13.2-1 のとおりである。

1.5.3.2 ████████ 相談

20██ 年██ 月██ 日██████ 相談 (受付番号：██████) を実施し、██████ について、██████ について、及び██████ について相談した。なお、相談の詳細は 2.5.1.4.3.3, 1.13.2-2 のとおりである。

1.5.3.3 ████████ 相談

██████ 相談 (受付番号：██████) を書面により 20██ 年██ 月██ 日までに実施し、██████

■■■■■について相談した。なお、相談の詳細は 1.13.2-3 のとおりである。

1.5.3.4 ■■■■■相談

20■■年■■月■■日に■■■■■相談（受付番号：■■■■■）を実施し、■■■■■
■■■■■，■■■■■の充足性及び妥当性等について相談した。
なお、相談の詳細は 2.5.1.4.3.5，1.13.2-4 のとおりである。

1.5.3.5 ■■■■■相談

■■■■■相談（受付番号：■■■■■）を書面により 20■■年■■月■■日までに実施し、■■■■■
■■■■■及び■■■■■について相談した。
なお、相談の詳細は 1.13.2-5 のとおりである。

1.5.3.6 ■■■■■相談

20■■年■■月■■日に■■■■■相談（受付番号：■■■■■）を実施し、■■■■■
■■■■■の妥当性、及び■■■■■，並びに■■■■■
■■■■■の妥当性について相談した。なお、相談の詳細は 2.5.1.4.3.6，1.13.2-6 のとおりである。

1.5.4 申請効能・効果及び用法・用量

以上の結果を踏まえ、以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

<効能・効果（案）>

遅発性ジスキネジア

<用法・用量（案）>

通常，成人にはバルベナジンとして 40 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，効果不十分な場合には 1 日 1 回 80 mg まで増量することができる。

ジスバルカプセル 40mg
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

田辺三菱製薬株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における使用状況.....	3
1.6.2 米国添付文書.....	4
1.6.2.1 米国添付文書 原文	4
1.6.2.2 米国添付文書 和訳概要	22
1.6.3 企業中核データシート（CCDS）	39

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は、米国において 2017 年 4 月に、シンガポールにおいて 2021 年 5 月に、タイにおいて 2021 年 8 月に、韓国において 2021 年 11 月に、インドネシアにおいて 2021 年 12 月に、それぞれ承認を取得している。また 2022 年 2 月現在、マレーシアにおいて承認申請中である。米国における使用状況等の概略を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 外国における使用状況等概略

国名	米国
販売名	INGREZZA
会社名	Neurocrine Biosciences, Inc.
許可年月日	2017 年 4 月 11 日
剤型・含量	カプセル, 40 mg, 60 mg 及び 80 mg
効能・効果	成人の遅発性ジスキネジア治療
用法・用量	・ 初回用量は 1 日 1 回 40 mg とする。1 週間後、推奨用量の 1 日 1 回 80 mg に増量する。反応性及び忍容性に基づき 1 日 1 回 40 mg 又は 60 mg を考慮してもよい。 ・ 食事の有無を問わず服用することができる。 ・ 中等度から高度の肝機能障害患者の推奨用量は、1 日 1 回 40 mg である。 ・ CYP2D6 Poor Metabolizer（代謝能が著しく低い又は欠損した患者）であることが確認されている患者への推奨用量は、1 日 1 回 40 mg である。
使用上の注意等	・ 傾眠：自動車の運転又は危険を伴う機械の操作の能力を損なう可能性がある。 ・ QT 延長：QT 間隔を延長する可能性がある。先天性 QT 延長症候群又は QT 間隔延長を伴う不整脈のある患者では使用を避ける。 ・ パーキンソニズム：市販後期間にパーキンソン様症状の症例が報告されており、一部は高度であった。臨床的に問題となるパーキンソン様の徴候又は症状が発現したときは、INGREZZA の用量を減量するか、投与を中止する。

1.6.2 米国添付文書

米国における最新（2021 年 4 月版）の添付文書の原文と和訳を添付する．

1.6.2.1 米国添付文書 原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

INGREZZA® (valbenazine) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2017

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.1) 4/2021

INDICATIONS AND USAGE

INGREZZA is a vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitor indicated for the treatment of adults with tardive dyskinesia. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The initial dosage is 40 mg once daily. After one week, increase the dose to the recommended dosage of 80 mg once daily. (2.1)
- Can be taken with or without food. (2.1)
- The recommended dosage for patients with moderate or severe hepatic impairment is 40 mg once daily. (2.2)
- The recommended dosage for known CYP2D6 poor metabolizers is 40 mg once daily. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 40 mg, 60 mg and 80 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to valbenazine or any components of INGREZZA. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Somnolence: May impair patient's ability to drive or operate hazardous machinery. (5.1)
- QT Prolongation: May cause an increase in QT interval. Avoid use in patients with congenital long QT syndrome or with arrhythmias associated with a prolonged QT interval. (5.2)

- Parkinsonism: Cases of parkinson-like symptoms, some of which were severe, have been reported in the postmarketing period. Reduce the dose or discontinue INGREZZA treatment in patients who develop clinically significant parkinson-like signs or symptoms. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reaction ($\geq 5\%$ and twice the rate of placebo): somnolence. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Neurocrine Biosciences, Inc. at 877-641-3461 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Dose adjustments due to drug interactions (2.4, 7.1):

Factors	Dose Adjustments for INGREZZA
Use of MAOIs with INGREZZA	Avoid concomitant use with MAOIs.
Use of strong CYP3A4 inducers with INGREZZA	Concomitant use is not recommended.
Use of strong CYP3A4 inhibitors with INGREZZA	Recommended dosage is 40 mg once daily.
Use of strong CYP2D6 inhibitors with INGREZZA	Recommended dosage is 40 mg once daily.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: May cause fetal harm. (8.1)
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

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

Revised: 4/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Dosing and Administration Information
2.2	Dosage Recommendations for Patients with Hepatic Impairment
2.3	Dosage Recommendations for Known CYP2D6 Poor Metabolizers
2.4	Dosage Recommendations for Concomitant Use with Strong CYP3A4 Inducers and Strong CYP3A4 or CYP2D6 Inhibitors
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Somnolence
5.2	QT Prolongation
5.3	Parkinsonism
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
6.2	Postmarketing Experience
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	Drugs Having Clinically Important Interactions with INGREZZA
7.2	Drugs Having No Clinically Important Interactions with INGREZZA
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.2	Lactation
8.4	Pediatric Use

8.5	Geriatric Use
8.6	CYP2D6 Poor Metabolizers
8.7	Hepatic Impairment
8.8	Renal Impairment
10	OVERDOSAGE
10.1	Human Experience
10.2	Management of Overdosage
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

INGREZZA is indicated for the treatment of adults with tardive dyskinesia [see *Clinical Studies* (14)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing and Administration Information

The initial dosage for INGREZZA is 40 mg once daily. After one week, increase the dose to the recommended dosage of 80 mg once daily. A dosage of 40 mg or 60 mg once daily may be considered depending on response and tolerability.

Administer INGREZZA orally with or without food [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.2 Dosage Recommendations for Patients with Hepatic Impairment

The recommended dosage for patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh score 7 to 15) is INGREZZA 40 mg once daily [see *Use in Specific Populations* (8.7), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.3 Dosage Recommendations for Known CYP2D6 Poor Metabolizers

The recommended dosage for known CYP2D6 poor metabolizers is INGREZZA 40 mg once daily [see *Use in Specific Populations* (8.6), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.4 Dosage Recommendations for Concomitant Use with Strong CYP3A4 Inducers and Strong CYP3A4 or CYP2D6 Inhibitors

Coadministration with Strong CYP3A4 Inducers

Concomitant use of strong CYP3A4 inducers with INGREZZA is not recommended [see *Drug Interactions* (7.1)].

Coadministration with Strong CYP3A4 Inhibitors

The recommended dosage for patients receiving strong CYP3A4 inhibitors is INGREZZA 40 mg once daily [see *Drug Interactions* (7.1)].

Coadministration with Strong CYP2D6 Inhibitors

The recommended dosage for patients receiving strong CYP2D6 inhibitors is INGREZZA 40 mg once daily [see *Drug Interactions* (7.1)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

INGREZZA capsules are available in the following strengths:

- 40 mg capsules with a white opaque body and purple cap, printed with 'VBZ' and '40' in black ink.
- 60 mg capsules with a dark red opaque body and purple cap, printed with 'VBZ' and '60' in black ink.
- 80 mg capsules with a purple opaque body and cap, printed with 'VBZ' and '80' in black ink.

4 CONTRAINDICATIONS

INGREZZA is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to valbenazine or any components of INGREZZA. Rash, urticaria, and reactions consistent with angioedema (e.g., swelling of the face, lips, and mouth) have been reported [*see Adverse Reactions (6.2)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Somnolence

INGREZZA can cause somnolence. Patients should not perform activities requiring mental alertness such as operating a motor vehicle or operating hazardous machinery until they know how they will be affected by INGREZZA [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.2 QT Prolongation

INGREZZA may prolong the QT interval, although the degree of QT prolongation is not clinically significant at concentrations expected with recommended dosing. In patients taking a strong CYP2D6 or CYP3A4 inhibitor, or who are CYP2D6 poor metabolizers, INGREZZA concentrations may be higher and QT prolongation clinically significant [*see Clinical Pharmacology (12.2)*]. For patients who are CYP2D6 poor metabolizers or are taking a strong CYP2D6 inhibitor, dose reduction may be necessary. For patients taking a strong CYP3A4 inhibitor, reduce the dose of INGREZZA to 40 mg once daily [*see Dosage and Administration (2.3, 2.4)*]. INGREZZA should be avoided in patients with congenital long QT syndrome or with arrhythmias associated with a prolonged QT interval. For patients at increased risk of a prolonged QT interval, assess the QT interval before increasing the dosage.

5.3 Parkinsonism

INGREZZA may cause parkinsonism in patients with tardive dyskinesia. Parkinsonism has also been observed with other VMAT2 inhibitors. In the 3 placebo-controlled clinical studies in patients with tardive dyskinesia, the incidence of parkinson-like adverse events was 3% of patients treated with INGREZZA and <1% of placebo-treated patients. Postmarketing safety reports have described parkinson-like symptoms, some of which were severe and required hospitalization. In most cases, severe parkinsonism occurred within the first two weeks after starting or increasing the dose of INGREZZA. Associated symptoms have included falls, gait disturbances, tremor, drooling and hypokinesia. In cases in which follow-up clinical information was available, parkinson-like symptoms were reported to resolve following discontinuation of INGREZZA therapy. Reduce the dose or discontinue INGREZZA treatment in patients who develop clinically significant parkinson-like signs or symptoms.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Hypersensitivity [*see Contraindications (4)*]
- Somnolence [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- QT Prolongation [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Parkinsonism [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

6.1 Clinical Trials Experience

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

Variable and Fixed Dose Placebo-Controlled Trial Experience

The safety of INGREZZA was evaluated in 3 placebo-controlled studies, each 6 weeks in duration (fixed dose, dose escalation, dose reduction), including 445 patients. Patients were 26 to 84 years of age with moderate to severe tardive dyskinesia and had concurrent diagnoses of mood disorder (27%) or schizophrenia/schizoaffective disorder (72%). The mean age was 56 years. Patients were 57% Caucasian, 39% African-American, and 4% other. With respect to ethnicity, 28% were Hispanic or Latino. All subjects continued previous stable regimens of antipsychotics; 85% and 27% of subjects, respectively, were taking atypical and typical antipsychotic medications at study entry.

Adverse Reactions Leading to Discontinuation of Treatment

A total of 3% of INGREZZA treated patients and 2% of placebo-treated patients discontinued because of adverse reactions.

Common Adverse Reactions

Adverse reactions that occurred in the 3 placebo-controlled studies at an incidence of $\geq 2\%$ and greater than placebo are presented in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions in 3 Placebo-Controlled Studies of 6-week Treatment Duration Reported at $\geq 2\%$ and >Placebo

Adverse Reaction ¹	INGREZZA (n=262) (%)	Placebo (n=183) (%)
General Disorders		
Somnolence (somnolence, fatigue, sedation)	10.9%	4.2%
Nervous System Disorders		
Anticholinergic effects (dry mouth, constipation, disturbance in attention, vision blurred, urinary retention)	5.4%	4.9%
Balance disorders/fall (fall, gait disturbance, dizziness, balance disorder)	4.1%	2.2%
Headache	3.4%	2.7%
Akathisia (akathisia, restlessness)	2.7%	0.5%
Gastrointestinal Disorders		
Vomiting	2.6%	0.6%
Nausea	2.3%	2.1%
Musculoskeletal Disorders		
Arthralgia	2.3%	0.5%

¹ Within each adverse reaction category, the observed adverse reactions are listed in order of decreasing frequency.

Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of INGREZZA

Other adverse reactions of $\geq 1\%$ incidence and greater than placebo are shown below. The following list does not include adverse reactions: 1) already listed in previous tables or elsewhere in the labeling, 2) for which a drug cause was remote, 3) which were so general as to be uninformative, 4) which were not considered to have clinically significant implications, or 5) which occurred at a rate equal to or less than placebo.

Endocrine Disorders: blood glucose increased

General Disorders: weight increased

Infectious Disorders: respiratory infections

Neurologic Disorders: drooling, dyskinesia, extrapyramidal symptoms (non-akathisia)

Psychiatric Disorders: anxiety, insomnia

During controlled trials, there was a dose-related increase in prolactin. Additionally, there was a dose-related increase in alkaline phosphatase and bilirubin, suggesting a potential risk for cholestasis.

6.2 Postmarketing Experience

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

Immune System Disorders: hypersensitivity reactions (including allergic dermatitis, angioedema, pruritis, and urticaria)

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: rash

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with INGREZZA

Table 2: Clinically Significant Drug Interactions with INGREZZA

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)	
<i>Clinical Implication:</i>	Concomitant use of INGREZZA with MAOIs may increase the concentration of monoamine neurotransmitters in synapses, potentially leading to increased risk of adverse reactions such as serotonin syndrome, or attenuated treatment effect of INGREZZA.
<i>Prevention or Management:</i>	Avoid concomitant use of INGREZZA with MAOIs.
<i>Examples:</i>	isocarboxazid, phenelzine, selegiline
Strong CYP3A4 Inhibitors	
<i>Clinical Implication:</i>	Concomitant use of INGREZZA with strong CYP3A4 inhibitors increased the exposure (C_{max} and AUC) to valbenazine and its active metabolite compared with the use of INGREZZA alone [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. Increased exposure of valbenazine and its active metabolite may increase the risk of exposure-related adverse reactions [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>].
<i>Prevention or Management:</i>	Reduce INGREZZA dose when INGREZZA is coadministered with a strong CYP3A4 inhibitor [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i>].
<i>Examples:</i>	itraconazole, ketoconazole, clarithromycin

Strong CYP2D6 Inhibitors	
<i>Clinical Implication:</i>	Concomitant use of INGREZZA with strong CYP2D6 inhibitors increased the exposure (C_{max} and AUC) to valbenazine's active metabolite compared with the use of INGREZZA alone [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]. Increased exposure of active metabolite may increase the risk of exposure-related adverse reactions [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)].
<i>Prevention or Management:</i>	Reduce INGREZZA dose when INGREZZA is coadministered with a strong CYP2D6 inhibitor [see <i>Dosage and Administration</i> (2.4)].
<i>Examples:</i>	paroxetine, fluoxetine, quinidine
Strong CYP3A4 Inducers	
<i>Clinical Implication:</i>	Concomitant use of INGREZZA with a strong CYP3A4 inducer decreased the exposure of valbenazine and its active metabolite compared to the use of INGREZZA alone. Reduced exposure of valbenazine and its active metabolite may reduce efficacy [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Prevention or Management:</i>	Concomitant use of strong CYP3A4 inducers with INGREZZA is not recommended [see <i>Dosage and Administration</i> (2.3)].
<i>Examples:</i>	rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort ¹
Digoxin	
<i>Clinical Implication:</i>	Concomitant use of INGREZZA with digoxin increased digoxin levels because of inhibition of intestinal P-glycoprotein (P-gp) [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Prevention or Management:</i>	Digoxin concentrations should be monitored when co-administering INGREZZA with digoxin. Increased digoxin exposure may increase the risk of exposure-related adverse reactions. Dosage adjustment of digoxin may be necessary.

¹ The induction potency of St. John's wort may vary widely based on preparation.

7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with INGREZZA

Dosage adjustment for INGREZZA is not necessary when used in combination with substrates of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, or CYP3A4/5 based on *in vitro* study results.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited available data on INGREZZA use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk. In animal reproductive studies, no malformations were observed when valbenazine was administered orally to rats and rabbits during the period of organogenesis at doses up to 1.8 or 24 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 80 mg/day based on mg/m² body surface area. However, administration of valbenazine to pregnant rats during organogenesis through lactation produced an increase in the number of stillborn pups and postnatal pup mortalities at doses <1 times the MRHD based on mg/m² [see *Data*]. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage in the U.S. general population is 2 to 4% and 15 to 20% of clinically recognized pregnancies, respectively.

Data

Animal Data

Valbenazine was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at 1, 5, and 15 mg/kg/day, which are approximately 0.1, 0.6, and 2 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m² body surface area. Valbenazine produced a significant decrease in maternal body weight gain at 0.6 and 2 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m². No adverse embryo fetal effects were produced when valbenazine was administered at doses up to 2 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m².

Valbenazine was administered orally to pregnant rabbits during the period of organogenesis at 20, 50, and 100 mg/kg/day, which are approximately 5, 12, and 24 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m². No malformations were observed at doses up to 24 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m². However, valbenazine produced a delay in fetal development (decreased fetal weights and delayed ossification) at 24 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m², likely secondary to maternal toxicity (decreased food intake and loss in body weight).

Valbenazine was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis through lactation (day 7 of gestation through day 20 postpartum) at 1, 3, and 10 mg/kg/day, which are approximately 0.1, 0.4, and 1.2 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m². Valbenazine produced an increase in the incidence of stillbirths and postnatal pup mortality at 0.4 and 1.2 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m². Valbenazine did not affect neurobehavioral function including learning and memory and had no effect on sexual maturation at doses <1 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m² (because of death in the majority of the high dose group (1.2 times the MRHD), these parameters were not assessed in this group).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of valbenazine or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Valbenazine and its metabolites have been detected in rat milk at concentrations higher than in plasma following oral administration of valbenazine at doses 0.1 to 1.2 times the MRHD based on mg/m². Based on animal findings of increased perinatal mortality in exposed fetuses and pups, advise a woman not to breastfeed during treatment with INGREZZA and for 5 days after the final dose.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of INGREZZA have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

No dose adjustment is required for elderly patients. In 3 randomized, placebo-controlled studies of INGREZZA, 16% were 65 years and older. The safety and effectiveness were similar in patients older than 65 years compared to younger patients.

8.6 CYP2D6 Poor Metabolizers

Dosage reduction of INGREZZA is recommended for known CYP2D6 poor metabolizers [*see Dosage and Administration (2.3)*]. Increased exposure (C_{max} and AUC) to valbenazine's active metabolite is anticipated in CYP2D6 poor metabolizers. Increased exposure of active metabolite may increase the risk of exposure-related adverse reactions [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

Dosage reduction of INGREZZA is recommended for patients with moderate or severe hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.2)]. Patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score 7 to 15) had higher exposure of valbenazine and its active metabolite than patients with normal hepatic function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.8 Renal Impairment

Dosage adjustment is not necessary for patients with mild, moderate, or severe renal impairment. INGREZZA does not undergo primary renal clearance [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

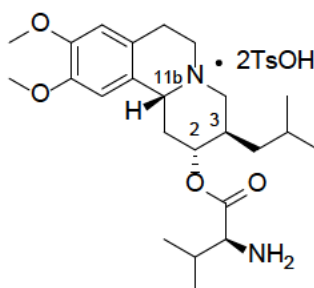
The pre-marketing clinical trials involving INGREZZA in approximately 850 subjects do not provide information regarding symptoms with overdose.

10.2 Management of Overdosage

No specific antidotes for INGREZZA are known. In managing overdose, provide supportive care, including close medical supervision and monitoring, and consider the possibility of multiple drug involvement. If an overdose occurs, consult a Certified Poison Control Center (1-800-222-1222 or www.poison.org).

11 DESCRIPTION

INGREZZA contains valbenazine, a vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitor, present as valbenazine tosylate salt, with the chemical name, L-Valine, (2*R*,3*R*,11*bR*)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-9,10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-2*H*-benzo[*a*]quinolizin-2-yl ester, 4-methylbenzenesulfonate (1:2). Valbenazine tosylate is slightly soluble in water. Its molecular formula is C₃₈H₅₄N₂O₁₀S₂, and its molecular weight is 762.97 g/mol (ditosylate salt) with the following structure:



The molecular formula of valbenazine free base is C₂₄H₃₈N₂O₄ and its molecular weight is 418.57.

INGREZZA capsules are intended for oral administration only. Each capsule contains 73 mg, 109 mg or 146 mg of valbenazine tosylate equivalent to 40 mg, 60 mg or 80 mg of valbenazine free base, respectively. The capsules contain the following inactive ingredients: hypromellose, isomalt, magnesium stearate, pregelatinized starch, and silicified microcrystalline cellulose. The capsule shells contain candurin silver fine, FD&C Blue#1, FD&C Red#40, and gelatin.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of valbenazine in the treatment of tardive dyskinesia is unclear, but is thought to be mediated through the reversible inhibition of vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2), a transporter that regulates monoamine uptake from the cytoplasm to the synaptic vesicle for storage and release.

12.2 Pharmacodynamics

Valbenazine inhibits human VMAT2 ($K_i \sim 150$ nM) with no appreciable binding affinity for VMAT1 ($K_i > 10$ μ M). Valbenazine is converted to the active metabolite $[+]-\alpha$ -dihydrotetrabenazine ($[+]-\alpha$ -HTBZ). $[+]-\alpha$ -HTBZ also binds with relatively high affinity to human VMAT2 ($K_i \sim 3$ nM). Valbenazine and $[+]-\alpha$ -HTBZ have no appreciable binding affinity ($K_i > 5000$ nM) for dopaminergic (including D2), serotonergic (including 5HT2B), adrenergic, histaminergic or muscarinic receptors.

Cardiac Electrophysiology

INGREZZA may cause an increase in the corrected QT interval in patients who are CYP2D6 poor metabolizers or who are taking a strong CYP2D6 or CYP3A4 inhibitor. An exposure-response analysis of clinical data from two healthy volunteer studies revealed increased QTc interval with higher plasma concentrations of the active metabolite. Based on this model, patients taking an INGREZZA 60 mg or 80 mg dose with increased exposure to the metabolite (e.g., being a CYP2D6 poor metabolizer) may have a mean (upper bound of double-sided 90% CI) QT prolongation of 9.6 (12.0) msec or 11.7 (14.7) msec, respectively as compared to otherwise healthy volunteers given INGREZZA, who had a respective mean (upper bound of double-sided 90% CI) QT prolongation of 5.3 (6.7) msec or 6.7 (8.4) msec [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

12.3 Pharmacokinetics

Valbenazine and its active metabolite ($[+]-\alpha$ -HTBZ) demonstrate approximate proportional increases for the area under the plasma concentration versus time curve (AUC) and maximum plasma concentration ($C_{\max}$) after single oral doses from 40 mg to 300 mg (i.e., 50% to 375% of the recommended treatment dose).

Absorption

Following oral administration, the time to reach maximum valbenazine plasma concentration ($t_{\max}$) ranges from 0.5 to 1.0 hours. Valbenazine reaches steady state plasma concentrations within 1 week. The absolute oral bioavailability of valbenazine is approximately 49%. $[+]-\alpha$ -HTBZ gradually forms and reaches $C_{\max}$ 4 to 8 hours after administration of INGREZZA.

Ingestion of a high-fat meal decreases valbenazine $C_{\max}$ by approximately 47% and AUC by approximately 13%. $[+]-\alpha$ -HTBZ $C_{\max}$ and AUC are unaffected.

Distribution

The plasma protein binding of valbenazine and $[+]-\alpha$ -HTBZ are greater than 99% and approximately 64%, respectively. The mean steady state volume of distribution of valbenazine is 92 L.

Nonclinical data in Long-Evans rats show that valbenazine can bind to melanin-containing structures of the eye such as the uveal tract. The relevance of this observation to clinical use of INGREZZA is unknown.

Elimination

Valbenazine has a mean total plasma systemic clearance value of 7.2 L/hr. Valbenazine and $[+]-\alpha$ -HTBZ have half-lives of 15 to 22 hours.

Metabolism

Valbenazine is extensively metabolized after oral administration by hydrolysis of the valine ester to form the active metabolite ([+]- α -HTBZ) and by oxidative metabolism, primarily by CYP3A4/5, to form mono-oxidized valbenazine and other minor metabolites. [+]- α -HTBZ appears to be further metabolized in part by CYP2D6.

The results of *in vitro* studies suggest that valbenazine and [+]- α -HTBZ are unlikely to inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 or CYP3A4/5, or induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4/5 at clinically relevant concentrations.

The results of *in vitro* studies suggest that valbenazine and [+]- α -HTBZ are unlikely to inhibit the transporters (BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, or OATP1B3) at clinically relevant concentrations.

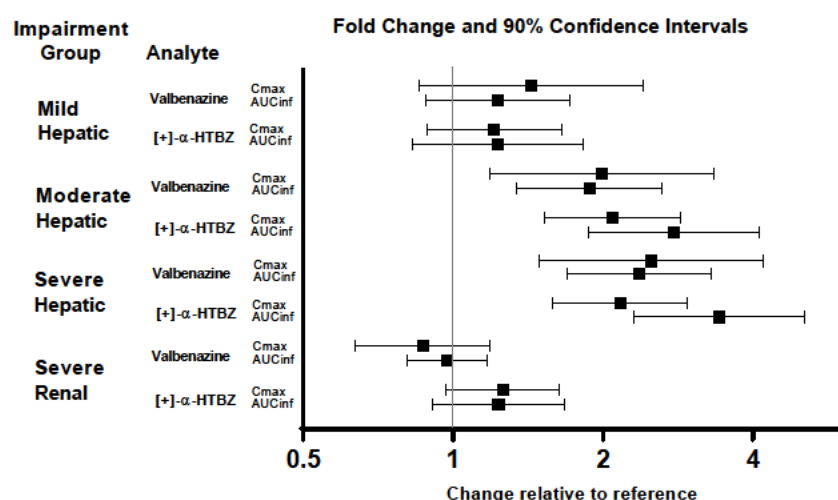
Excretion

Following the administration of a single 50-mg oral dose of radiolabeled C-valbenazine (i.e., ~63% of the recommended treatment dose), approximately 60% and 30% of the administered radioactivity was recovered in the urine and feces, respectively. Less than 2% was excreted as unchanged valbenazine or [+]- α -HTBZ in either urine or feces.

Studies in Specific Populations

Exposures of valbenazine in patients with hepatic and severe renal impairment are summarized in [Figure 1](#).

Figure 1: Effects of Hepatic and Severe Renal Impairment on Valbenazine Pharmacokinetics



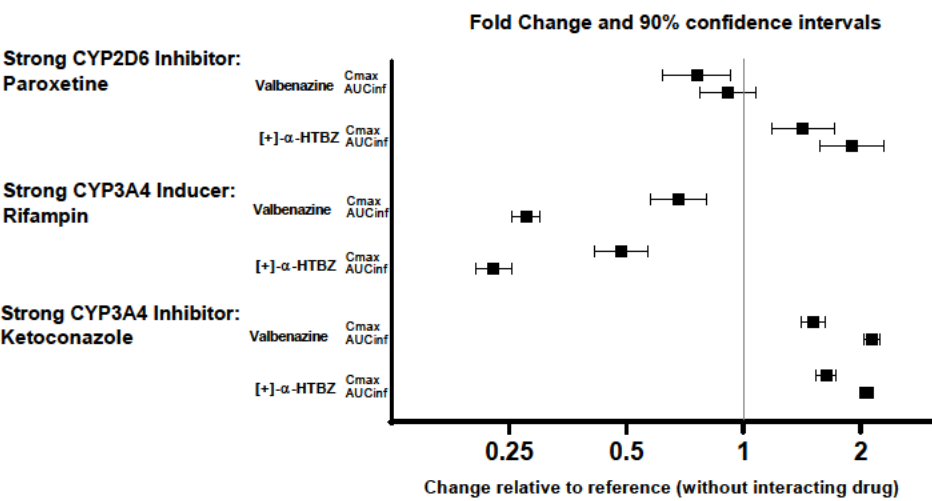
AUC_{inf}=area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours extrapolated to infinity

[+]- α -HTBZ=[+]- α -dihydrotetabenazine (active metabolite)

Drug Interaction Studies

The effects of paroxetine, ketoconazole and rifampin on the exposure of valbenazine are summarized in [Figure 2](#).

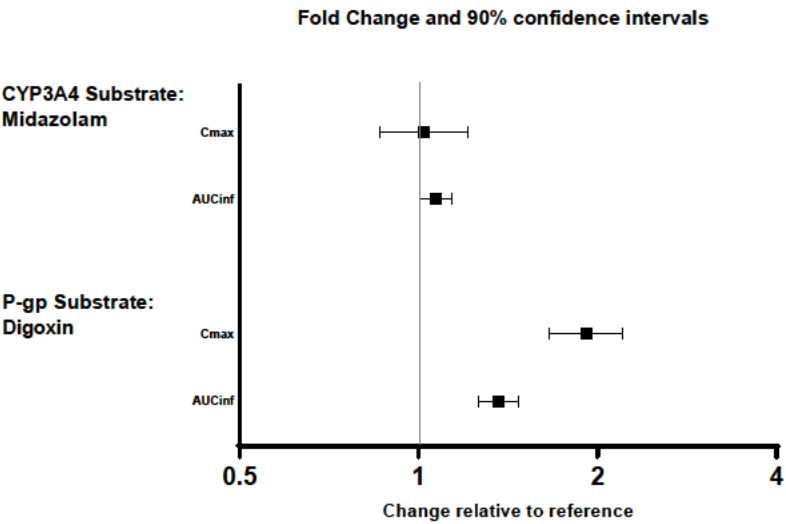
Figure 2: Effects of Strong CYP2D6 and CYP3A4 Inhibitors and CYP3A4 Inducers on Valbenazine Pharmacokinetics



AUC_{inf}=area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours extrapolated to infinity
[+]-α-HTBZ=[+]-α-dihydrotetrabenazine (active metabolite)

The effects of valbenazine on the exposure of other coadministered drugs are summarized in [Figure 3](#).

Figure 3: Effects of Valbenazine on Pharmacokinetics of Other Drugs



AUC_{inf}=area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours extrapolated to infinity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Valbenazine did not increase tumors in rats treated orally for 91 weeks at 0.5, 1, and 2 mg/kg/day. These doses are <1 times (0.06, 0.1, and 0.24 times, respectively) the MRHD of 80 mg/day based on mg/m².

Valbenazine did not increase tumors in hemizygous Tg.rasH2 mice treated orally for 26 weeks at 10, 30 and 75 mg/kg/day, which are 0.6, 1.9 and 4.6 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m².

Mutagenesis

Valbenazine was not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation test (Ames) or clastogenic in the *in vitro* mammalian chromosomal aberrations assay in human peripheral blood lymphocytes or in the *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Impairment of Fertility

In a fertility study, rats were treated orally with valbenazine at 1, 3, and 10 mg/kg/day prior to mating and through mating, for a minimum of 10 weeks (males) or through Day 7 of gestation (females). These doses are 0.1, 0.4, and 1.2 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m², respectively. Valbenazine delayed mating in both sexes, which led to lower number of pregnancies and disrupted estrous cyclicity at the high dose, 1.2 times the MRHD of 80 mg/day based on mg/m². Valbenazine had no effects on sperm parameters (motility, count, density) or on uterine parameters (corpora lutea, number of implants, viable implants, pre-implantation loss, early resorptions and post-implantation loss) at any dose.

14 CLINICAL STUDIES

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of INGREZZA was conducted in patients with moderate to severe tardive dyskinesia as determined by clinical observation. Patients had underlying schizophrenia, schizoaffective disorder, or a mood disorder. Individuals at significant risk for suicidal or violent behavior and individuals with unstable psychiatric symptoms were excluded.

The Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) was the primary efficacy measure for the assessment of tardive dyskinesia severity. The AIMS is a 12-item scale; items 1 to 7 assess the severity of involuntary movements across body regions and these items were used in this study. Each of the 7 items was scored on a 0 to 4 scale, rated as: 0=no dyskinesia; 1=low amplitude, present during some but not most of the exam; 2=low amplitude and present during most of the exam (or moderate amplitude and present during some of the exam); 3=moderate amplitude and present during most of exam; or 4=maximal amplitude and present during most of exam. The AIMS dyskinesia total score (sum of items 1 to 7) could thus range from 0 to 28, with a decrease in score indicating improvement. The AIMS was scored by central raters who interpreted the videos blinded to subject identification, treatment assignment, and visit number.

The primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in the AIMS dyskinesia total score at the end of Week 6. The change from baseline for two fixed doses of INGREZZA (40 mg or 80 mg) was compared to placebo. At the end of Week 6, subjects initially assigned to placebo were re-randomized to receive INGREZZA 40 mg or 80 mg. Subjects originally randomized to INGREZZA continued INGREZZA at their randomized dose. Follow-up was continued through Week 48 on the assigned drug, followed by a 4-week period off-drug (subjects were not blind to withdrawal).

A total of 234 subjects were enrolled, with 29 (12%) discontinuing prior to completion of the placebo-controlled period. Mean age was 56 (range 26 to 84). Patients were 54% male and 46% female. Patients were 57% Caucasian, 38% African-American, and 5% other. Concurrent diagnoses included

schizophrenia/schizoaffective disorder (66%) and mood disorder (34%). With respect to concurrent antipsychotic use, 70% of subjects were receiving atypical antipsychotics, 14% were receiving typical or combination antipsychotics, and 16% were not receiving antipsychotics.

Results are presented in Table 3, with the distribution of responses shown in Figure 4. The change from baseline in the AIMS total dyskinesia score in the 80 mg INGREZZA group was statistically significantly different from the change in the placebo group. Subgroup analyses by gender, age, racial subgroup, underlying psychiatric diagnostic category, and concomitant antipsychotic medication did not suggest any clear evidence of differential responsiveness.

The mean changes in the AIMS dyskinesia total score by visit are shown in Figure 5. Among subjects remaining in the study at the end of the 48-week treatment (N=123 [52.6%]), following discontinuation of INGREZZA, the mean AIMS dyskinesia total score appeared to return toward baseline (there was no formal hypothesis testing for the change following discontinuation).

Table 3: Primary Efficacy Endpoint – Severity of Tardive Dyskinesia at Baseline and the End of Week 6

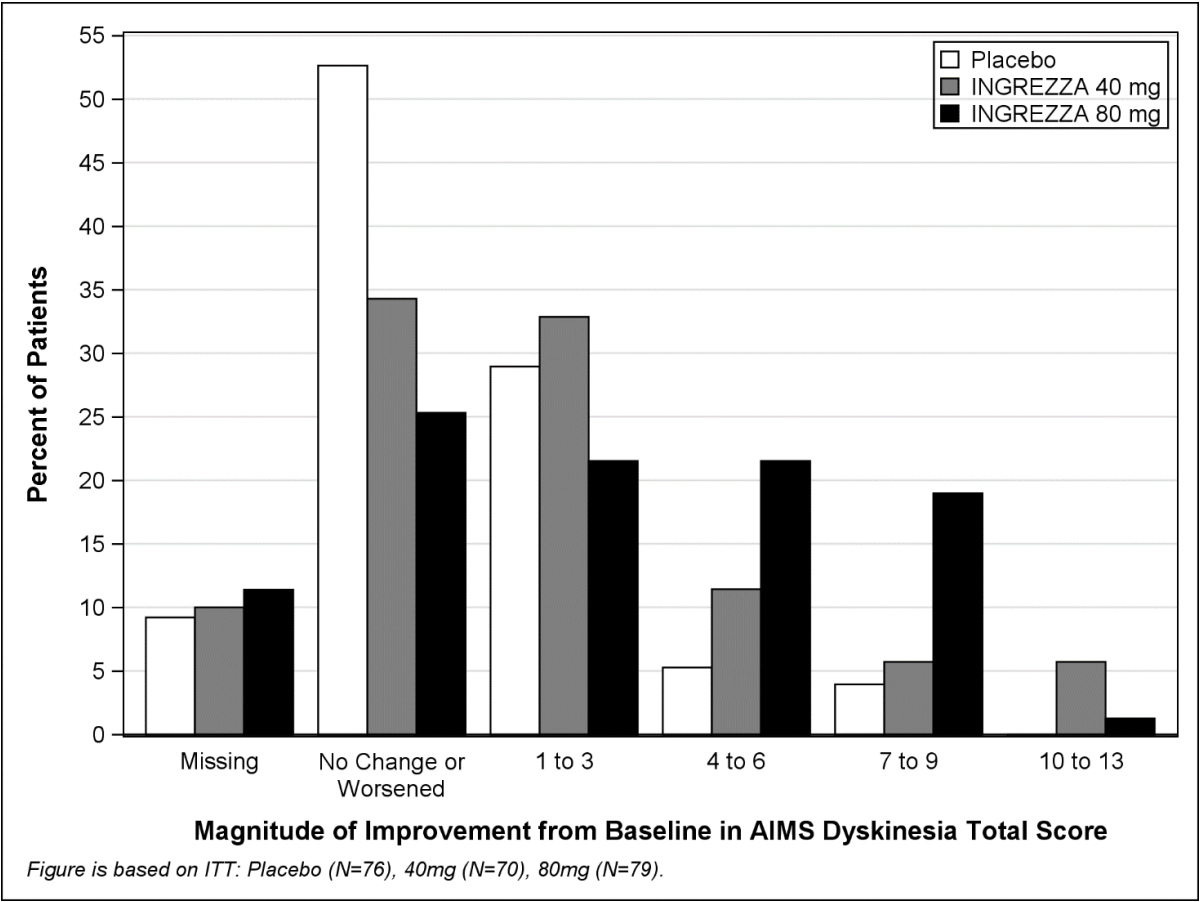
Endpoint	Treatment Group	Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SEM)**	Placebo-subtracted Difference (95% CI)
AIMS Dyskinesia Total Score	INGREZZA 40 mg	9.8 (4.1)	-1.9 (0.4)	-1.8 (-3.0, -0.7)
	INGREZZA 80 mg*	10.4 (3.6)	-3.2 (0.4)	-3.1 (-4.2, -2.0)
	Placebo	9.9 (4.3)	-0.1 (0.4)	

LS Mean=least-squares mean; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean; CI=2-sided 95% confidence interval

*Dose that was statistically significantly different from placebo after adjusting for multiplicity.

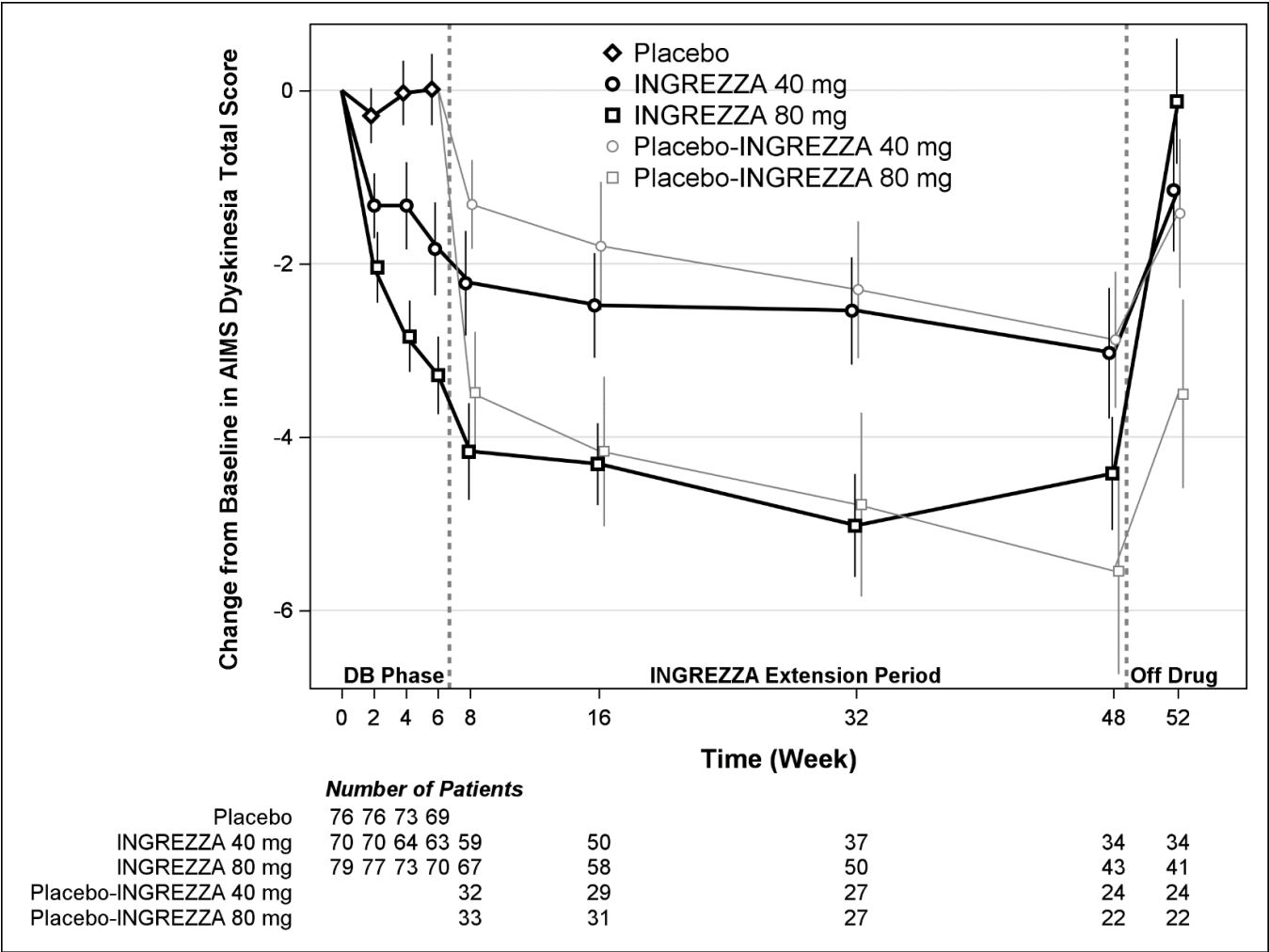
** A negative change from baseline indicates improvement.

Figure 4: Percent of Patients with Specified Magnitude of AIMS Total Score Improvement at the End of Week 6



ITT=Intent to Treat; This analysis set includes all randomized patients who had a baseline and at least one post-baseline AIMS dyskinesia total score value reported.

Figure 5: AIMS Dyskinesia Total Score Mean Change from Baseline – Entire Study Duration (Arithmetic Mean)



DB=Double-Blind; After Week 6, subjects initially receiving placebo were re-randomized to receive INGREZZA 40 mg or 80 mg until the end of Week 48. Error bars represent ± 1 Standard Error of the Mean (SEM).

Efficacy of INGREZZA 60 mg

Based on modeling and simulation, the predicted mean change from baseline in the AIMS dyskinesia total score at Week 6 for INGREZZA 60 mg once daily in subjects with TD is -2.69 (95% CI: -3.30, -2.13), which is within the efficacy range for INGREZZA 40 mg and 80 mg once daily.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

INGREZZA (valbenazine) capsules are available as:

40 mg Capsule: White opaque body with a purple cap, printed with ‘VBZ’ and ‘40’ in black ink.

60 mg Capsule: Dark red opaque body with a purple cap, printed with ‘VBZ’ and ‘60’ in black ink.

80 mg Capsule: Purple opaque body and cap, printed with ‘VBZ’ and ‘80’ in black ink.

Package Configuration	Capsule Strength	NDC Number
Bottle of 30	40 mg	NDC 70370-2040-1
Bottle of 30	60 mg	NDC 70370-1060-1
Bottle of 30	80 mg	NDC 70370-1080-1
4-week Initiation Pack	28-day blister pack containing: 7 x 40 mg and 21 x 80 mg	NDC 70370-2048-6

Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F). See USP Controlled Room Temperature.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Somnolence

Inform patients that INGREZZA may cause somnolence and may impair the ability to perform tasks that require complex motor and mental skills. Advise patients that until they learn how they respond to INGREZZA, they should be careful or avoid doing activities that require them to be alert, such as driving a car or operating machinery [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Prolongation of the QT Interval

Inform patients to consult their physician immediately if they feel faint, lose consciousness, or have heart palpitations [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Advise patients to inform physicians that they are taking INGREZZA before any new drug is taken.

Parkinsonism

Inform patients that parkinson-like symptoms may occur while taking INGREZZA. Advise patients to consult their healthcare provider if they experience difficulty moving or loss of ability to move muscles voluntarily, tremor, gait disturbances, or drooling [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Pregnancy

Advise a pregnant patient of the potential risk to a fetus [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Lactation

Advise a woman not to breastfeed during treatment with INGREZZA and for 5 days after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

For further information on INGREZZA, call 84-INGREZZA (844-647-3992).

Distributed by:
Neurocrine Biosciences, Inc.
San Diego, CA 92130

INGREZZA is a registered trademark of Neurocrine Biosciences, Inc.

1.6.2.2 米国添付文書 和訳概要

処方情報の重要事項

これらの重要事項には、本剤を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。本剤の処方情報の全文を参照のこと。

INGREZZA® (valbenazine) カプセル (経口用)

米国初回承認：2017年

-----最近の主な変更点-----

用法・用量 (21) 2021年4月

-----効能・効果-----

INGREZZA は、成人の遅発性ジスキネジアの治療に適応とする小胞ノアミントランスポーター2 (VMAT2) 阻害剤である。(1)

-----用法・用量-----

- 初回用量は1日1回40 mgとする。1週間後、推奨用量の1日1回80 mgに増量する。(21)
- 食事の有無を問わず服用することができる。(21)
- 中等度から高度の肝機能障害患者の推奨用量は、1日1回40 mgである(22)
- CYP2D6 Poor Metabolizer (代謝能が著しく低い又は欠損した患者) であることが確認されている患者への推奨用量は、1日1回40 mgである。(23)

-----剤形及び含量-----

カプセル：40 mg、60 mg及び80 mg。(3)

-----禁忌-----

Valbenazine 又は INGREZZA のいずれかの成分に対する過敏症の既往を有する患者。(4)

-----警告及び使用上の注意-----

- 傾眠：自動車の運転又は危険を伴う機械の操作の能力を損なう可能性がある。(51)
- QT延長：QT間隔を延長する可能性がある。先天性QT延長症候群又はQT間隔延長を伴う不整脈のある患者では使用を避ける。(52)

-----副作用-----

主な副作用 (5%以上かつプラセボの発現割合の2倍以上)：傾眠。(61)

副作用が疑われる場合は、Neurocrine Biosciences, Inc. [877-641-3461] 又はFDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

-----薬物相互作用-----

薬物相互作用による用量調節 (24, 71)：

要因	INGREZZA の用量調節
MAO 阻害剤と INGREZZA の併用	MAO 阻害剤との併用は避ける。
強力な CYP3A4 誘導剤と INGREZZA の併用	併用は推奨されない。
強力な CYP3A4 阻害剤と INGREZZA の併用	推奨用量は1日1回40 mgである。
強力な CYP2D6 阻害剤と INGREZZA の併用	推奨用量は1日1回40 mgである。

-----特別な集団への投与-----

- 妊娠：胎児に有害な影響を与える可能性がある。(81)
- 授乳：授乳しないよう注意喚起すること。(82)

患者に伝えるべき情報及びFDA承認済みの患者向け医薬品ガイドについては、17章を参照のこと。

改訂：2021年4月

処方情報全文：目次*

- 効能・効果
- 用法・用量
 - 用法及び用量に関する情報
 - 肝機能障害患者の推奨用量
 - CYP2D6 Poor Metabolizer であることが確認されている場合の推奨用量
 - 強力な CYP3A4 誘導剤、強力な CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤との併用に関する推奨用量
- 剤形及び含量
- 禁忌
- 警告及び使用上の注意
 - 傾眠
 - QT延長
 - パーキンソニズム
- 副作用
 - 臨床試験成績
 - 市販後経験
- 薬物相互作用
 - INGREZZA と臨床的に重要な相互作用を示す薬物
 - INGREZZA と臨床的に重要な相互作用を示さない薬物
- 特別な集団への投与
 - 妊娠
 - 授乳
 - 小児における使用

- 高齢者における使用
- CYP2D6 Poor Metabolizer
- 肝機能障害
- 腎機能障害
- 過量投与
 - ヒトでの経験
 - 過量投与の管理
- 性状
- 臨床薬理
 - 作用機序
 - 薬力学
 - 薬物動態
- 非臨床毒性試験
 - がん原性、変異原性及び受胎能の低下
- 臨床成績
- 供給形態／貯法及び取り扱い
- 患者に伝えるべき情報

* 処方情報全文から割愛した章又は項は記載していない。

処方情報全文

1 効能・効果

INGREZZA は、成人の遅発性ジスキネジアの治療を適応とする [臨床成績 (14) 参照] .

2 用法・用量

2.1 用法及び用量に関する情報

INGREZZA の初回用量は 1 日 1 回 40 mg とする. 1 週間後, 推奨用量の 1 日 1 回 80 mg に増量する. 反応性及び忍容性に基づき 1 日 1 回 40 mg 又は 60 mg を考慮してもよい.

INGREZZA は食事の有無を問わず経口投与する [臨床薬理 (12.3) 参照] .

2.2 肝機能障害患者の推奨用量

中等度から高度の肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7~15) の推奨用量は, INGREZZA 1 日 1 回 40 mg である [特別な集団への投与 (8.7) , 臨床薬理 (12.3) 参照] .

2.3 CYP2D6 Poor Metabolizer であることが確認されている場合の推奨用量

CYP2D6 Poor Metabolizer であることが確認されている患者への推奨用量は, INGREZZA 1 日 1 回 40 mg である [特別な集団への投与 (8.6) , 臨床薬理 (12.3) 参照] .

2.4 強力な CYP3A4 誘導剤, 強力な CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤との併用に関する推奨用量

強力な CYP3A4 誘導剤との併用

強力な CYP3A4 誘導剤と INGREZZA の併用は推奨されない [薬物相互作用 (7.1) 参照] .

強力な CYP3A4 阻害剤との併用

強力な CYP3A4 阻害剤を使用中の患者への推奨用量は, INGREZZA 1 日 1 回 40 mg である [薬物相互作用 (7.1) 参照] .

強力な CYP2D6 阻害剤との併用

強力な CYP2D6 阻害剤を使用中の患者への推奨用量は, INGREZZA 1 日 1 回 40mg である [薬物相互作用 (7.1) 参照] .

3 剤形及び含量

以下の含量の INGREZZA カプセル剤が利用可能である.

- 白色不透明のボディ及び紫色のキャップからなり, 黒色インクで「VBZ」及び「40」と印字された 40 mg カプセル.
- 濃赤色不透明のボディ及び紫色のキャップからなり, 黒色インクで「VBZ」及び「60」と印字された 60 mg カプセル.
- 紫色不透明のボディ及びキャップからなり, 黒色インクで「VBZ」及び「80」と印字された 80 mg カプセル.

4 禁忌

INGREZZA は、valbenazine 又は INGREZZA のいずれかの成分に対する過敏症の既往を有する患者には禁忌である。発疹、蕁麻疹及び血管浮腫に一致する反応（顔、口唇及び口の腫脹など）が報告されている [副作用 (6.2) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 傾眠

INGREZZA は傾眠を引き起こす可能性がある。患者は、INGREZZA の影響の程度が明らかになるまでは精神的敏捷性を要する活動（自動車の運転又は危険を伴う機械の操作など）を実施するべきではない [副作用 (6.1) 参照]。

5.2 QT 延長

INGREZZA は QT 間隔を延長する可能性があるが、推奨用量で予測される血漿中濃度における QT 延長は、臨床的意義のない程度である。強力な CYP2D6 又は CYP3A4 阻害剤を使用している患者や、CYP2D6 Poor Metabolizer では、INGREZZA 濃度が高くなり、QT 延長が臨床的に問題となる可能性がある [臨床薬理 (12.2) 参照]。CYP2D6 Poor Metabolizer や強力な CYP2D6 阻害剤を使用している患者では、減量が必要となる場合がある。強力な CYP3A4 阻害剤を使用している患者では、INGREZZA を 1 日 1 回 40 mg に減量する [用法・用量 (2.3, 2.4) 参照]。先天性 QT 延長症候群又は QT 間隔延長を伴う不整脈のある患者では INGREZZA の使用を避ける。QT 間隔延長のリスクが高い患者では、増量前に QT 間隔を評価する。

5.3 パーキンソニズム

INGREZZA は、遅発性ジスキネジア患者にパーキンソニズムを引き起こす可能性がある。パーキンソニズムは、他の VMAT2 阻害剤でも認められている。遅発性ジスキネジア患者を対象とした 3 件のプラセボ対照臨床試験でのパーキンソン様の有害事象の発現割合は、INGREZZA を投与された患者では 3%、プラセボを投与された患者では 1% 未満であった。市販後安全性報告でもパーキンソン様症状が報告されており、一部は高度で入院を要した。ほとんどの症例では、高度のパーキンソニズムは INGREZZA の投与開始後又は増量後 2 週間以内に発現していた。随伴症状は、転倒、歩行障害、振戦、よだれ及び運動低下であった。追跡調査で臨床情報が得られた症例では、パーキンソン様症状は INGREZZA による治療を中止した後に回復したと報告された。臨床的に問題となるパーキンソン様の徴候又は症状が発現したときは、INGREZZA の用量を減量するか、投与を中止する。

6 副作用

以下の副作用については本文書の別の項に詳述する。

- 過敏症 [禁忌 (4) 参照]。
- 傾眠 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- QT 延長 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。
- パーキンソニズム [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率と他剤の臨床試験における副作用の発現率を直接比較することは不可能であり、実際の臨床現場における発現率を反映していない可能性がある。

可変用量及び固定用量によるプラセボ対照試験での経験

3 件のプラセボ対照試験で、445 名を対象として INGREZZA の安全性を評価した。各試験は 6 週間（固定用量、用量漸増、用量減量）で行った。患者の年齢範囲は 26～84 歳で中等度から高度の遅発性ジスキネジアを有し、さら

に気分障害（27%）又は統合失調症／統合失調感情障害（72%）の診断も受けていた。平均年齢は 56 歳であった。患者の内訳は、57%が白人、39%がアフリカ系アメリカ人、4%がその他であった。民族については、28%がヒスパニック又はラテン系であった。全ての被験者がこれまでの一定の用法・用量での抗精神病薬治療を継続した。試験登録時、被験者の 85%が非定型抗精神病薬を、27%が定型抗精神病薬を使用していた。

投与中止に至った副作用

全体で、INGREZZA を投与された患者の 3%及びプラセボを投与された患者の 2%が副作用のため投与を中止した。

高頻度に認められた副作用

3 件のプラセボ対照試験で発現割合が 2%以上かつプラセボよりも高かった副作用を表 1 に示す。

表 1： 投与期間 6 週間の 3 件のプラセボ対照試験で 2%以上かつプラセボ群よりも高い割合で報告された副作用

副作用 ¹	INGREZZA (n=262) (%)	プラセボ (n=183) (%)
一般・全身障害		
傾眠 (傾眠, 疲労, 鎮静)	10.9%	4.2%
神経系障害		
抗コリン作用 (口内乾燥, 便秘, 注意力障害, 霧視, 尿閉)	5.4%	4.9%
平衡障害／転倒 (転倒, 歩行障害, 浮動性めまい, 平衡障害)	4.1%	2.2%
頭痛	3.4%	2.7%
アカシジア (アカシジア, 落ち着きのなさ)	2.7%	0.5%
胃腸障害		
嘔吐	2.6%	0.6%
悪心	2.3%	2.1%
筋骨格障害		
関節痛	2.3%	0.5%

¹ 各副作用分類中では、頻度の高い副作用から順に記載している。

INGREZZA の市販前評価中に認められたその他の副作用

その他の副作用で発現割合が 1%以上かつプラセボよりも高いものを以下に示す。以下の一覧には、1) 本文書の表やその他の項に既出のもの、2) 治験薬との因果関係の可能性が低いもの、3) 漠然としていて情報価値がないもの、4) 臨床的に重要な意義がないと判断されたもの、又は 5) 発現割合がプラセボと同等以下であったもの、に該当する副作用は示していない。

内分泌障害：血中ブドウ糖増加

一般・全身障害：体重増加

感染症：呼吸器感染

神経学的障害：よだれ、ジスキネジア、錐体外路症状（アカシジアを除く）

精神障害：不安、不眠症

対照試験期間中、プロラクチンの用量依存的な上昇がみられた。また、胆汁うっ滞の潜在的リスクが示唆されるアルカリホスファターゼ及びビリルビンの用量依存的な上昇もみられた。

6.2 市販後経験

INGREZZA の承認後使用では、本文書の他の項に記載したもの以外に以下の副作用が認められている。これらの副作用は、症例数が不確かな集団からの自発報告であるため、発現頻度の正確な推定や薬剤の曝露との因果関係の確立が必ずしも可能であるとは限らない。

免疫系障害：過敏症反応（アレルギー性皮膚炎、血管浮腫、そう痒症及び蕁麻疹を含む）

皮膚および皮下組織障害：発疹

7 薬物相互作用

7.1 INGREZZA と臨床的に重要な相互作用を示す薬物

表 2： INGREZZA と臨床的に問題となる薬物相互作用

モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）	
臨床的意味：	INGREZZA と MAO 阻害剤を併用すると、シナプス中のモノアミン神経伝達物質の濃度が上昇し、セロトニン症候群などの副作用リスクの上昇や INGREZZA の治療効果減弱が生じる可能性がある。
予防又は管理：	INGREZZA と MAO 阻害剤の併用は避けること。
例：	イソカルボキサジド、フェネルジン、セレギリン
強力な CYP3A4 阻害剤	
臨床的意味：	INGREZZA と強力な CYP3A4 阻害剤の併用により、INGREZZA を単剤投与したときと比較して valbenazine とその活性代謝物の曝露量（C _{max} 及び AUC）が上昇した [臨床薬理 (12.3) 参照]。Valbenazine とその活性代謝物の曝露量が増加すると、曝露に関連した副作用のリスクが増加する可能性がある [警告及び使用上の注意 (5.2)]。
予防又は管理：	INGREZZA を強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、INGREZZA を減量すること [用法・用量 (2.4)]。
例：	イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン
強力な CYP2D6 阻害剤	
臨床的意味：	INGREZZA と強力な CYP2D6 阻害剤の併用により、INGREZZA を単剤投与したときと比較して valbenazine の活性代謝物の曝露量（C _{max} 及び AUC）が増加した [臨床薬理 (12.3)]。活性代謝物の曝露量が増加すると、曝露に関連した副作用のリスクが増加する可能性がある [警告及び使用上の注意 (5.2)]。
予防又は管理：	INGREZZA を強力な CYP2D6 阻害剤と併用する場合は、INGREZZA を減量すること [用法・用量 (2.4)]。
例：	パロキセチン、フルオキセチン、キニジン
強力な CYP3A4 誘導剤	
臨床的意味：	INGREZZA と強力な CYP3A4 誘導剤の併用により、INGREZZA を単剤投与したときと比較して valbenazine とその活性代謝物の曝露量が低下した。Valbenazine とその活性代謝物の曝露量が低下すると、有効性が低下する可能性がある [臨床薬理 (12.3)]。
予防又は管理：	強力な CYP3A4 誘導剤と INGREZZA の併用は推奨されない [用法・用量 (2.3)]。
例：	リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セント・ジョーンズ・ワート ¹

ジゴキシシン	
臨床的意味：	INGREZZA とジゴキシシンの併用により，腸管内 P 糖タンパク質（P-gp）阻害のためジゴキシシン曝露量が上昇した [臨床薬理 (12.3)] ．
予防又は管理：	INGREZZA とジゴキシシンを併用する場合は，ジゴキシシン濃度をモニタリングすること．ジゴキシシン曝露量が上昇すると，曝露に関連した副作用のリスクが上昇する可能性がある．ジゴキシシンの用量調節が必要となる場合がある．

¹ セント・ジョーンズ・ワートの誘導能は製剤によって大きく異なることがある．

7.2 INGREZZA と臨床的に重要な相互作用を示さない薬物

In vitro 試験の結果より，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2E1 又は CYP3A4/5 の基質と併用する場合は INGREZZA の用量調節は不要である．

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの概要

妊婦の INGREZZA 使用に関する情報は限られており，薬剤使用に伴うリスクを説明するには不十分である．動物を用いた生殖発生毒性試験では，valbenazine をラット及びウサギへ胎児器官形成期に経口投与した結果，体表面積（mg/m²）換算で最大推奨臨床用量（MRHD）である 80 mg/日のそれぞれ 1.8 及び 24 倍に相当する用量まで奇形は認められなかった．しかし，妊娠ラットへ胎児器官形成期から授乳期まで valbenazine を投与した結果，体表面積（mg/m²）換算で MRHD の 1 倍未満に相当する用量で，死産児数の増加及び出生児死亡の増加が認められた．[データ参照]．妊婦に対して胎児への潜在的なリスクがあることについて注意喚起すること．

適応患者集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である．すべての妊娠に対して，先天異常，流産又はその他の有害な転帰の背景リスクがある．米国一般集団の重大な先天異常及び流産の背景リスクは，それぞれ臨床的に確認された妊娠の 2%～4%及び 15%～20%である．

データ

動物データ

妊娠ラットへ valbenazine を 1，5 及び 15 mg/kg/日の用量で胎児器官形成期を通じて経口投与した．これらの用量は，体表面積（mg/m²）換算で MRHD（80 mg/日）の約 0.1，0.6 及び 2 倍に相当する．体表面積（mg/m²）換算で MRHD（80 mg/日）の 0.6 及び 2 倍に相当する用量で母動物の体重増加が有意に減少した．体表面積（mg/m²）換算で MRHD（80 mg/日）の 2 倍に相当する用量まで，胚・胎児毒性は認められなかった．

妊娠ウサギへ valbenazine を 20，50 及び 100 mg/kg/日の用量で胎児器官形成期を通じて経口投与した．これらの用量は，体表面積（mg/m²）換算で MRHD（80 mg/日）の約 5，12 及び 24 倍に相当する．体表面積（mg/m²）換算で MRHD（80 mg/日）の 24 倍に相当する用量まで奇形は認められなかった．しかし，体表面積（mg/m²）換算で MRHD（80 mg/日）の 24 倍に相当する用量では胎児の発育遅延（胎児体重の減少及び骨化遅延）が認められたが，その胎児の発育遅延は母体毒性（摂餌量減少及び体重減少）の二次的な影響と考えられた．

妊娠ラットへ valbenazine を 1，3 及び 10 mg/kg/日の用量で胎児器官形成期から授乳期まで（妊娠 7 日目から分娩後 20 日目まで）経口投与した．これらの用量は，体表面積（mg/m²）換算で MRHD（80 mg/日）の約 0.1，0.4 及び 1.2 倍に相当する．体表面積（mg/m²）換算で MRHD（80 mg/日）の 0.4 及び 1.2 倍に相当する用量で死産及び出生児死亡の発生率増加が認められた．体表面積（mg/m²）換算で MRHD（80 mg/日）の 1 倍未満に相当する用量では学習及び記憶を含む神経行動機能に影響を及ぼさず，また性成熟への影響も認められなかった（高用量群 [MRHD の 1.2 倍] では大部分が死亡したため，これらのパラメータは評価しなかった）．

8.2 授乳

リスクの概要

ヒト母乳中の valbenazine 又はその代謝物の有無，授乳中の乳児に対する影響及び母乳の産生に対する影響については情報が無い。ラット乳汁において，valbenazine を体表面積 (mg/m^2) 換算で MRHD の 0.1 から 1.2 倍に相当する用量で経口投与した後に血漿中濃度を上回る濃度で valbenazine とその代謝物が検出されている。周産期において，曝露された胎児及び出生児の死亡率が増加した動物試験の結果を考慮して，授乳婦には INGREZZA 投与中及び最終投与後 5 日間は授乳しないよう注意喚起すること。

8.4 小児における使用

小児患者に対する INGREZZA の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者における使用

高齢患者の用量調節は不要である。INGREZZA の 3 件の無作為化，プラセボ対照試験では，16% が 65 歳以上であった。安全性及び有効性は，65 歳を超える患者とそれ以下の患者で同程度であった。

8.6 CYP2D6 Poor Metabolizer

CYP2D6 Poor Metabolizer であることが確認されている場合は，INGREZZA の減量が推奨される [用法・用量 (2.3)]。CYP2D6 Poor Metabolizer では，valbenazine の活性代謝物の曝露量 (C_{max} 及び AUC) が上昇することが予想される。活性代謝物の曝露量が増加すると，曝露に関連した副作用のリスクが増加する可能性がある [臨床薬理 (12.3)]。

8.7 肝機能障害

中等度又は高度の肝機能障害患者では，INGREZZA の減量が推奨される [用法・用量 (2.2)]。中等度から高度の肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7~15) では，valbenazine とその活性代謝物の曝露量が肝機能正常患者より高かった [臨床薬理 (12.3)]。

8.8 腎機能障害

軽度，中等度及び高度の腎機能障害患者では，用量調節は不要である。INGREZZA は，腎クリアランスが主要ではない [臨床薬理 (12.3)]。

10 過量投与

10.1 ヒトでの経験

INGREZZA を約 850 名に投与した市販前の臨床試験では，過量投与に伴う症状に関する情報は得られていない。

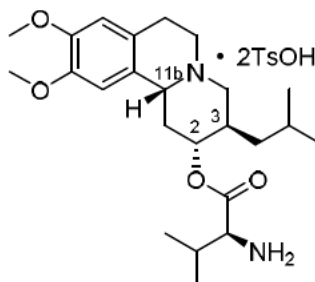
10.2 過量投与の管理

INGREZZA の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与の管理では，嚴重な医療監督やモニタリングなどの支持療法を行い，多剤の影響の可能性を考慮する。過量投与が生じたときは，認定中毒事故管理センター (1-800-222-1222 又は www.poisson.org) に相談する。

11 性状

INGREZZA は，小胞モノアミントランスポーター 2 (VMAT2) 阻害剤の valbenazine を valbenazine tosylate salt として含有し，化学名は L-Valine, (2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-2H-

benzo[*a*]quinolizin-2-yl ester, 4-methylbenzenesulfonate (1:2)である。Valbenazine tosylate は水に溶けにくい。分子式は $C_{38}H_{54}N_2O_{10}S_2$ 、分子量は 762.97 g/mol (二トシル酸塩) であり、以下の構造を有する。



Valbenazine のフリー体の分子式は $C_{24}H_{38}N_2O_4$ であり、分子量は 418.57 である。

INGREZZA カプセル剤は経口投与専用である。1 カプセルに valbenazine tosylate 73 mg, 109 mg 又は 146 mg を含有し、それぞれ valbenazine フリー体の 40 mg, 60 mg 又は 80 mg に相当する。カプセルは添加物として、ヒプロメロース、イソマルト、ステアリン酸マグネシウム、アルファ化デンプン及びケイ化微結晶セルロースを含有する。カプセルシェルは、Candurin Silver Fine, FD&C Blue#1, FD&C Red#40 及びゼラチンを含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

遅発性ジスキネジア治療における valbenazine の作用機序は明確ではないが、細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取り込みを調節し、放出に備えて貯蔵するトランスポーターである小胞モノアミントランスポーター2 (VMAT2) の可逆的阻害が介在していると考えられる。

12.2 薬力学

Valbenazine は、ヒト VMAT2 を阻害し (K_i 約 150 nM) , VMAT1 に対しては明らかな結合親和性は示さない ($K_i > 10 \mu M$) 。 Valbenazine は、活性代謝物である[+]- α -ジヒドロテトラベナジン ([+]- α -HTBZ) に変換される。[+]- α -HTBZ も、ヒト VMAT2 と比較的高い親和性で結合する (K_i 約 3 nM) 。 Valbenazine 及び[+]- α -HTBZ は、ドパミン受容体 (D2 など) , セロトニン受容体 (5HT2B など) , アドレナリン受容体、ヒスタミン受容体及びムスカリン受容体に対して明らかな結合親和性は示さない ($K_i > 5000$ nM) 。

心臓電気生理学

INGREZZA は、CYP2D6 Poor Metabolizer や強力な CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤を使用している患者で補正 QT 間隔の延長を引き起こす可能性がある。健康被験者を対象とした 2 件の試験で得た臨床データの曝露量-反応解析では、活性代謝物の血漿中濃度が高いほど QTc 間隔が延長することが明らかになった。このモデルによると、代謝物の曝露量が上昇した状態 (CYP2D6 Poor Metabolizer など) で INGREZZA 60 mg 又は 80 mg を投与したときの QT 延長の平均値 (両側 90% CI の上限) はそれぞれ 9.6 (12.0) msec 又は 11.7 (14.7) msec となる。これに対して、それ以外の健康被験者に INGREZZA を投与したときの QT 延長の平均値 (両側 90% CI の上限) はそれぞれ 5.3 (6.7) msec 又は 6.7 (8.4) msec である [警告及び使用上の注意 (5.2)] 。

12.3 薬物動態

40～300 mg (推奨治療用量の 50%～375%) を単回経口投与したとき、valbenazine とその活性代謝物 ([+]- α -HTBZ) の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) は、ほぼ比例的な上昇を示す。

吸収

経口投与したときの valbenazine の最高血漿中濃度到達時間 ($t_{\max}$) は、0.5～1.0 時間である。Valbenazine の血漿中濃度は、1 週間以内に定常状態に達する。Valbenazine の絶対経口バイオアベイラビリティは約 49% である。[+]- α -HTBZ が徐々に生成し、INGREZZA の投与から 4～8 時間後に $C_{\max}$ に達する。

高脂肪食とともに投与したとき、valbenazine の $C_{\max}$ は約 47%、AUC は約 13% 低下する。[+]- α -HTBZ の $C_{\max}$ 及び AUC は影響を受けない。

分布

Valbenazine 及び[+]- α -HTBZ の血漿タンパク結合率は、それぞれ 99% 超及び約 64% である。Valbenazine の平均定常状態分布容積は 92 L である。

Long-Evans ラットの非臨床データから、valbenazine がメラニンを含む眼組織（ぶどう膜など）と結合する可能性が示されている。この所見と INGREZZA の臨床使用における関連性は不明である。

排泄

Valbenazine の総血漿全身クリアランスの平均値は 7.2 L/hr である。Valbenazine 及び[+]- α -HTBZ の半減期は 15～22 時間である。

代謝

Valbenazine は経口投与後大部分が代謝され、バリンエステルの加水分解で活性代謝物 ([+]- α -HTBZ) が生成し、また、主に CYP3A4/5 による酸化的代謝で valbenazine のモノ酸化体やその他の微量代謝物が生成する。[+]- α -HTBZ はさらに一部 CYP2D6 により代謝される。

In vitro 試験の結果は、valbenazine 及び[+]- α -HTBZ が臨床的に意味のある濃度で CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 又は CYP3A4/5 を阻害する可能性や、CYP1A2, CYP2B6 又は CYP3A4/5 を誘導する可能性が低いことを示唆している。

In vitro 試験の結果は、valbenazine 及び[+]- α -HTBZ が臨床的に意味のある濃度でトランスポーター (BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 又は OATP1B3) を阻害する可能性が低いことを示唆している。

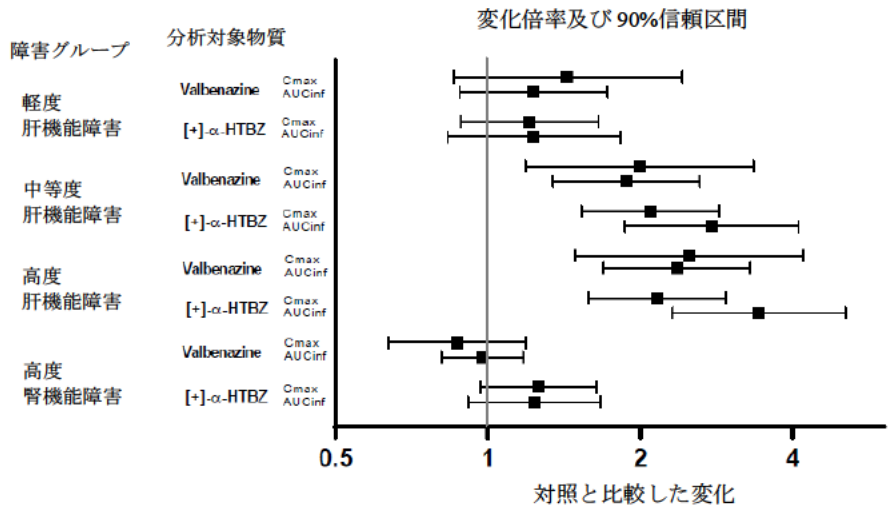
排泄

放射性標識した C-valbenazine 50 mg（推奨治療用量の約 63%）を単回経口投与したとき、投与した放射能の約 60% 及び 30% がそれぞれ尿中及び糞中に回収された。Valbenazine の未変化体又は[+]- α -HTBZ として、尿中又は糞中に排泄されたのは 2% 未満であった。

特別な集団を対象とした試験

肝機能障害患者及び高度腎機能障害患者の valbenazine 曝露量の要約を図 1 に示す。

図 1： 肝機能障害及び高度腎機能障害が Valbenazine の薬物動態に及ぼす影響

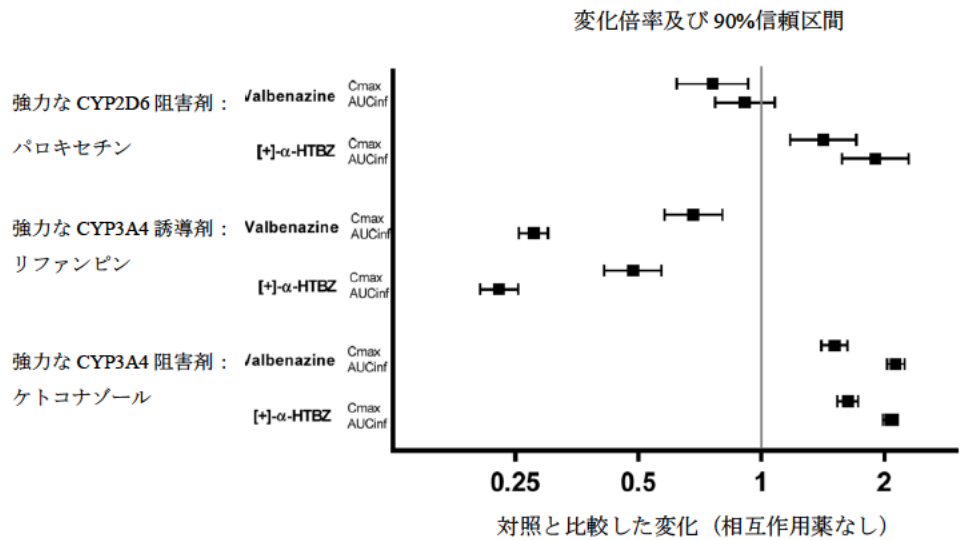


AUC_{inf}=時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
[+]-α-HTBZ=[+]-α-ジヒドロテトラベナジン (活性代謝物)

薬物相互作用試験

パロキセチン、ケトコナゾール及びリファンピンが valbenazine 曝露量に及ぼす影響の要約を図 2 に示す。

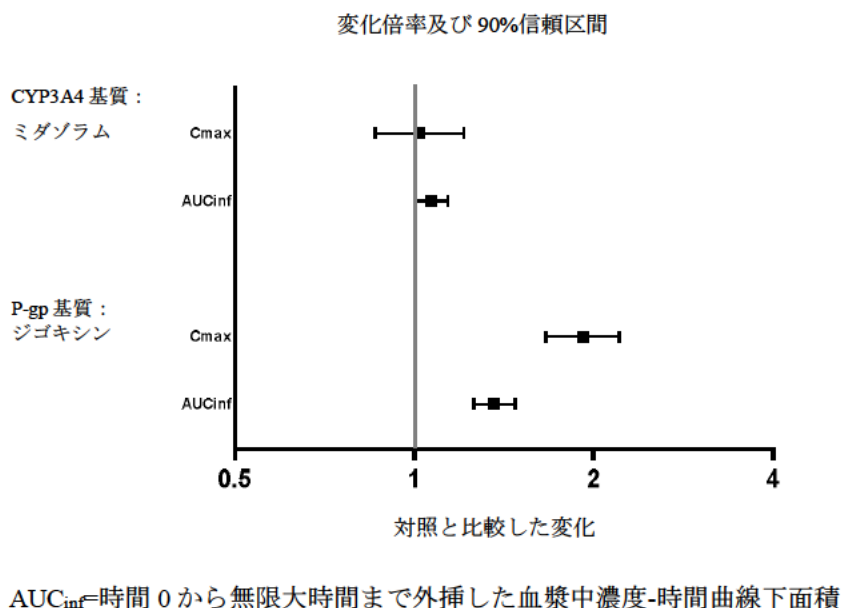
図 2： 強力な CYP2D6 及び CYP3A4 阻害剤、及び強力な CYP3A4 誘導剤が Valbenazine の薬物動態に及ぼす影響



AUC_{inf}=時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
[+]-α-HTBZ=[+]-α-ジヒドロテトラベナジン (活性代謝物)

Valbenazine がその他の併用薬の曝露量に及ぼす影響の要約を図 3 に示す。

図 3： Valbenazine がその他の薬物の薬物動態に及ぼす影響



13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性及び受胎能の低下

がん原性

ラットに valbenazine を 0.5, 1 及び 2 mg/kg/日の用量で 91 週間経口投与したところ、腫瘍の発生率は増加しなかった。これらの用量は、体表面積 (mg/m²) 換算で MRHD (80 mg/日) の 1 倍未満に相当する (それぞれ 0.06, 0.1 及び 0.24 倍)。

Tg.rasH2 マウスに valbenazine を 10, 30 及び 75 mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与したところ、腫瘍の発生率は増加しなかった。これらの用量は、体表面積 (mg/m²) 換算でそれぞれ MRHD (80 mg/日) の 0.6, 1.9 及び 4.6 倍に相当する。

変異原性

Valbenazine は、細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験 (Ames) において変異原性を示さず、またヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験において染色体異常誘発性を示さなかった。

受胎能の低下

受胎能に関する試験において、ラットに valbenazine を 1, 3 及び 10 mg/kg/日の用量で、交配前から交配期間を通して雄には 10 週間以上、雌には妊娠 7 日目まで経口投与した。これらの用量は、体表面積 (mg/m²) 換算でそれぞれ MRHD (80 mg/日) の 0.1, 0.4 及び 1.2 倍に相当する。Valbenazine により雌雄ともに交配の遅延が認められ、体表面積 (mg/m²) 換算で MRHD (80 mg/日) の 1.2 倍に相当する高用量では妊娠率の低下及び性周期の乱れが認められたが、いずれの用量でも精子所見 (運動性, 数, 密度) 及び帝王切開所見 (黄体数, 着床数, 生存着床数, 着床前胚死亡数, 早期吸収胚数, 着床後胚死亡数) に影響は認められなかった。

14 臨床成績

臨床所見で中等度から高度の遅発性ジスキネジアと判定された患者を対象として、INGREZZA の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。患者は、統合失調症、統合失調感情障害又は気分障害の基礎疾患を有していた。自殺行為や自傷行為のリスクが著しい患者及び不安定な精神症状が認められる患者は除外した。

遅発性ジスキネジアの重症度を示す異常不随意運動評価尺度（AIMS）を有効性の主要評価項目とした。AIMS は 12 項目の評価尺度であり、この試験では身体部位を問わず不随意運動の重症度を評価する項目 1～7 を用いた。これらの 7 項目はそれぞれ以下の 0～4 の尺度でスコア判定し、評価した：0=ジスキネジアなし、1=低強度で評価中のある程度の時間（ほとんどの時間ではない）に見られる、2=低強度で評価中のほとんどの時間に見られる（又は中強度で評価中のある程度の時間に見られる）、3=中強度で評価中のほとんどの時間に見られる、あるいは 4=最大強度で評価中のほとんどの時間に見られる。したがって、AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計）は 0～28 の範囲となり、スコアの低下は改善を示す。中央評価者が被験者を特定できる情報、治療内容及び来院日を知らない状態でビデオにより AIMS のスコアを判定した。

有効性の主要評価項目は、AIMS 合計スコアのベースラインから 6 週目完了時までの平均変化量とした。

INGREZZA を 2 つの固定用量（40 mg 又は 80 mg）で投与し、ベースラインからの変化量をプラセボと比較した。6 週目完了時点で、治験開始時にプラセボに割り付けられた被験者を INGREZZA 40 mg 又は 80 mg に再度無作為に割り付けた。治験開始時に INGREZZA に割り付けられた被験者は、開始時に割り付けられた用量で INGREZZA を継続した。継続投与後の評価は、割り付けられた薬剤を投与している状態で 48 週目まで継続し、その後 4 週間の休薬期間まで評価した（被験者には、休薬の盲検化は行わなかった）。

合計 234 名を組み入れ、29 名（12%）がプラセボ対照期間の完了前に中止した。平均年齢は 56（範囲：26～84）歳であった。54%が男性、46%が女性であった。患者の 57%が白人、38%がアフリカ系アメリカ人、5%がその他であった。その他の診断は、統合失調症／統合失調感情障害（66%）及び気分障害（34%）であった。抗精神病薬の併用状況に関しては、被験者の 70%が非定型抗精神病薬、14%が定型抗精神病薬又は多剤抗精神病薬の投与を受けており、16%は抗精神病薬の投与を受けていなかった。

結果を表 3、反応の分布を図 4 に示す。INGREZZA 80 mg 群の AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量には、プラセボ群の変化量に対して統計学的に有意な差が認められた。性別、年齢、人種のサブグループ、基礎疾患の精神医学的診断区分及び併用抗精神病薬についてのサブグループ解析では、反応性の差を示す明確な証拠は認められなかった。

来院時期別の AIMS 合計スコアの平均変化量を図 5 に示す。48 週間の投与完了時に試験を継続していた被験者（N=123 [52.6%]）では、INGREZZA の中止後に AIMS 合計スコアの平均値がベースライン値まで上昇する傾向を示した（中止後の変化については正式な仮説検定を行っていない）。

表 3： 有効性の主要評価項目 – ベースライン及び 6 週目完了時の遅発性ジスキネジアの重症度

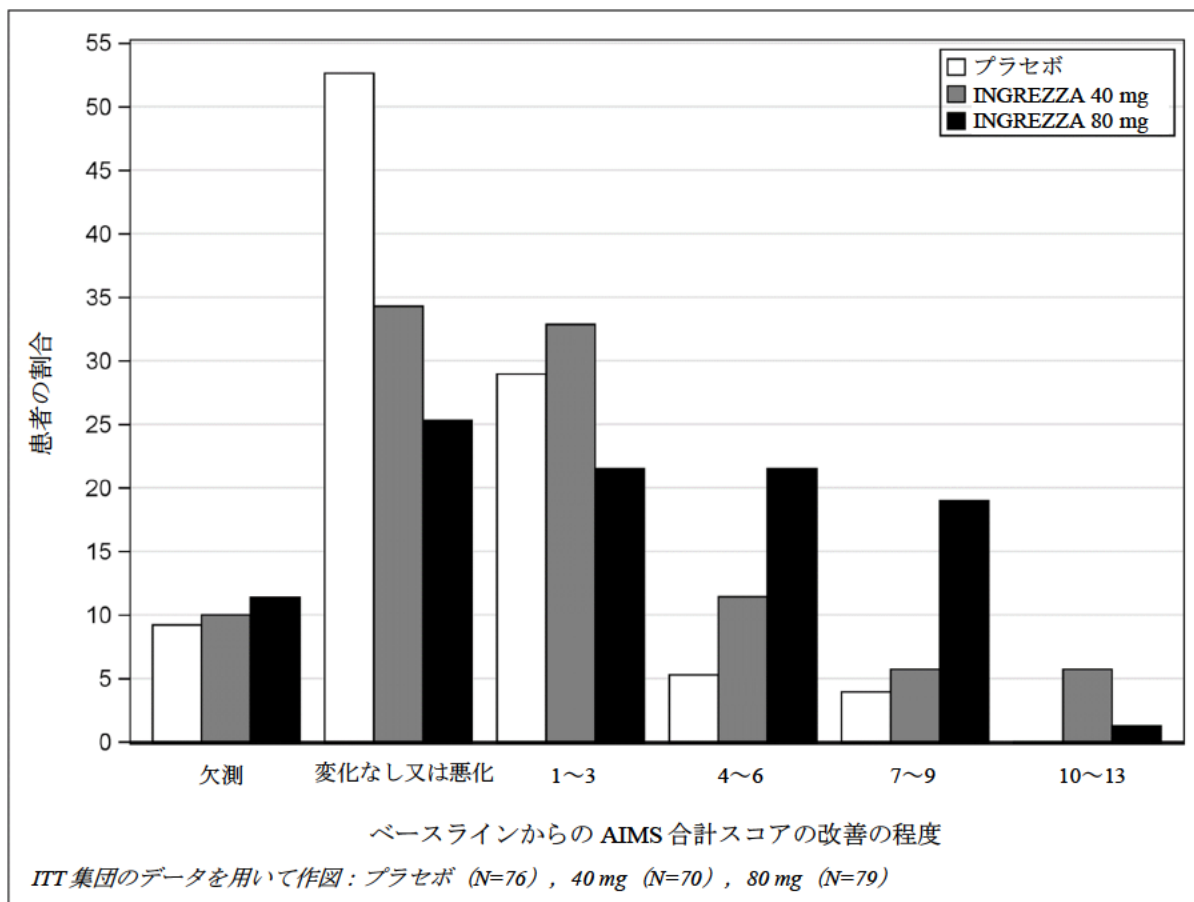
評価項目	投与群	ベースラインスコアの平均値 (SD)	ベースラインからの LS 平均変化量 (SEM) **	プラセボの値を減じた差 (95% CI)
AIMS 合計スコア	INGREZZA 40 mg	9.8 (4.1)	-1.9 (0.4)	-1.8 (-3.0, -0.7)
	INGREZZA 80 mg*	10.4 (3.6)	-3.2 (0.4)	-3.1 (-4.2, -2.0)
	プラセボ	9.9 (4.3)	-0.1 (0.4)	

LS 平均=最小二乗平均, SD=標準偏差, SEM=平均値の標準誤差, CI=両側 95%信頼区間

*多重性の調整後にプラセボに対して統計学的に有意な差が認められた用量。

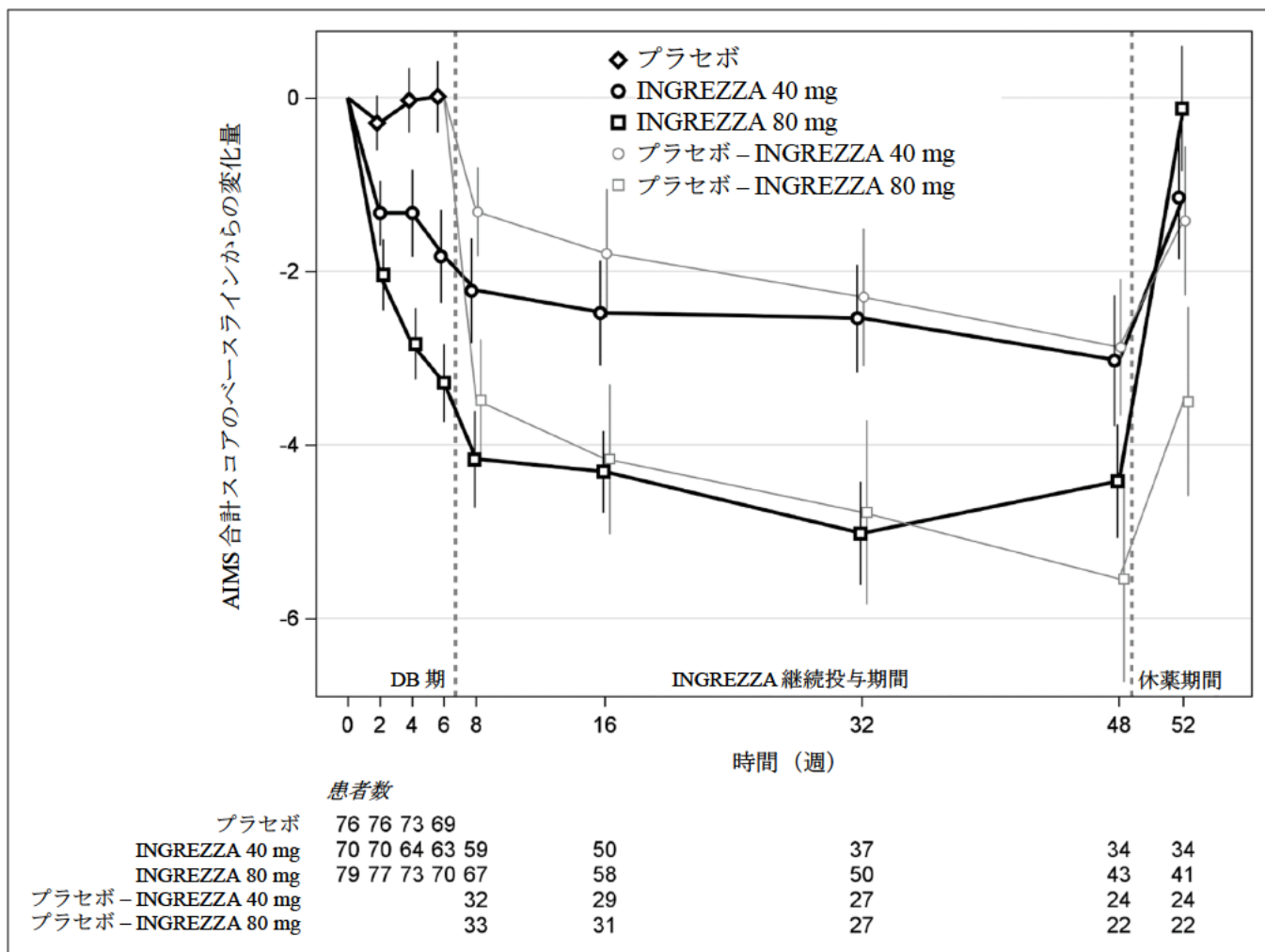
**ベースラインからの変化量が負の場合、改善を示す。

図 4： 6 週目完了時点で所定の AIMS 合計スコア改善が認められた患者の割合



ITT=Intent to Treat. この解析対象集団は、ベースライン及び1時点以上のベースライン後の AIMS 合計スコアが報告されたすべての無作為化患者からなる。

図 5： AIMS 合計スコアのベースラインからの平均変化量－試験期間全体（算術平均）



DB=二重盲検。6週目完了後、治験開始時にプラセボを投与した被験者を INGREZZA 40 mg 又は 80 mg に再度無作為に割り付け、48週目完了まで投与した。エラーバーは、平均値の標準誤差（SEM）の±1 倍を表す。

INGREZZA 60 mg の有効性

モデリング&シミュレーションに基づき、遅発性ジスキネジア患者に INGREZZA の 1 日 1 回 60 mg を 6 週間投与した際の AIMS 合計スコアのベースラインからの推定変化量の平均値は-2.69（95%信頼区間：-3.30, -2.13）であり、INGREZZA の 1 日 1 回 40 mg と 80 mg の有効性の範囲内である。

16 供給形態／貯法及び取り扱い

以下の INGREZZA (valbenazine) カプセル剤が利用可能である。

40 mg カプセル：白色不透明のボディ及び紫色のキャップからなり，黒色インクで「VBZ」及び「40」と印字。

60 mg カプセル：濃赤色不透明のボディ及び紫色のキャップからなり，黒色インクで「VBZ」及び「60」と印字。

80 mg カプセル：紫色不透明のボディ及びキャップからなり，黒色インクで「VBZ」及び「80」と印字。

包装形態	カプセル剤の含量	NDC 番号
30 個入り瓶	40 mg	NDC 70370-2040-1
30 個入り瓶	60 mg	NDC 70370-1060-1
30 個入り瓶	80 mg	NDC 70370-1080-1
4 週間開始パック	28 日用のブリスターパックに以下を包装： 7 個 × 40 mg 及び 21 個 × 80 mg	NDC 70370-2048-6

保存

20～25°C (68～77°F) で保存し，逸脱は 15～30°C (59～86°F) の範囲内とする。USP 制御室温を参照。

17 患者に伝えるべき情報

FDA 承認済みの患者向け医薬品ガイド（患者向け情報）を読むよう患者に指導すること。

傾眠

患者には，INGREZZA が傾眠を引き起こす可能性があり，複雑な運動技能及び精神技能を要する作業を行う能力が損なわれる可能性があることを伝える。INGREZZA に対する反応の程度が明らかになるまでは慎重を期し，自動車の運転や機械操作などの敏捷性を要する活動を避けるよう患者に指導する [警告及び使用上の注意 (5.1)]。

QT 間隔延長

失神，気絶又は動悸が生じたときは速やかにかかりつけ医に相談するよう指導する [警告及び使用上の注意 (5.2)]。新たな薬剤を使用する場合は，事前に INGREZZA を服用中である旨医師に伝えるよう患者に指導する。

パーキンソニズム

患者には，INGREZZA の服用中にパーキンソン様症状が生じる可能性があることを伝える。筋肉の随意運動の困難若しくは能力低下，振戦，歩行障害又はよだれが生じたときは，かかりつけの医療従事者に相談するよう患者に指導する [警告及び使用上の注意 (5.3)]。

妊娠

妊婦に対して胎児への潜在的なリスクがあることについて注意喚起すること [特別な集団への投与 (8.1)]。

授乳

授乳婦には INGREZZA 投与中及び最終投与後 5 日間は授乳しないよう注意喚起すること [特別な集団への投与 (8.2)]。

INGREZZA についてさらに情報をご希望の場合は，84-INGREZZA (844-647-3992) にお電話ください。

販売元：
Neurocrine Biosciences, Inc.

San Diego, CA 92130

INGREZZA は Neurocrine Biosciences, Inc. の登録商標です.

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

最新（ 年 月版）の CCDS を添付する.

VALBENZAZINE

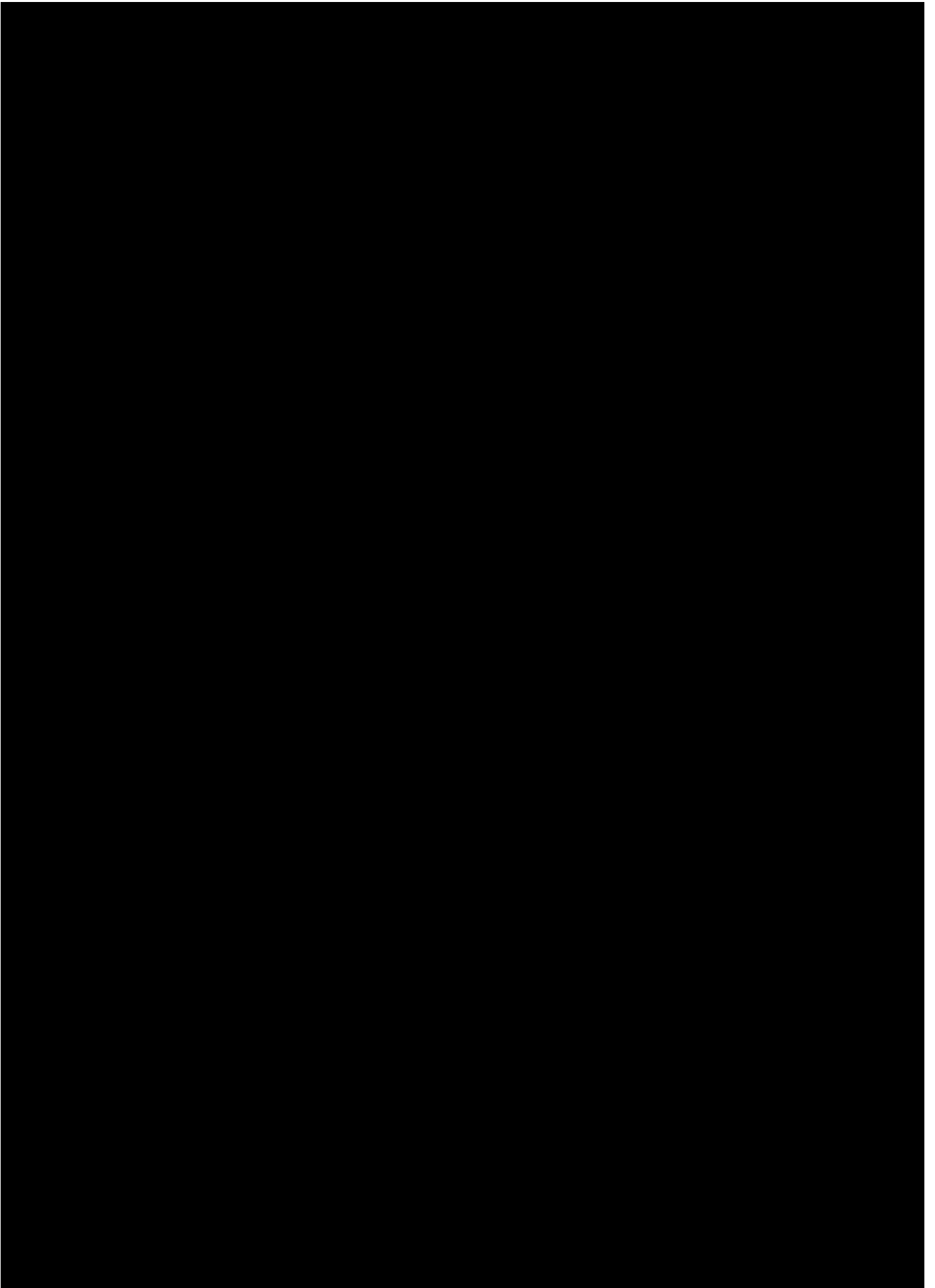
COMPANY CORE DATA SHEET

NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC.

CONFIDENTIAL

Approval Date: [REDACTED]

Replaces CCDS Dated: [REDACTED]



ジスバルカプセル 40mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7 同種同効品一覧表

田辺三菱製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、本邦で市販されている主な薬剤を以下に記載した。

販売名	ジスバルカプセル 40mg	コレアジン錠 12.5mg
一般名	バルベナジン トシル酸塩	テトラベナジン
会社名	田辺三菱製薬株式会社	アルフレッサ ファーマ株式会社
効能又は効果	遅発性ジスキネジア	ハンチントン病に伴う舞踏運動
添付文書改訂日	2022 年 2 月（作成）	2021 年 6 月改訂（第 1 版）
備考	－	－

非律動性不随意運動治療薬

テトラペナジン錠

劇薬
処方箋医薬品^(注)

コレアジン[®]錠12.5mgCHOREAZINE[®] Tablets 12.5mg

貯 法：室温保存
有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX01503
販売開始	2013年2月

1. 警告

うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図が発現又は悪化することがあるので、本剤を投与する場合には、個々の患者における治療上の有益性と危険性を慎重に判断した上で投与を開始し、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、患者及びその家族等に対して、関連する症状があらわれた場合にはただちに医師に連絡するよう指導すること。[2.1、7.1、8.1-8.3、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1 自殺念慮、自殺企図のある患者、不安定なうつ病・うつ状態の患者 [1.、8.1-8.3、9.1.1、11.1.1 参照]
- 2 重篤な肝機能障害のある患者 (Child-Pugh スコア10以上) [9.3.1、16.6.3参照]
- 3 MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者 [10.1参照]
- 4 レセルピンを投与中あるいは投与中止後3週間以内の患者 [10.1参照]
- 5 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	有効成分	添加剤
コレアジン錠12.5mg	1錠中テトラペナジン12.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形			識別コード
		直径(mm)	厚さ(mm)	質量(mg)	
コレアジン錠12.5mg	白色の素錠				CL 12.5
		7.0	2.5	125	

4. 効能又は効果

ハンチントン病に伴う舞踏運動

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の効能はハンチントン病に伴う舞踏運動の改善に限定されており、舞踏運動以外の症状改善は期待できないことに留意すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはテトラペナジンとして1日量12.5mg(12.5mgの1日1回投与)から経口投与を開始し、以後症状を観察しながら1週毎に1日量として12.5mgずつ増量し、維持量を定める。その後は、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は100mgとする。
なお、1日量が25mgの場合は1日2回、1日量が37.5mg以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高投与量は37.5mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 投与は「用法及び用量」に従い低用量から始め、抑うつ症状、アカシジア及びパーキンソニズム等の発現について観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し、患者ごとに適切な維持量を定めること。[1.、8.1-8.4、11.1.1参照]
- 7.2 CYP2D6阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的にCYP2D6の活性が欠損している患者

(Poor Metabolizer)又はCYP2D6の活性が低い患者(Intermediate Metabolizer)では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[9.1.4、10.2、16.6.1、16.7.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与によりうつ病・うつ状態の発現又は悪化、また、認知機能の悪化があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、患者及びその家族等に対し十分に説明を行うとともに、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に確認し、投与の継続が適切であるかどうかを定期的に判断すること。[1.、2.1、7.1、8.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図等の精神症状があらわれることがあるので、関連する症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.、2.1、7.1、8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.3 患者及びその家族等にうつ病・うつ状態の発現又は悪化、自殺念慮や自殺企図、攻撃性、易刺激性等の行動の変化があらわれることのリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[1.、2.1、7.1、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.4 アカシジア及びパーキンソニズム等があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.1参照]
- 8.5 プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8.6 嚥下障害が発現又は悪化するおそれがあり、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- 8.7 鎮静、傾眠等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 うつ病・うつ状態又はその既往のある患者、自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[1.、2.1、8.1-8.3、11.1.1参照]
 - 9.1.2 QT延長のある患者(先天性QT延長症候群等)、QT延長を起こしやすい患者(著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者等)
QT間隔が過度に延長するおそれがある。[10.2、17.3.1参照]
 - 9.1.3 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすい。[11.1.2参照]
 - 9.1.4 遺伝的にCYP2D6の活性が欠損している患者(Poor Metabolizer)又はCYP2D6の活性が低い患者(Intermediate Metabolizer)
投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがある。[7.2、16.6.1、16.7.2参照]
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者
排泄が遅延するおそれがある。[16.5、16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者 (Child-Pughスコア10以上)

投与しないこと。代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。[2.2、16.6.3参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者 (重篤な肝機能障害のある患者を除く)

代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。[16.6.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤の活性代謝物である α -HTBZ及び β -HTBZは、主に薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン(エプピー) [2.3参照]	MAO阻害剤の作用が増強することがある。MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合は、少なくとも2週間の間隔をおくこと。	併用によりMAO阻害剤の作用が増強されるおそれがある。
レセルピン(アポロン) [2.4参照]	相互に作用を増強することがある。レセルピンの投与を受けた患者に本剤を投与する場合は、少なくとも3週間の間隔をおくこと。	本剤と類似した作用メカニズムを有する。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6を阻害する薬剤 パロキセチン キニジン等 [7.2、16.7.2参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クロルプロマジン ハロペリドール等 [9.1.2参照]	QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させるおそれがある。
レボドパ	相互に作用を減弱することがある。	本剤はモノアミン涵渇作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 メクロプラミド ドンペリドン等	相互に作用を増強することがある。	本剤はモノアミン涵渇作用を有していることから、併用により作用が増強されるおそれがある。
降圧剤	起立性低血圧等を起こすおそれがある。	降圧剤の作用を増強する可能性がある。
アルコール 中枢神経抑制剤	相互に作用を増強することがある。	併用により作用が増強されたり、鎮静及び傾眠が悪化されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ病・うつ状態 (5%以上)、自殺念慮、自殺企図 (いずれも頻度不明)

[1.、2.1、7.1、8.1-8.3、9.1.1参照]

11.1.2 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)

無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。

本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。[9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症	—	—	発疹、そう痒
精神神経系	傾眠(26.1%)、パーキンソニズム、アカシジア、不眠症、睡眠障害、落ち着きのなさ、気力低下、鎮静	怒り、頭痛、すみ現象、認知障害	激越、不安、錯乱、失見当識、神経過敏、平衡障害、運動緩慢、めまい、ジストニー、振戦
消化器	便秘(21.7%)	—	下痢、口渇、嚥下障害、悪心・嘔吐、流涎過多
肝臓	AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇	—	—
腎臓	—	クレアチニン上昇	—
内分泌	プロラクチン上昇(39.1%)	月経異常	—
血液	—	血小板数減少	—
その他	CK上昇、疼痛、体重増加	熱感、転倒、体重減少	疲労

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与による有害事象として、急性ジストニー、眼球回転発作、悪心・嘔吐、発汗、鎮静、低血圧、錯乱、下痢、幻覚、発赤及び振戦が報告されている。

13.2 処置

心血管系のモニタリングを行いながら、必要に応じて対症療法を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌性動物におけるテトラベナジンのがん原性については十分に検討されていない。また、ヒトにおける主要代謝物である9-デスメチル β -HTBZの安全性は十分に検討されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子17例にテトラベナジン(TBZ)12.5、25及び50mg^(注1)を空腹時単回経口投与したとき、テトラベナジンは速やかに吸収され、投与0.6~0.7時間後に最高血漿中濃度

(Cmax)に達し、投与後4時間以降は血漿中より検出されなかった。循環血液中の活性代謝物である α -HTBZ及び β -HTBZ並びに主要代謝物である9-デスメチル β -HTBZはそれぞれ投与0.8~1.3時間後、1.1~1.3時間後及び1.3~1.7時間後にCmaxに達した。これら代謝物のCmax及びAUC_{0-∞}には用量直線性が認められた¹⁾。

投与量 (mg)	例数	測定対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
12.5	6	TBZ ^{a)}	0.6±0.4	0.7±0.3 ^{b)}	0.7 ^{c)}	1.7 ^{c)}
		α -HTBZ	21.4±7.6	1.3±0.4	4.9±1.5	96.4±58.2
		β -HTBZ	12.4±9.4	1.3±0.6	3.2±1.7	42.7±49.4
		9-デスメチル β -HTBZ	7.8±2.6	1.6±0.5	12.5±2.3	92.9±18.0
25	6	TBZ ^{a)}	1.3±1.6	0.7±0.3 ^{b)}	0.7±0.2 ^{d)}	3.3±2.3 ^{d)}
		α -HTBZ	48.8±7.3	1.2±0.3	5.2±0.8	214.7±49.6
		β -HTBZ	29.7±14.6	1.3±0.3	3.7±1.4	85.7±39.4
		9-デスメチル β -HTBZ	17.2±2.5	1.7±0.5	11.1±1.8	198.8±29.6
50	5	TBZ ^{a)}	3.6±3.4	0.6±0.2	1.1±0.3	4.3±3.3
		α -HTBZ	92.3±10.6	0.8±0.3	4.5±0.9	341.7±81.9
		β -HTBZ	45.2±9.5	1.1±0.2	3.8±1.2	119.9±32.8
		9-デスメチル β -HTBZ	40.1±9.6	1.3±0.3	9.5±0.7	379.9±28.8

a：参考値、b：5例、c：1例、d：3例 平均値±標準偏差

16. 1. 2 反復投与

健康成人24例(外国人)にテトラペナジン25mgを空腹時1日1回5日間反復経口投与したとき、血漿中HTBZ(α -HTBZと β -HTBZ)濃度が定常状態にあると予測される5日目のAUC₀₋₂₄(551.64±738.62ng·hr/mL)は、1日目のAUC_{0-∞}(538.37±828.47ng·hr/mL)の約1.1倍であった。t_{1/2}は1日目及び5日目でそれぞれ約5.4時間及び約6.4時間であり、大きな違いは認められなかった²⁾。

16. 1. 3 食事の影響

健康成人25例(外国人)にテトラペナジン25mgを空腹時あるいは高脂肪高カロリー食摂取30分後に単回経口投与したとき、 α -HTBZ及び β -HTBZのCmax及びAUCに顕著な差はなく、食事の影響は認められなかった³⁾。

	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
α -HTBZ					
空腹時	32.2±13.0	1.00	6.82±2.42 ^{b)}	175±76.4	196±97.5 ^{b)}
食後	30.6±10.0	2.00	5.98±1.83	197±83.9	215±105
β -HTBZ					
空腹時	18.4±14.1	1.50	3.40±2.10 ^{c)}	89.5±105	102±134 ^{c)}
食後	17.5±12.1	2.50	3.50±1.76 ^{b)}	97.8±114	107±146 ^{b)}

a：中央値、b：23例、c：22例 平均値±標準偏差
注1) 本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

16. 3 分布

平衡透析法により、テトラペナジン、 α -HTBZ、 β -HTBZの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は、テトラペナジンが82~85%、 α -HTBZが60~68%、 β -HTBZが59~63%であった⁴⁾。有色ラットにおいて、テトラペナジンのメラニン含有組織(眼、有色毛及びブドウ膜)への親和性が示唆された⁵⁾。

16. 4 代謝

テトラペナジンはカルボニル還元酵素により活性代謝物である α -HTBZ及び β -HTBZへ代謝される。その他、チトクロームP450(CYP1A2)等で水酸化やデスメチル化を受けることが示唆されている⁶⁾。 α -HTBZは、CYP2D6及びCYP1A2により9-デスメチル α -HTBZと10-デスメチル α -HTBZへ代謝され、一部はCYP3A4の代謝を受けることが示唆された。 β -HTBZはCYP2D6により9-デスメチル β -HTBZや10-デスメチル β -HTBZ等に代謝され、一部はCYP3A4による水酸化を受けることが示唆された⁶⁾。テトラペナジンを投与されたヒトの血漿中及び尿中には、これらの代謝物の硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体が存在することが確認された⁷⁾。[10.、16.6.1参照]

16. 5 排泄

健康成人男子6例(外国人)に、¹⁴C標識したテトラペナジン

25mgを単回経口投与したとき、投与後216時間までに尿中及び糞中から回収された総放射能は投与量の87.5%であった。その内訳は尿中が75.4%、糞中が12.1%であり、主要排泄経路は尿中であった⁷⁾。

健康成人男子17例にテトラペナジン12.5mg、25mg及び50mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後24時間までに、 α -HTBZ、 β -HTBZ及び9-デスメチル β -HTBZはそれぞれ投与量の0.6~1.1%、0.3~0.7%及び1.8~2.1%が尿中に排泄された。テトラペナジンは尿中に検出されなかった¹⁾。[9.2.1参照]

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 CYP2D6 遺伝子多型

健康成人男子17例にテトラペナジン12.5、25及び50mg^{注1)}を空腹時単回経口投与したとき、CYP2D6のIntermediate Metabolizer(IM)における α -HTBZ及び β -HTBZのCmax及びAUC_{0-∞}はExtensive Metabolizer(EM)よりいずれも高値を示し、9-デスメチル β -HTBZのCmax及びAUC_{0-∞}は低値を示した。血漿中 α -HTBZ、 β -HTBZ及び9-デスメチル β -HTBZ濃度はCYP2D6表現型によって影響されることが示唆された¹⁾。[7.2、9.1.4、16.4、16.7.2参照]

TBZ投与量 (mg)	CYP2D6 表現型	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
α -HTBZ						
12.5	EM	5	19.0±5.4	1.3±0.4	4.5±1.2	75.2±29.4
	IM	1	33.2	1.0	7.1	202.4
25	EM	5	46.8±6.0	1.2±0.3	4.9±0.5	204.2±47.5
	IM	1	59.1	1.0	6.5	267.1
50	EM	5	92.3±10.6	0.8±0.3	4.5±0.9	341.7±81.9
β -HTBZ						
12.5	EM	5	9.0±5.1	1.4±0.7	2.5±0.9	23.0±12.5
	IM	1	29.2	1.0	6.2	141.0
25	EM	5	24.1±5.1	1.3±0.3	3.5±1.5	71.2±19.2
	IM	1	58.0	1.0	4.5	158.2
50	EM	5	45.2±9.5	1.1±0.2	3.8±1.2	119.9±32.8
9-デスメチル β -HTBZ						
12.5	EM	5	8.6±1.7	1.6±0.5	11.7±1.4	95.1±19.3
	IM	1	3.6	1.5	16.3	82.1
25	EM	5	17.9±2.0	1.8±0.4	10.6±1.3	205.2±28.1
	IM	1	13.4	1.0	13.9	166.9
50	EM	5	40.1±9.6	1.3±0.3	9.5±0.7	379.9±28.8

TBZ50mg投与群のIM(1例)は薬物動態解析除外例 平均値±標準偏差
注1) 本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

16. 6. 2 腎機能障害患者

テトラペナジンとその代謝物の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響については検討されていない。[9.2.1参照]

16. 6. 3 肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害(Child-Pughスコア：5~9)患者及び健康成人各12例(外国人)に、テトラペナジン25mgを空腹時単回経口投与したとき、健康成人では多くの測定時点において血漿中のテトラペナジンは定量限界未満であったのに対して、肝機能障害患者ではテトラペナジンのCmaxは43.8ng/mLを示し、活性代謝物(α -HTBZと β -HTBZ)のTmax及びt_{1/2}は健康成人に比べて延長し、AUC₀₋₁は増加した。また、肝機能障害患者では、Child-Pughスコアの増加に伴ってテトラペナジン及び活性代謝物(α -HTBZと β -HTBZ)のAUC₀₋₁は増加し、t_{1/2}は延長した⁸⁾。[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁ (ng·hr/mL)
TBZ				
健康成人 ^{b)}	—	—	—	—
肝機能障害患者	43.8±35.3 ^{c)}	1.00 ^{c)}	17.5±7.81 ^{d)}	151±109 ^{c)}
α -HTBZ				
健康成人	35.0±11.2	1.00	6.10±2.40	182±96.0
肝機能障害患者	30.5±15.0	1.75	10.1±5.53 ^{e)}	247±114
β -HTBZ				
健康成人	18.8±9.83	1.00	3.68±1.43	81.6±71.2
肝機能障害患者	17.4±12.8	1.75	8.42±6.09 ^{d)}	107±51.7

平均値±標準偏差
a：中央値、b：多くの測定時点において定量限界未満であり算出できず、c：9例、d：8例、e：11例

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 薬剤トランスポーター(P-糖蛋白質)に関連した相互作用
健康成人12例(外国人)に、テトラペナジン50mg^(注1)とP-糖蛋白質の基質であるジゴキシン0.25mgを併用したとき、テトラペナジンはジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった⁽⁹⁾。
In vitro 試験から、テトラペナジン及び α -HTBZはP-糖蛋白質の基質ではないが、 β -HTBZは基質であることが示唆された⁽¹⁰⁾。

16. 7. 2 CYP2D6阻害薬との相互作用

健康成人30例(外国人)に、強力なCYP2D6阻害薬であるパロキセチン20mgの反復投与時(血漿中濃度が定常状態のとき)にテトラペナジン50mg^(注1)を併用投与したとき、テトラペナジンを単独投与したときに比べ、 α -HTBZ及び β -HTBZのCmaxはそれぞれ約1.4倍、約2.4倍に、AUC_{0-∞}はそれぞれ約3.2倍、約8.9倍に増加した。t_{1/2}は、 α -HTBZで約2倍、 β -HTBZで約3倍遅延した⁽¹¹⁾。[7.2、9.1.4、10.2、16.6.1参照]

注1)本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内第Ⅲ相試験

(1)非盲検試験(短期投与試験)

ハンチントン病患者23例を対象にテトラペナジン12.5mg～100mg/日を1日1～3回(経口)で12週間(8週間は漸増法による用量設定期)投与した結果、投与後におけるUHDRS(ハンチントン病統一評価尺度)のTCS(舞踏運動合計スコア)におけるベースライン(16.5±4.8)からの変化量(平均値±標準偏差)は、-9.7±4.8であり、海外試験から想定されたプラセボの変化量(-1.13)に比し有意に減少した。
副作用発現頻度は73.9%(17例/23例)であり、主な副作用は、不眠症、パーキンソニズム、傾眠、便秘各13.0%(3例/23例)であった⁽¹²⁾。

TCSのベースラインからの変化量

例数	平均値±標準偏差	95%信頼区間	p値 ^{a)}
23	-9.7±4.8	-11.7～-7.6	<0.0001

a: 帰無仮説を「-1.13」としたt分布に基づく一標本の検定

(2)非盲検試験(長期継続投与試験)

短期投与試験を終了したハンチントン病患者19例を対象に実施した長期継続投与試験の結果、UHDRSのTCSにおけるベースライン(17.2±5.0)からの変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ24週で-11.1±4.5、48週で-11.9±5.4であり、効果は48週目まで維持された。副作用発現頻度は73.7%(14例/19例)であり、主な副作用は、血中プロラクチン増加26.3%(5例/19例)、傾眠及び便秘各15.8%(3例/19例)、血中LDH増加及び尿中血陽性10.5%(2例/19例)であった⁽¹³⁾。

TCSのベースラインからの変化量

評価時期	例数	平均値±標準偏差	95%信頼区間
12週	19	-11.1±3.7	-12.9～-9.2
16週	19	-11.5±4.7	-13.8～-9.3
24週	19	-11.1±4.5	-13.3～-8.9
32週	19	-11.1±5.4	-13.7～-8.5
40週	17	-11.8±4.9	-14.3～-9.3
48週	17	-11.9±5.4	-14.7～-9.1

17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験

(1)プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(米国)

ハンチントン病患者84例を対象にテトラペナジン12.5mg～100mg/日又はプラセボを1日1～3回(経口)で12週間(7週間は漸増法による用量設定期)投与した結果、UHDRSのTCSにおけるベースラインからの平均変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、テトラペナジン群で-5.04±0.49、プラセボ群で-1.52±0.67であり、テトラペナジン群ではプラセボ群に比し有意に減少した。UHDRSの機能評価(Part IV)において、テトラペナジン群ではプラセボ群に比し有意な悪化がみられたが、臨床上的問題となる変化ではなかった。
副作用発現頻度は、テトラペナジン群は85.2%(46例/54

例)、プラセボ群は46.7%(14例/30例)であり、テトラペナジン群の主な副作用は、疲労20.4%(11例/54例)、不眠症18.5%(10例/54例)、傾眠16.7%(9例/54例)、うつ病、鎮静、転倒各14.8%(8例/54例)、悪心13.0%(7例/54例)、不安11.1%(6例/54例)等であった⁽¹⁴⁾。

TCSのベースラインからの平均変化量

群	例数	推定値±標準誤差	95%信頼区間	p値 ^{a)}
TBZ	54	-5.04±0.49	-6.02～-4.07	<0.0001
プラセボ	30	-1.52±0.67	-2.86～-0.19	
群間差		-3.52±0.82	-5.15～-1.89	

注: 欠測値は最終評価値を用いて補填した。

a: 投与群及び施設を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

(2)非盲検非対照長期投与試験(米国)

ハンチントン病患者75例を対象にテトラペナジン12.5mg～200mg/日^(注1)を1日1～3回(経口)で80週間(11週間は漸増法による用量設定期)投与した結果、UHDRSのTCSにおけるベースライン(14.95±3.67)からの変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ投与24週で-5.75±4.98、48週で-5.49±5.44、80週で-4.60±5.55であり、いずれの評価時期においてもベースラインに比し、有意な減少が認められた。81週は離脱期(テトラペナジン未服用)であり、TCSは服用前のベースライン値とほぼ同程度まで増加した。
副作用発現頻度は94.7%(71例/75例)であり、主な副作用は、鎮静40.0%(30例/75例)、うつ病28.0%(21例/75例)、不眠症26.7%(20例/75例)、不安25.3%(19例/75例)、アカンジア、転倒各20.0%(15例/75例)等であった⁽¹⁵⁾。

TCSのベースラインからの変化量

評価時期	例数	平均値±標準偏差	95%信頼区間	p値 ^{a)}
2週	73	-3.60 ± 3.07	-4.32～-2.89	<0.0001
6週	74	-5.09 ± 4.13	-6.05～-4.14	<0.0001
12週	73	-5.78 ± 3.69	-6.64～-4.92	<0.0001
24週	72	-5.75 ± 4.98	-6.92～-4.58	<0.0001
36週	58	-6.12 ± 4.61	-7.33～-4.91	<0.0001
48週	57	-5.49 ± 5.44	-6.93～-4.05	<0.0001
64週	12	-5.92 ± 5.09	-9.15～-2.68	0.0020
80週	45	-4.60 ± 5.55	-6.27～-2.93	<0.0001
81週(離脱期)	41	-0.17 ± 4.82	-1.69～1.35	0.8216

a: paired t-test

注1)本剤の承認された1日最高投与量は100mgである。

17. 3 その他

17. 3. 1 QTc間隔に及ぼす影響

健康成人51例(外国人)に、テトラペナジン25、50mg^(注1)、モキシフロキサシン400mg又はプラセボを空腹時に単回経口投与したとき、投与後2.5時間における、QTcI間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボとの差はモキシフロキサシン400mg投与時で12.5msec延長したのに対し、テトラペナジン25mg及び50mg投与時ではそれぞれ3.6msec及び7.7msec延長した。また、50mg投与時の90%信頼区間の上限は10.4msecであり、10msecを上回っていたことから、テトラペナジンはモキシフロキサシンと比較して程度は小さいものの、QTc間隔を延長する可能性が示唆された⁽¹⁶⁾。[9.1.2参照]

注1)本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

テトラペナジンは中枢神経系前シナプスにおいて、モノアミン小胞トランスポーター2(VMAT2)を選択的に阻害することにより、神経終末のモノアミン類(ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン)を涵渇させる。テトラペナジンの抗舞踏運動作用は主としてハンチントン病の主病変部位である線条体においてドパミンを涵渇することによるものであると推察される。テトラペナジンの活性代謝物である α -HTBZ及び β -HTBZも、テトラペナジンと同程度のヒトVMAT2阻害作用を示した。

テトラペナジンは、ラット脳内(視床下部、前頭皮質、線条体)

のモノアミンを溜め、その作用は2時間持続した。モノアミン溜め作用は線条体ドパミンに対して最も選択性が高かった¹⁷⁾。HTBZは、ウシ副腎髄質クロム親和性顆粒細胞膜上の³H-HTBZ結合部位に対して、テトラベナジンと同程度の親和性及び選択性を示した^{18,19)}。また、ヒト脳において、黒質緻密部、青斑核、背側縫線核での結合が高かった²⁰⁾。

18. 2抗舞踏運動作用

ハンチントン病モデルマウス(BACHD)にテトラベナジンを単回皮下投与すると、常同行動の抑制が認められた²¹⁾。ハンチントン病モデルマウス(YAC128, BACHD)のD₁受容体発現細胞において認められるPaired-Pulse Facilitationの抑制は、テトラベナジンにより回復した²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

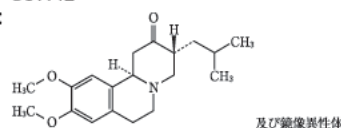
一般的名称：テトラベナジン(Tetrabenazine)

化学名：9, 10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1, 3, 4, 6, 7, 11b-hexahydrobenzo[a]quinolizin-2-one

分子式：C₁₉H₂₇NO₃

分子量：317.42

化学構造式：



性状：白色～微黄色の粉末である。

融点：127～131℃

20. 取扱い上の注意

PTP包装開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

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、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

100錠 [10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相単回投与時の薬物動態に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 2) 社内資料：テトラベナジンの単回及び反復経口投与による薬物動態試験に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 3) 社内資料：テトラベナジンの薬物動態に対する食事の影響に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.1.2.1)
- 4) 社内資料：テトラベナジンの血漿蛋白結合率に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 5) 社内資料：テトラベナジンの組織内分布に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 6) 社内資料：テトラベナジンの代謝に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.4, 2.7.2.2.1.5)
- 7) 社内資料：マスバランス試験に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 8) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 9) 社内資料：ジゴキシンとの併用時の薬物相互作用に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.4.1)
- 10) 社内資料：P-糖蛋白質試験に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 11) 社内資料：パロキセチン反復併用時の相互作用に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.4.2)
- 12) 社内資料：ハンチントン病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(短期投与試験)に関する資料(2012年12月25日承認、CTD.2.7.6.16)

13) 社内資料：ハンチントン病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(長期投与試験)に関する資料

14) Huntington Study Group: Neurology. 2006; 66(3): 366-372

15) Frank S.: BMC Neurol. 2009; 9: 62-71

16) 社内資料：QT/QTc間隔に及ぼす影響に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.5.2)

17) Pettibone, DJ. et al.: Eur J Pharmacol. 1984; 102(3-4): 425-430

18) Scherman, D. et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 1983; 80(2): 584-588

19) Scherman, D. et al.: Mol Pharmacol. 1988; 33: 72-77

20) Thibaut, F. et al.: Brain Res. 1995; 692(1-2): 233-243

21) André, VM. et al.: J Neurosci. 2011; 31(4): 1170-1182

22) André, VM. et al.: Front Syst Neurosci. 2011; 5(46): 1-11

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ 株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

㊞登録商標

ジスバルカプセル 40mg 製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

*添付文書（案）は審査段階のものであるため、
最新の添付文書を参照すること

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	3
1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能又は効果（案）	4
1.8.1.2 設定根拠	4
1.8.1.2.1 作用機序	4
1.8.1.2.2 臨床成績	4
1.8.1.3 効能又は効果（案）に関するまとめ	7
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.2.1 用法及び用量（案）	7
1.8.2.2 用法の設定根拠.....	7
1.8.2.2.1 投与回数	7
1.8.2.2.2 食事の影響	8
1.8.2.3 用量の設定根拠.....	8
1.8.2.4 用法及び用量（案）に関するまとめ	8
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.3.1 禁忌（案）及びその設定根拠	9
1.8.3.2 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.3.4 重要な基本的注意（案）及びその設定根拠.....	11
1.8.3.5 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠.....	13
1.8.3.5.1 合併症・既往歴等のある患者	13
1.8.3.5.2 肝機能障害患者	13
1.8.3.5.3 妊婦	14
1.8.3.5.4 授乳婦	14
1.8.3.5.5 小児	15
1.8.3.6 相互作用（案）及びその設定根拠	15
1.8.3.7 副作用（案）及びその設定根拠	18
1.8.3.8 適用上の注意（案）及びその設定根拠	20
1.8.3.9 その他の注意（案）及びその設定根拠	20
1.8.4 添付文書（案）	22

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	異常不随意運動評価尺度
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）薬物濃度時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
HPMC	Hypromellose	ヒプロメロース
ITT	Intent-to-treat	－
LS Mean	Least squares mean	最小二乗平均
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PM	Poor Metabolizer	代謝能が著しく低下又は欠損した者
t _{1/2}	Terminal elimination half-life	最終消失相の半減期
t _{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VMAT2	Vesicular Monoamine Transporter 2	小胞モノアミントランスポータ 2

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果
遅発性ジスキネジア

1.8.1.2 設定根拠

1.8.1.2.1 作用機序

遅発性ジスキネジアの発症機序は十分には解明されていないが、神経遮断薬の長期投与により黒質線条体のドパミン受容体の感受性が亢進することで発症すると考えられている。MT-5199（バルベナジントシル酸塩）及びその活性代謝物である NBI-98782（[+]- α -ジヒドロテトラベナジン）は、小胞モノアミントランスポータ 2（以下、VMAT2）を選択的に阻害し、シナプス間隙に放出されるドパミン量を減少させることで遅発性ジスキネジア患者における不随意運動を改善する。非臨床試験において、MT-5199 及び NBI-98782 は選択的な VMAT2 阻害作用を示した。また、ラットに MT-5199 及び NBI-98782 を投与したところ、VMAT2 阻害作用により脳内モノアミンが減少することで誘発される代替マーカーである眼瞼下垂、自発運動量減少及び血清中プロラクチン量増加が認められたことから、MT-5199 及び NBI-98782 の VMAT2 阻害作用が確認された。なお、本項において、海外試験の本治験薬コード NBI-98854 は、試験番号を除き、国内試験の本治験薬コード MT-5199 に置き換えて記載した。

1.8.1.2.2 臨床成績

「遅発性ジスキネジア」の効能又は効果の取得を目的とし、遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相プラセボ対照試験（以下、MT-5199-J02 試験）を実施した。試験デザイン及び試験方法は、[2.5.4.2](#) に記載した。

1.8.1.2.2.1 有効性

MT-5199-J02 試験では、遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害の患者を対象として、MT-5199 の 2 用量（40 mg/日又は 80 mg/日）を投与し、6 週後の異常不随意運動評価尺度（以下、AIMS）合計スコア（項目 1～7：録画ビデオに基づく中央評価）{以下、AIMS 合計スコア（中央評価）} のベースラインからの変化量を主要評価項目として有効性を評価した。また、治療効果の持続を確認するために、6 週間の二重盲検期の後に 42 週間の二重盲検継続投与期（以下、継続投与期）を設定し、48 週間までの有効性についても AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量を用いて評価し

た。

MT-5199-J02 試験において、MT-5199 の 40 mg/日又は 80 mg/日を投与した結果、6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の LS Mean（95% CI）は、MT-5199 40 mg 群で-2.3（-3.0～-1.7）、MT-5199 80 mg 群で-3.7（-4.4～-3.0）、プラセボ群で-0.1（-0.8～0.5）であった。MT-5199 80 mg 群とプラセボ群との差の LS Mean（95% CI）は-3.6（-4.5～-2.6）であり、MT-5199 80 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた（ $p<0.001$ ）。更に、MT-5199 40 mg 群とプラセボ群との差の LS Mean（95% CI）は-2.2（-3.0～-1.3）であり、MT-5199 40 mg 群でも同様にプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた（ $p<0.001$ ）。また、MT-5199 の両投与群間で用量依存的な低下（改善）が認められた（図 1.8.1.2-1）。

継続投与期では、AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの平均変化量は、48 週後まで持続的な低下を示し（MT-5199 40 mg 群-3.7、MT-5199 80 mg 群-5.7）、投与終了 4 週後にはベースラインと同程度まで上昇した（図 1.8.1.2-2）。

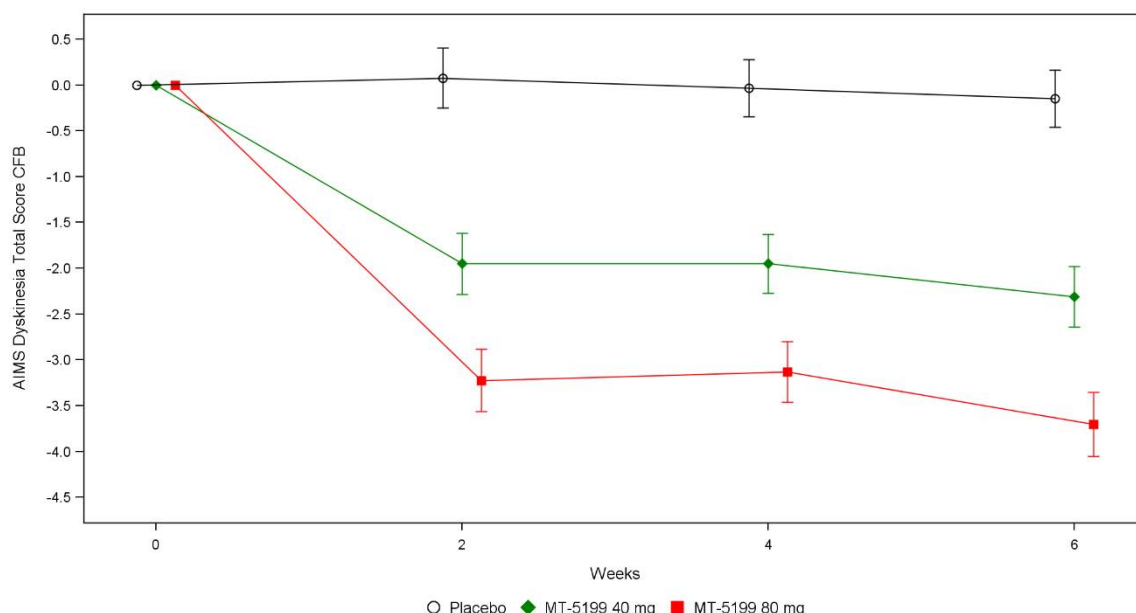


図 1.8.1.2-1 AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の経時推移
：二重盲検期（MMRM, ITT 解析対象集団）

AIMS: abnormal involuntary movement scale, CFB: change from baseline

AIMS Dyskinesia Total Score CFB: LS Mean $\pm$ standard error

図 2.7.3.3-1 より引用

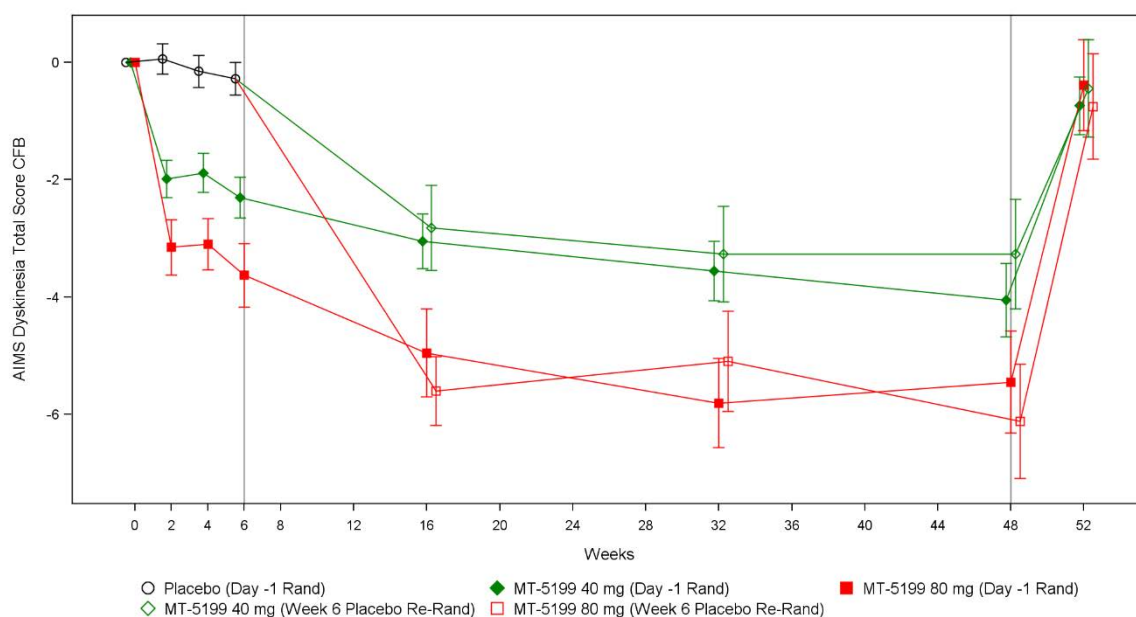


図 1.8.1.2-2 AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の経時推移（ITT 解析対象集団）

AIMS: abnormal involuntary movement scale, CFB: change from baseline

AIMS Dyskinesia Total Score CFB: mean $\pm$ standard error of the mean

Day -1 Rand: randomized on Day -1, Week 6 Placebo Re-Rand: randomized to placebo group on Day -1 and rerandomized on week 6

図 2.7.3.5-1 より引用

1.8.1.2.2.2 安全性

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間（MT-5199 が 1 回でも投与された被験者を対象とした最長 48 週間の投与期間）に発現した有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で、それぞれ 89.7%（113/126 名）及び 94.3%（116/123 名）であった。また、副作用はそれぞれ 50.8%（64 名）及び 74.8%（92 名）、重篤な有害事象はそれぞれ 14.3%（18 名）及び 13.0%（16 名）、重篤な副作用はそれぞれ 1.6%（2 名）及び 5.7%（7 名）、投与中止に至った有害事象はそれぞれ 18.3%（23 名）及び 29.3%（36 名）、投与中止に至った副作用はそれぞれ 9.5%（12 名）及び 19.5%（24 名）、減量に至った有害事象はそれぞれ 12.7%（16 名）及び 31.7%（39 名）、減量に至った副作用はそれぞれ 11.9%（15 名）及び 30.9%（38 名）であった。死亡に至った有害事象は、MT-5199 40 mg 群 2.4%（3 名）及び MT-5199 80 mg 群 3.3%（4 名）の他に、MT-5199 投与中止後 1 名（80 mg/日から 40 mg/日に減量・投与中止後）に認められた。MT-5199 長期投与期間における有害事象及び副作用、並びに投与中止又は減量に至った有害事象及び副作用の発現割合は、MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった。一方、重篤な有害事象及び副作用、並びに死亡に至った有害事象の発現割合は MT-5199 各投与群で大きな違いはなかった。

MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象は、上咽頭炎、傾眠、統合失調症、流涎過多、不眠症及び振戦であった。これらの有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ、上咽頭炎が 23.8% (30/126 名) 及び 18.7% (23/123 名)、傾眠が 15.1% (19 名) 及び 22.8% (28 名)、統合失調症が 16.7% (21 名) 及び 10.6% (13 名)、流涎過多が 7.1% (9 名) 及び 17.1% (21 名)、不眠症が 7.9% (10 名) 及び 13.0% (16 名)、振戦が 4.0% (5 名) 及び 13.0% (16 名) であった。これらの有害事象の程度は、MT-5199 40 mg 群 1.6% (2 名) 及び MT-5199 80 mg 群 1.6% (2 名) に認められた統合失調症を除き、軽度又は中等度であった。

MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の副作用は、傾眠、流涎過多及び振戦であった。これらの副作用の発現割合は、MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ、傾眠が 12.7% (16/126 名) 及び 21.1% (26/123 名)、流涎過多が 4.8% (6 名) 及び 14.6% (18 名)、振戦が 3.2% (4 名) 及び 11.4% (14 名) であった。これらの副作用の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

1.8.1.3 効能又は効果（案）に関するまとめ

MT-5199 は、非臨床試験において選択的な VMAT2 阻害作用を示した。MT-5199-J02 試験の結果より、MT-5199 の投与により遅発性ジスキネジア患者における異常不随意運動の改善効果が認められ、48 週間にわたり治療効果が持続することが示された。安全性については、40 mg/日及び 80 mg/日のいずれの用量でも忍容性に問題がないことが示された。

以上のことから、本剤の効能又は効果（案）を「遅発性ジスキネジア」とした。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

通常、成人にはバルベナジンとして 1 日 1 回 40mg を経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 80mg を超えないこととする。

1.8.2.2 用法の設定根拠

1.8.2.2.1 投与回数

投与回数は、MT-5199-J02 試験結果に基づいて設定した。

MT-5199-J02 試験において、MT-5199 40 mg, 80 mg の 1 日 1 回投与で有効性及び安全性が確認されたことから、遅発性ジスキネジア患者に対する MT-5199 の投与回数を 1 日 1 回とすることは妥当と考えた。

1.8.2.2 食事の影響

食事の影響は、ヒプロメロース（HPMC）カプセルとゼラチンカプセルの生物学的同等性試験／食事の影響試験（NBI-98854-1504 試験）結果に基づいて検討した。

食後条件下で MT-5199 カプセル剤 40 mg を 2 カプセル投与したとき、絶食条件下で投与したときと比較して、MT-5199 未変化体の $C_{\max}$ は 47%低下し、 $t_{\max}$ の中央値の延長が認められたが、 $AUC_{0-\infty}$ への影響はほとんどなかった。また、活性代謝物 NBI-98782 の $t_{\max}$ の中央値も食後条件下で絶食条件下と比較して延長したが、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が食事の摂取により大幅に変化しなかったことから、食事の影響は臨床的に問題とならないと判断された。

以上より、MT-5199 は食事の有無にかかわらず投与できると考えた。

1.8.2.3 用量の設定根拠

MT-5199 の用量は、MT-5199-J02 試験結果から検討した。主要評価項目である 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量は、MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群の両群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下し、異常不随意運動の改善が認められ（それぞれ $p<0.001$, $p<0.001$ ）、また、MT-5199 の両投与群間で用量依存的な低下（改善）が認められた（1.8.1.2.2.1）。また、MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日の忍容性に問題はないと考えた（1.8.1.2.2.2）。

MT-5199-J02 試験において、MT-5199 80 mg 群では投与 1 週目は 40 mg を投与していることから初回用量は 40 mg/日とし、二重盲検期を通して MT-5199 40 mg 及び MT-5199 80 mg 群で用量依存的な改善が認められたことから、推奨用量は 1 用量に限定せず、患者の状態に応じて 40 mg/日又は 80 mg/日を使い分ける投与方法が妥当と考えた。

1.8.2.4 用法及び用量（案）に関するまとめ

MT-5199-J02 試験結果より、遅発性ジスキネジア患者に対する MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日の用量依存的な有効性が確認された。初回用量として MT-5199 40 mg を 1 日 1 回経口投与し、患者の状態に応じて 40 mg/日又は 80 mg/日を使い分ける投与方法が妥当と考えた。また、1.8.1.2.2.2 に示したとおり、MT-5199 は 40 mg/日及び 80 mg/日のいずれの用量でも忍容性に問題はないと考えられた。以上のことから、本剤の用法及び用量（案）を 1.8.2.1 のとおり設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 禁忌（案）及びその設定根拠

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 先天性 QT 延長症候群又は Torsades de pointes の既往のある患者〔QT 間隔の過度な延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）を起こすおそれがある。〕

【設定根拠】

MT-5199-J02 試験で認められた過敏症関連有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、MT-5199 の各投与群とプラセボ群の間で発現割合に大きな違いはなかったが、海外市販後において重篤な副作用として、蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫及び発疹等の過敏症反応が報告されていることから設定した。

活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT 延長があらわれるおそれがあるため、特に QT 延長リスクの高い先天性 QT 延長症候群又は Torsades de pointes の既往のある患者を禁忌に設定した。

1.8.3.2 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

5. 効能又は効果に関連する注意

遅発性ジスキネジアと診断された患者※に使用すること。

※米国精神医学会の「精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5;Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition）」及び米国精神医学会の「統合失調症治療ガイドライン第 3 版」を参考にすること。

【設定根拠】

遅発性ジスキネジアの診断には、運動障害の原因となる他の要因との鑑別が重要であることから設定した。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1 日 1 回 40mg を 1 週間以上投与し、忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ増量を検討すること。また、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

7.2 以下の患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT 延長等の副作用を発現するおそれがあるため、本剤 40mg を 1 日 1 回投与とし、増量を行わないこと。[8.3、9.1.1、

9.3.1、10.2、16.6.1、16.6.3、16.7.1、17.3.1 参照]

- ・ 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）
- ・ 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス：B 又は C）
- ・ 強い CYP2D6 阻害剤（パロキセチン、キニジン等）を使用中の患者
- ・ 強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を使用中の患者

7.3 中程度以上の CYP2D6 阻害剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を使用中の患者、遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明しており中程度以上の CYP3A 阻害剤を使用中の患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、過度な QT 延長等の副作用を発現するおそれがあるため、本剤との併用は避けること。[9.1.1、10.2、16.7.1、17.3.1 参照]

7.4 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してバルベナジンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、食後に本剤を投与している患者に本剤を増量する際には、用量調整の前後で食事条件の変更は行わないこと。[16.2.1 参照]

【設定根拠】

- 7.1 1.8.2.3 に記載した通り、推奨用量は 1 用量に限定せず、患者の状態に応じて 40 mg/日又は 80 mg/日を使い分ける投与方法が妥当と考えたが、MT-5199-J02 試験において MT-5199 80 mg 群では投与 1 週目は 40 mg 投与であったことから、初回用量である 40 mg を 1 週間以上投与した上で増量するよう注意喚起するため設定した。また、本剤の投与量が必要最小限となるように、患者ごとに慎重に観察しながら調節するよう注意喚起するため設定した。
- 7.2 本剤を強い CYP2D6 阻害剤と併用した場合は活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が約 2 倍に、強い CYP3A 阻害剤と併用した場合は MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が約 2 倍に、CYP2D6 の活性が欠損している患者（PM）では欠損していない患者と比較して活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が約 2 倍にそれぞれ上昇することが確認されている（2.7.3.4.3）。また、中等度以上の肝機能障害を有する患者への投与では、肝機能正常者と比較して、MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が約 2～3 倍上昇することが確認されている（2.7.3.4.3）。以上のことを踏まえ、強い CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A 阻害剤を使用中の患者、遺伝的に CYP2D6 の PM であることが判明している患者、並びに中等度以上の肝機能障害患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT 延長等の副作用を発現するおそれがあるため、MT-5199 を 80 mg へ増量せず 40 mg で継続投与するよう注意喚起するため設定した。
- 7.3 本剤 40 mg と中程度以上の CYP2D6 阻害剤及び中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を併用した場合、並びに CYP2D6 の PM 患者が本剤 40 mg と中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用した場合、活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度が上昇することにより、過度な QT 延長等の副作用を発現するおそれがあると考えた。

以上のことから、中程度以上の CYP2D6 阻害剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を使用中の患者、並びに遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明しており、中

程度以上の CYP3A 阻害剤を使用中の患者に対しては、本剤との併用は避けるよう注意喚起するため設定した。

- 7.4 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、食後に本剤を投与している患者が本剤を増量する場合は、用量調整の前後で食事条件の変更は行わないよう注意喚起するため設定した。

1.8.3.4 重要な基本的注意（案）及びその設定根拠

8. 重要な基本的注意

- 8.1 遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期使用に関連して発現するとされているため、原因薬剤の減量又は中止を検討すること。ただし、原因薬剤を減量又は中止した場合に、精神症状の増悪や再発に繋がるおそれがあるため、慎重に判断すること。
- 8.2 傾眠、鎮静等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT 延長があらわれるおそれがあるため、以下の患者では、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察すること。[7.2、9.1.1、9.1.2、9.3.1、10.2、16.6.1、16.6.3、16.7.1、17.3.1 参照]
- ・ 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者
 - ・ QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うつ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）
 - ・ 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス：B 又は C）
 - ・ 強い CYP2D6 阻害剤（パロキセチン、キニジン等）を使用中の患者
 - ・ 強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を使用中の患者
 - ・ 弱い CYP2D6 阻害剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を使用中の患者
 - ・ QT 延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者
- 8.4 患者及びその家族等にうつ病や不安等の精神症状の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。
- 8.5 うつ病や不安等の精神症状があらわれることがあるため、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。関連する症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8.6 うつ症状を呈する患者は、希死念慮、自殺企図のおそれがあるため、投与開始早期及び投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.3 参照]

【設定根拠】

- 8.1 遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期使用に関連して発現するとされているため、原因薬剤の減量や中止の検討がなされないまま、本剤が安易に使用されることのないよ

うに注意喚起するため設定した。

- 8.2 傾眠、鎮静等は MT-5199 の薬理作用（モノアミン遊離量の減少作用）に起因すると考えられる有害事象であり、国内外の臨床試験及び海外市販後でも報告されていることから、MT-5199 投与中は自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意喚起するため設定した。
- 8.3 薬物濃度－QT 解析において、MT-5199 を投与したとき、活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度依存的な QTc 間隔の延長が認められた。また、CYP2D6 PM 患者、強い CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A 阻害剤を使用中の患者、弱い CYP2D6 阻害剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を使用中の患者、及び中等度以上の肝機能障害患者では、活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられた。QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）では、QT 延長があらわれるおそれがある。また、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者では、本剤との併用により QT 延長作用が増強するおそれがある。
- 以上のことから、CYP2D6 PM 患者、QT 延長を起こしやすい患者、中等度以上の肝機能障害患者、強い CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A 阻害剤を使用中の患者、弱い CYP2D6 阻害剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を使用中の患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者において、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起するため設定した。
- 8.4 本剤はモノアミン遊離量の減少作用を有しており、うつ病や不安等の精神症状があらわれる可能性を否定することはできないことから、患者の安全確保のため、うつ病等の精神症状の可能性について患者及びその家族等に十分説明を行うよう注意喚起するため設定した。
- 8.5 うつ病や不安等の精神症状があらわれることがあるため、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、関連する症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うよう注意喚起するため設定した。
- 8.6 うつ症状を呈する患者は、希死念慮、自殺企図のおそれがあるため、投与開始早期及び投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するよう注意喚起するため設定した。

1.8.3.5 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.5.1 合併症・既往歴等のある患者

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 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者

活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.3、8.3、16.6.3 参照]

9.1.2 QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うつ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）

QT 延長があらわれるおそれがある。[8.2、17.3.1 参照]

9.1.3 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。[8.6 参照]

9.1.4 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起こりやすい。[11.1.4 参照]

【設定根拠】

9.1.1 CYP2D6 の活性が欠損している患者では欠損していない患者と比較して活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が約 2 倍に上昇することが確認されている（2.7.3.4.3）ことから、注意喚起を設定した。

9.1.2 MT-5199-J02 試験では、MT-5199 投与と QT 間隔延長の間に明確な関係は認められなかったが、海外臨床試験データを用いた薬物濃度－QT 解析において、本剤の活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度依存的に QT 間隔が延長し、MT-5199 には QT 間隔延長を引き起こすリスクがあることが示唆された。そのため、QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うつ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）において、本剤の使用により QT 延長があらわれるおそれがあることを注意喚起するため設定した。

9.1.3 本剤はモノアミン遊離量の減少作用を有しており、自殺関連の事象が発現する可能性を否定することはできないことから、注意喚起を設定した。

9.1.4 海外製造販売後において重篤な悪性症候群の事象が認められていることから、悪性症候群について注意喚起するため設定した。

1.8.3.5.2 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス：B 又は C）

バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、8.3、16.6.1 参照]

【設定根拠】

中等度以上の肝機能障害を有する患者への投与では、肝機能正常者と比較して、MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が約 2～3 倍上昇することが確認されている（2.7.3.4.3）ことから、注意喚起を設定した。

1.8.3.5.3 妊婦

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。ラットにおいてバルベナジン及びその代謝物の胎盤通過性が認められている。また、ラットにおいて、臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、並びに生存出生児数の減少が認められている。加えて、ウサギにおいて、臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少に伴う、胎児の骨化遅延及び胎児体重の減少が認められている。

【設定根拠】

妊娠又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性が確立していないこと、及び非臨床試験（ラットを用いた胎児組織への移行性に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験）において、ラットでは MT-5199 及びその代謝物の血液-胎盤関門を介した胎児への分布及び母動物の体重増加抑制／摂餌量減少を伴う生存出生児数の減少、並びにウサギでは母動物の体重増加抑制／摂餌量減少による二次的影響と考えられる胎児の骨化遅延及び胎児体重の減少が認められたことを踏まえて設定した。

1.8.3.5.4 授乳婦

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。ラットにおいて、バルベナジン及びその代謝物の乳汁中への移行が認められている。

【設定根拠】

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性が確立していないこと、及び非臨床試験（ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）において MT-5199 及び代謝物の乳汁中への移行が認められたことから設定した。

1.8.3.5.5 小児

9.7 小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【設定根拠】

小児等に対する臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性が確立されていないことから設定した。

1.8.3.6 相互作用（案）及びその設定根拠

10. 相互作用

本剤の未変化体（バルベナジン）は CYP3A で主に代謝され、活性代謝物は主に CYP2D6 及び CYP3A で代謝される。バルベナジンは P-gp を阻害する。[16.4.2 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO阻害剤） セレギリン、ラサギリ ン、サフィナミド	本剤の作用が減弱する可能性がある。	本剤と MAO 阻害剤を併用すると、シナプス中のモノアミン神経伝達物質の濃度が上昇する可能性がある。
テトラベナジン	相互に作用を増強することがあるため併用は推奨されない。併用する場合は観察を十分に行い、副作用の発現に注意すること。	本剤と類似した作用機序を有する。
中程度以上の CYP3A 阻 害剤 イトラコナゾール、クラ リスロマイシン、エリス ロマイシン等 [7.2、7.3、8.3、16.7.1 参照]	併用により、本剤の作用が増強することで副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。強い CYP3A 阻害剤を併用する場合には本剤の増量はしないこと。	左記薬剤の CYP3A 阻害作用により、バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2D6 阻害剤 パロキセチン、キニジ ン、ダコミチニブ等 [7.2、7.3、8.3、16.7.1 参照]	併用により、本剤の作用が増強することで副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。強い CYP2D6 阻害剤を併用する場合には本剤の	左記薬剤の CYP2D6 阻害作用により、活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

	増量はしないこと。	
中程度以上のCYP3A誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等 [16.7.1 参照]	併用により、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤のCYP3A誘導作用により、バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が低下するおそれがある。
P-gpの基質薬剤 ジゴキシン、アリスケレン、ダビガトラン等 [16.7.2 参照]	本剤との併用により、副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、副作用の発現に注意すること。	本剤のP-gp阻害作用により、左記薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [8.3、17.3.1 参照]	QT延長を起こすおそれがあるため、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察すること。	併用によりQT延長作用が増強するおそれがある。

【設定根拠】

モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）：セレギリン、ラサギリン、サフィナミド

本剤とモノアミン酸化酵素阻害剤の併用により、シナプス中のモノアミン神経伝達物質の濃度が上昇し、本剤の作用が減弱する懸念があるため設定した。

テトラベナジン

テトラベナジンと本剤を併用した場合、相互に作用を増強する可能性があるため設定した。

中程度以上のCYP3A阻害剤：イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン等

薬物相互作用試験において、強いCYP3A4/5阻害剤（ケトコナゾール）と本剤を併用した時、MT-5199未変化体及び活性代謝物NBI-98782の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は本剤単独投与時と比較して約2倍であったため設定した。また、生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションから、本剤と中程度のCYP3A阻害剤と弱いCYP2D6阻害剤の両方を併用した場合に、活性代謝物の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ1.61倍、2.16倍高くなると推定されたことから、中程度以上のCYP3A阻害剤はCYP2D6阻害剤と同時に併用した場合に活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

CYP2D6阻害剤：パロキセチン、キニジン、ダコミチニブ

薬物相互作用試験において、強いCYP2D6阻害剤（パロキセチン）と本剤を併用した時、活性代謝物NBI-98782の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は本剤単独投与時と比較して、それぞれ1.4倍、1.9倍で

あったため設定した。また、生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションから、本剤と弱いCYP2D6阻害剤と中程度のCYP3A阻害剤の両方を併用した場合に、活性代謝物の $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ1.61倍、2.16倍高くなると推定されたことから、CYP2D6阻害剤は阻害の程度によらず、中程度以上のCYP3A阻害剤と同時に併用した場合に活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

中程度以上のCYP3A誘導剤：リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等

薬物相互作用試験において、CYP3A4/5誘導剤（リファンピシン）と本剤を併用した時、MT-5199未変化体及び活性代謝物NBI-98782の $C_{\max}$ は本剤単独投与時と比較して、それぞれ0.7倍、0.5倍であり、MT-5199未変化体及び活性代謝物NBI-98782の $AUC_{0-\infty}$ は本剤単独投与時と比較して、それぞれ0.3倍、0.2倍であったため設定した。

P-gpの基質薬剤：ジゴキシン、アリスキレン、ダビガトラン等

薬物相互作用試験において、P-gpの基質であるジゴキシンと本剤を併用した時、ジゴキシンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はジゴキシン単独投与時と比較して、それぞれ1.9倍、1.4倍であったため設定した。

QT延長を起こすことが知られている薬剤

活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT延長があらわれるおそれがあるため、QT延長を起こすことが知られている薬剤との併用によりQT延長作用が増強するおそれがあることから設定した。

1.8.3.7 副作用（案）及びその設定根拠

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 傾眠、鎮静				
傾眠（16.9%）、鎮静（1.2%）があらわれることがある。[8.2 参照]				
11.1.2 重篤な過敏症				
重篤な発疹（0.4%）、蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。				
11.1.3 錐体外路障害				
流涎過多（11.2%）、振戦（7.2%）、アカシジア（6.8%）、パーキンソニズム（2.4%）、錐体外路障害（2.0%）、運動緩慢（1.2%）、落ち着きのなさ、姿勢異常（いずれも0.8%）、ジストニア、表情減少、筋固縮、筋骨格硬直、歩行障害、突進性歩行、運動障害（いずれも0.4%）等があらわれることがある。				
11.1.4 悪性症候群（頻度不明）				
無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。[9.1.4 参照]				
11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系		遅発性ジスキネジアの悪化、不眠症、浮動性めまい、統合失調症の悪化、うつ病の悪化、抑うつ状態、不安	頭痛、感覚鈍麻、感情の平板化、自殺念慮、自殺企図、双極性障害の悪化、脱抑制、激越、軽躁、無為、大うつ病の悪化、異常行動、注意力障害、構語障害、痙攣発作、協調運動異常、意識消失、昏迷、認知障害	
耳			回転性めまい、感音性難聴、耳鳴	
循環器			動悸、徐脈、心室性期外収縮、低血圧	
呼吸器			呼吸困難、口腔咽頭痛、咳払い	
消化器		便秘、嚥下障害、食欲減退、悪心、口渇	下痢、腹部不快感、口内乾燥、胃炎、食欲亢進、腹部膨満、口の感覚鈍麻	

肝臓		肝機能検査値上昇	肝機能異常	
皮膚		発疹	湿疹、蕁麻疹、水疱、紅斑性皮疹、中毒性皮疹	
筋骨格系			筋力低下、背部痛、四肢痛	
全身症状	倦怠感 (7.2%)	体重増加、疲労、 体重減少	無力症、薬物離脱症候群、活動性低下、異常感、不快感、末梢性浮腫	
臨床検査			血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 尿中ブドウ糖陽性	血中プロラクチン増加
その他			扁桃炎、乳腺炎、糖尿病、脂質異常症、 高尿酸血症、歯ぎしり、眼瞼下垂、排尿困難、乳汁漏出症、不規則月経、挫傷、転倒、皮膚擦過傷	

【設定根拠】

- 11.1. MT-5199-J02 試験で認められた副作用のうち、特に注意を要するものを記載した。
- 11.1.1 MT-5199-J02 試験において、傾眠、鎮静が発現しており、危険を伴う機械等の操作中に発現した場合には事故につながるおそれがあることから、特に注意を要するものと判断して記載した。
- 11.1.2 海外市販後において蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫及び発疹等の過敏症反応が重篤な副作用として報告されていることから、特に注意を要するものとして記載した。
- 11.1.3 MT-5199-J02 試験において、錐体外路障害が多く発現していることから、特に注意を要するものとして記載した。
- 11.1.4 海外製造販売後において重篤な悪性症候群が認められていることから、特に注意を要するものとして記載した。
- 11.2 MT-5199-J02 試験成績に基づき設定した。

MT-5199-J02 試験において、治験責任（分担）医師より MT-5199 との因果関係が合理的な可能性ありと評価された重篤な有害事象として「低カリウム血症」、「てんかん重積状態」及び「横紋筋融解症」が各 1 件報告されたが、本項では副作用として記載していない。

「低カリウム血症」は投与 148 日目に発現し 152 日目で治験薬の投与を中止している。中止 3 日後に回復したが、中止 20 日後に再発（ただし、非重篤）していることから、治験依頼者は、当該事象は MT-5199 投与に起因するものではなく、統合失調症の悪化に伴う食事摂取不良による低栄養が原因と考え、MT-5199 との関連性はないと評価した。

「てんかん重積状態」は MT-5199 投与終了 10 日後の後観察期間に発現し、治験責任（分担）医師は MT-5199 との因果関係を合理的な可能性ありと評価したが、治験依頼者としては MT-5199 未変化体とその活性代謝物 NBI-98782 の半減期を考慮し、MT-5199 との関連性はないと評価した。

「横紋筋融解症」については、報告事象名が「横紋筋融解症」であり血中クレアチンホスホキナーゼの上昇が認められたものの、その検査値（血中クレアチンホスホキナーゼの最大値が 3601 U/L、血中カリウム値の上昇が認められない）及び症状（排尿を確認しているが尿の着色についてのコメントがないためミオグロビン尿は出ていないと考えられる）から、治験依頼者は、事象名として「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が妥当と判断し、それに基づき記載した。

1.8.3.8 適用上の注意（案）及びその設定根拠

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

【設定根拠】

PTP 包装の薬剤服用時の一般的注意喚起として設定した。

1.8.3.9 その他の注意（案）及びその設定根拠

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内臨床試験において、本剤を投与された 249 例中 8 例（本剤 40mg 群 3 例、本剤 80mg 群 5 例）に死亡が報告された。このうち 7 例は本剤との関連性が否定されているが、本剤 40mg 群 1 例の死亡は、原因不明であり、本剤との関連性が否定されていない。

【設定根拠】

MT-5199-J02 試験において、本剤を投与された 249 例中 8 例（本剤 40mg 群 3 例、本剤 80mg 群 5 例）に死亡が報告された。このうち 7 例は本剤との関連性が否定されているが、本剤 40mg 群 1 例の死亡は原因不明であり、本剤との関連性が否定されていない。

本剤との関連性が否定されていない 1 例については、治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係が否定できないとし、死亡時点で投与されていた可能性のある全薬剤について死亡との

因果関係をありと評価した。しかしながら、本症例は剖検が実施されておらず、診療情報提供書による死因は「不詳の死」とされており、死因は不明である。治験依頼者としては、MT-5199との関連性の有無を合理的に判断するための情報がないため、当該「死亡」と MT-5199 との因果関係は不明と評価した。

評価の確立してない報告であるが、安全性懸念上、特に重要な情報に該当すると考え、15.1項に記載した。

1.8.4 添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示した.

添付文書（案）

20●●年●月（第1版）

日本標準商品分類番号

87119

貯法：室温保存

有効期間：5年

規制区分：劇薬、
処方箋医薬品^注

VMAT2 阻害剤 一選発性ジスキネジア治療剤－
バルベナジンカプセル

ジスバル®カプセル40mg

DYSVAL® capsules

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	20●●年●月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

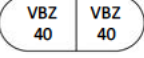
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 先天性 QT 延長症候群又は Torsades de pointes の既往のある患者 [QT 間隔の過度な延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) を起こすおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1 カプセル中)	バルベナジントシル酸塩 73mg (バルベナジンとして 40mg)
添加剤	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

性状	外観	白色の1号硬カプセル
	内容物	白色の粉末
外形		
大きさ (mm)	長径：約19.4、短径：約6.9	
重量 (mg)	約334.8	

4. 効能又は効果 選発性ジスキネジア

5. 効能又は効果に関連する注意

選発性ジスキネジアと診断された患者^{*}に使用すること。
^{*}米国精神医学会の「精神疾患の診断・統計マニュアル第5版 (DSM-5; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)」及び米国精神医学会の「統合失調症治療ガイドライン第3版」を参考にすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはバルベナジンとして1日1回40mgを経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回80mgを超えないこととする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日1回40mgを1週間以上投与し、忍容性が確認され、効果不十分な場合のみ増量を検討すること。また、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
- 7.2 以下の患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT延長等の副作用を発現するおそれがあるため、本剤40mgを1日1回投与とし、増量を行わないこと。[8.3、9.1.1、9.3.1、10.2、16.6.1、16.6.3、16.7.1、17.3.1参照]
 - ・遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer)
 - ・中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラス：B又はC)

はC)

- ・強いCYP2D6阻害剤 (パロキセチン、キニジン等) を使用中の患者
- ・強いCYP3A阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を使用中の患者

- 7.3 中程度以上のCYP2D6阻害剤と中程度以上のCYP3A阻害剤の両方を使用中の患者、遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明しており中程度以上のCYP3A阻害剤を使用中の患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、過度なQT延長等の副作用を発現するおそれがあるため、本剤との併用は避けること。[9.1.1、10.2、16.7.1、17.3.1参照]
- 7.4 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してバルベナジンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、食後に本剤を投与している患者に本剤を増量する際には、用量調整の前後で食事条件の変更は行わないこと。[16.2.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 選発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期使用に関連して発現するとされているため、原因薬剤の減量又は中止を検討すること。ただし、原因薬剤を減量又は中止した場合に、精神症状の増悪や再発に繋がるおそれがあるため、慎重に判断すること。
- 8.2 傾眠、鎮静等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[11.1.1参照]
- 8.3 活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT延長があらわれるおそれがあるため、以下の患者では、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察すること。[7.2、9.1.1、9.1.2、9.3.1、10.2、16.6.1、16.6.3、16.7.1、17.3.1参照]
 - ・遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者
 - ・QT延長を起こしやすい患者 (著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者)
 - ・中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラス：B又はC)
 - ・強いCYP2D6阻害剤 (パロキセチン、キニジン等) を使用中の患者
 - ・強いCYP3A阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を使用中の患者
 - ・弱いCYP2D6阻害剤と中程度以上のCYP3A阻害剤の両方を使用中の患者
 - ・QT延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者
- 8.4 患者及びその家族等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。
- 8.5 うつ病や不安等の精神症状があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。関連する症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を

行うこと。

- 8.6 うつ症状を呈する患者は、希死念慮、自殺企図のおそれがあるので、投与開始早期及び投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.3参照]

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 遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者

活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.3、8.3、16.6.3参照]

9.1.2 QT延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）

QT延長があらわれるおそれがある。[8.3、17.3.1参照]

9.1.3 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。[8.6参照]

9.1.4 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起こりやすい。[11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラス：B又はC）

バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、8.3、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットにおいてバルベナジン及びその代謝物の胎盤通過性が認められている。また、ラットにおいて、臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、並びに生存出生児数の減少が認められている。加えて、ウサギにおいて、臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少に伴う、胎児の骨化遅延及び胎児体重の減少が認められている。

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。ラットにおいて、バルベナジン及びその代謝物の乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤の未変化体（バルベナジン）はCYP3Aで主に代謝され、活性代謝物は主にCYP2D6及びCYP3Aで代謝される。バルベナジンはP-gpを阻害する。[16.4.2参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO阻害剤） セレギリン、ラサギリン、サフィナミド	本剤の作用が減弱する可能性がある。	本剤とMAO阻害剤を併用すると、シナプス中のモノアミン神経伝達物質の濃度が上昇する可能性がある。
テトラベナジン	相互に作用を増強することがあるため併	本剤と類似した作用機序を有する。

	用は推奨されない。併用する場合は観察を十分に行い、副作用の発現に注意すること。	
中程度以上のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン等 [7.2、7.3、8.3、16.7.1参照]	併用により、本剤の作用が増強することによって副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。強いCYP3A阻害剤を併用する場合には本剤の増量はしないこと。	左記薬剤のCYP3A阻害作用により、バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2D6阻害剤 パロキセチン、キニジン、ダコミチニブ等 [7.2、7.3、8.3、16.7.1参照]	併用により、本剤の作用が増強することによって副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。強いCYP2D6阻害剤を併用する場合には本剤の増量はしないこと。	左記薬剤のCYP2D6阻害作用により、活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
中程度以上のCYP3A誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等 [16.7.1参照]	併用により、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤のCYP3A誘導作用により、バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が低下するおそれがある。
P-gpの基質薬剤 ジゴキシン、アリスクリン、ダビガトラン等 [16.7.2参照]	本剤との併用により、副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、副作用の発現に注意すること。	本剤のP-gp阻害作用により、左記薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [8.3、17.3.1参照]	QT延長を起こすおそれがあるため、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察すること。	併用によりQT延長作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 傾眠、鎮静

傾眠（16.9%）、鎮静（1.2%）があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.2 重篤な過敏症

重篤な発疹（0.4%）、蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.3 錐体外路障害

流涎過多（11.2%）、振戦（7.2%）、アカシジア（6.8%）、パーキンソンズム（2.4%）、錐体外路障害（2.0%）、運動緩慢（1.2%）、落着きのなさ、姿勢異常（いずれも0.8%）、ジストニア、表情減少、筋固縮、筋骨格硬直、歩行障害、突進性歩行、運動障害（いずれも0.4%）等があらわれることがある。

11.1.4 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。[9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度 不明
精神・ 神経系		遅発性ジスキネジアの悪化、不眠症、浮動性めまい、統合失調症の悪化、うつ病の悪化、抑うつ状態、不安	頭痛、感覚鈍麻、感情の平板化、自殺念慮、自殺企図、双極性障害の悪化、脱抑制、激越、軽躁、無為、大うつ病の悪化、異常行動、注意力障害、構語障害、痙攣発作、協調運動異常、意識消失、昏迷、認知障害	
耳			回転性めまい、感音性難聴、耳鳴	
循環器			動悸、徐脈、心室性期外収縮、低血圧	
呼吸器			呼吸困難、口腔咽頭痛、咳払い	
消化器		便秘、嚥下障害、食欲減退、悪心、口渇	下痢、腹部不快感、口内乾燥、胃炎、食欲亢進、腹部膨満、口の感覚鈍麻	
肝臓		肝機能検査値上昇	肝機能異常	
皮膚		発疹	湿疹、蕁麻疹、水疱、紅斑性皮疹、中毒性皮疹	
筋骨格系			筋力低下、背部痛、四肢痛	
全身症状	倦怠感 (7.2%)	体重増加、疲労、体重減少	無力症、薬物離脱症候群、活動性低下、異常感、不快感、末梢性浮腫	
臨床検査			血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性	血中プロラクチン増加
その他			扁桃炎、乳腺炎、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、歯ぐきしり、眼瞼下垂、排尿困難、乳汁漏出症、不規則月経、挫傷、転倒、皮膚擦過傷	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内臨床試験において、本剤を投与された249例中8例（本剤40mg群3例、本剤80mg群5例）に死亡が報告された。このうち7例は本剤との関連性が否定されているが、本剤40mg群1例の死亡は、原因不明であり、本剤との関連性が否定されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に、バルベナジン40mg、80mg及び160mgを絶食下で単回経口投与したときのバルベナジン及び活性代謝物の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁾。

注) 本剤の承認最大用量は80mgである。

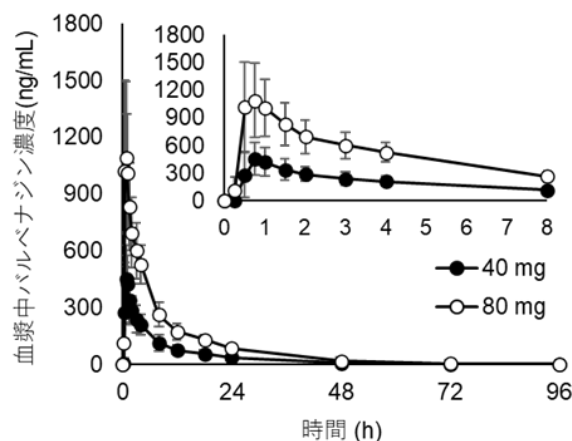


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中バルベナジン濃度推移（投与量40mg及び80mg、n=8、平均値±標準偏差）

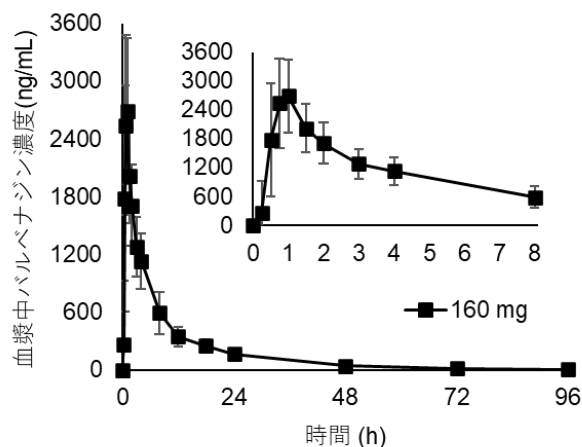


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中バルベナジン濃度推移（投与量160mg、n=8、平均値±標準偏差）

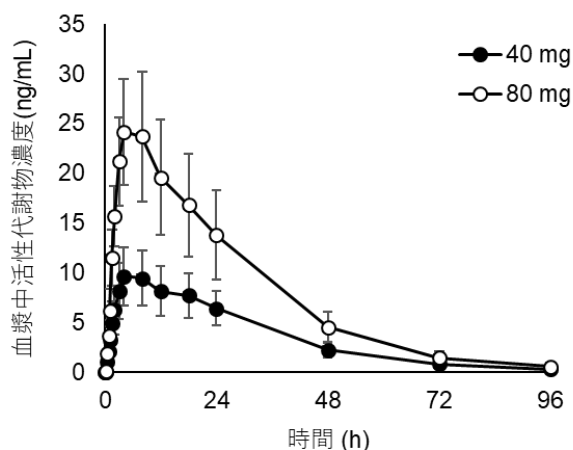


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中活性代謝物濃度推移（投与量40mg及び80mg、n=8、平均値±標準偏差）

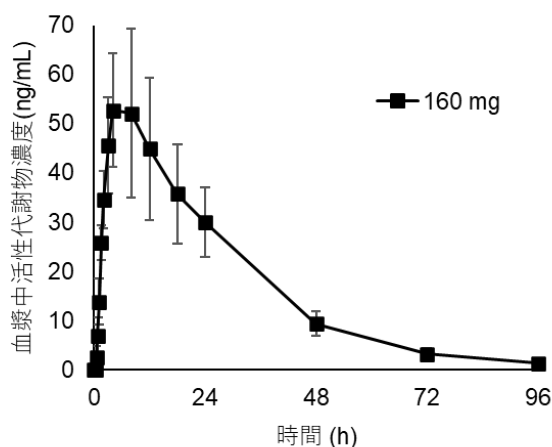


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中活性代謝物濃度推移（投与量 160mg、n=8、平均値±標準偏差）

表 健康成人にバルベナジンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
バルベナジン	40mg	542±164	3625±846.4	0.75 (0.50-2.00)
	80mg	1260±344	8535±1797	0.50 (0.50-1.00)
	160mg	3010±837	18051±4225	0.75 (0.50-1.00)
活性代謝物	40mg	9.89±2.94	349.3±99.6	6.00 (4.00-12.00)
	80mg	24.6±5.88	773.1±217.0	4.00 (4.00-8.00)
	160mg	55.4±15.8	1675±372	4.00 (4.00-8.00)

n=8、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人に、バルベナジン 40mg を 1 日 1 回 8 日間絶食下で反復経口投与したときの投与 8 日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度は反復投与 8 日以内に定常状態に到達すると推定された¹⁾。

表 健康成人にバルベナジンを 1 日 1 回 8 日間絶食下で反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)
バルベナジン	40mg	465±120	3832±807.3	0.75 (0.50-3.00)
活性代謝物	40mg	29.0±10.9	520.6±216.2	4.00 (3.00-4.00)

n=10、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

母集団薬物動態解析（日本人及び外国人データ）に基づくシミュレーションから、バルベナジン 80mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき日本人における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。²⁾

表 日本人にバルベナジン 80mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
バルベナジン	695	6475
活性代謝物	53.1	1076

中央値

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に、バルベナジン 80mg を空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後に単回投与したときのバルベナジンの C_{max} 及び AUC_{0-∞}の幾何平均値の比（食後/空腹時、%）とその 90%信頼区間は、それぞれ、54% [50%、58%] 及び 87% [85%、90%] であった。活性代謝物の C_{max} は空腹時と比較して、食後投与でわずかに低下し、活性代謝物の AUC_{0-∞}は空腹時と食後投与時で同程度であった。空腹時と比較して、バルベナジン及び活性代謝物の t_{max}の中央値は食後投与で延長した（外国人データ）³⁾。[7.4 参照]

表 健康成人における空腹時又は食後投与時の薬物動態パラメータ

	投与条件	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
バルベナジン	空腹時	769±230	6010±1530	0.63 (0.50-2.0)
	食後	409±112	5200±1270	3.0 (1.3-4.0)
活性代謝物	空腹時	25.1±6.55	711±181	4.0 (3.0-8.0)
	食後	20.5±5.35	666±165	8.0 (4.0-10)

空腹時 n=24、食後 n=22、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人男性（6 名）にバルベナジン 50mg を空腹時に経口投与し、さらに [¹⁴C] 標識バルベナジンを単回静脈内投与したときの血漿中非標識バルベナジン及び [¹⁴C] 標識バルベナジン濃度から算出したバルベナジンの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 48.6%であった⁴⁾。

16.3 分布

バルベナジン（1000ng/mL）及び活性代謝物（10ng/mL）のヒト血漿中タンパク結合率は、それぞれ 99.9%及び 62.9%であった（*in vitro*）⁵⁾。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人男性（6 名）に [¹⁴C] 標識バルベナジン 50mg を単回経口投与したとき、血漿中における総放射能曝露量の 42%をバルベナジンが占めており、活性代謝物（バリンエステルの加水分解体）は 10%、バルベナジンの水酸化体代謝物は 13%、活性代謝物の水酸化代謝物は 8%であった（外国人データ）⁴⁾。

16.4.2 バルベナジンはバリンエステルの加水分解により活性

代謝物へ代謝され、また、CYP3A4/5により酸化的代謝を受ける。活性代謝物は、CYP2D6及びCYP3A4/5により酸化代謝され、また、グルクロン酸抱合を受ける (*in vitro*)^{4), 6)}。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性 (6名) に ¹⁴C 標識バルベナジン 50mg を単回投与したとき、投与9日後までに、投与された総放射能の約60%が尿中に、約30%が糞中に排泄された。バルベナジン及び活性代謝物の尿中排泄率は総放射能の1.8%及び1.6%であった (外国人データ)⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度、中等度及び高度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラスは A、B 及び C) にバルベナジン 50mg を単回経口投与したとき、バルベナジン及び活性代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は肝機能障害の程度に伴い上昇した (外国人データ)⁷⁾。[7. 2、8. 3、9. 3. 1 参照]

表 肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

	肝機能障害の程度	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
バルベナジン	正常肝機能者	233±52.0	2680±246
	軽度肝機能障害患者	384±285	3510±1530
	正常肝機能者との比 [90%信頼区間]	1.4 [0.86, 2.4]	1.2 [0.88, 1.7]
	中等度肝機能障害患者	556±448	5550±2840
	正常肝機能者との比 [90%信頼区間]	2.0 [1.2, 3.3]	1.9 [1.3, 2.6]
	高度肝機能障害患者	631±302	6430±1390
活性代謝物	正常肝機能者との比 [90%信頼区間]	2.5 [1.5, 4.2]	2.4 [1.7, 3.3]
	正常肝機能者	8.61±0.95	335±26.8
	軽度肝機能障害患者	10.6±2.76	430±145
	正常肝機能者との比 [90%信頼区間]	1.2 [0.89, 1.7]	1.2 [0.83, 1.8]
	中等度肝機能障害患者	20.0±10.7	1110±697
	正常肝機能者との比 [90%信頼区間]	2.1 [1.5, 2.9]	2.8 [1.9, 4.1]
	高度肝機能障害患者	19.2±5.58	1180±358
	正常肝機能者との比 [90%信頼区間]	2.2 [1.6, 3.0]	3.4 [2.3, 5.1]

n=6、平均値±標準偏差

16.6.2 腎機能障害患者

高度腎機能障害患者 (eGFR が 15~29mL/min/1.73m²) にバルベナジン 40mg を単回経口投与したとき、腎機能正常者と比較してバルベナジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は大きな違いはなく、活性代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は僅かに上昇した (外国人データ)⁸⁾。

表 腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

	腎機能障害の程度	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
バルベナジン	正常腎機能者	300±79.2	2350±472
	高度腎機能障害患者	271±101	2300±482
	正常腎機能者との比 [90%信頼区間]	0.87 [0.64, 1.2]	0.98 [0.81, 1.2]
活性代謝物	正常腎機能者	8.17±2.84	355±126
	高度腎機能障害患者	9.90±2.17	435±144
	正常腎機能者との比 [90%信頼区間]	1.3 [0.97, 1.6]	1.2 [0.91, 1.7]

n=8、平均値±標準偏差

16.6.3 CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

母集団薬物動態解析 (外国人データ) に基づくシミュレーションから遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している PM は、PM 以外の多型 (non-PM) の患者と比較し、活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が約 2 倍高くなると推定された⁹⁾。[7. 2、8. 3、9. 1. 1 参照]

表 シミュレーションにより得られた CYP2D6 の PM 及び non-PM におけるバルベナジン及び活性代謝物の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (PM/non-PM)

	C_{max} [90%信頼区間]	AUC_{0-24h} [90%信頼区間]
バルベナジン	0.98 [0.84, 1.26]	0.99 [0.80, 1.26]
活性代謝物	1.83 [1.45, 2.41]	2.03 [1.58, 2.79]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 バルベナジンの薬物動態に及ぼす影響

(1) ケトコナゾール¹⁰⁾

表 バルベナジンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響 (外国人データ)

併用薬 用量	バルベナ ジン用量	n		薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
200mg	50mg	24	バルベナジン	1.5 [1.4, 1.6]	2.1 [2.0, 2.2]
			活性代謝物	1.6 [1.5, 1.7]	2.1 [2.0, 2.2]

[7. 2、8. 3、10. 2 参照]

(2) パロキセチン¹⁰⁾

表 バルベナジンの薬物動態に及ぼすパロキセチンの影響 (外国人データ)

併用薬 用量	バルベナ ジン用量	n		薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
20mg	40mg	24	バルベナジン	0.76 [0.62, 0.93]	0.91 [0.77, 1.1]
			活性代謝物	1.4 [1.2, 1.7]	1.9 [1.6, 2.3]

[7. 2、8. 3、10. 2 参照]

(3) リファンピシン¹⁰⁾

表 バルベナジンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響 (外国人データ)

併用薬 用量	バルベナ ジン用量	n		薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
600mg	80mg	12	バルベナジン	0.68 [0.58, 0.80]	0.28 [0.26, 0.30]
			活性代謝物	0.49 [0.41, 0.57]	0.23 [0.21, 0.25]

[10. 2 参照]

(4) ミラベグロン、フルコナゾール¹¹⁾

生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションから、バルベナジン 40mg をミラベグロン (100mg、中程度の CYP2D6 阻害剤) 及びフルコナゾール (200mg、中程度の CYP3A 阻害剤) の両方と併用投与したときのバルベナジン及び活性代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、バルベナジンを単独投与したときと比較して、それぞれ 1.17 及び 1.63 倍 (バルベナジン)、1.97 及び 3.27 倍 (活性代謝物) 高くなると推定された。また、CYP2D6 PM がバルベナジン 40mg 及びフルコナゾール (200mg) を併用

投与したときのバルベナジン及び活性代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人がバルベナジンを単独投与したときと比較して、それぞれ 1.17 及び 1.61 倍（バルベナジン）、2.16 及び 3.98 倍（活性代謝物）高くなると推定された。[7.3 参照]

16.7.2 併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) ジゴキシシン¹⁰⁾

表 ジゴキシシンの薬物動態に及ぼすバルベナジンの影響（外国人データ）

併用薬 用量	バルベナジ ン用量	n	ジゴキシシンの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
			C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
0.5mg	80mg	24	1.9 [1.7, 2.2]	1.4 [1.3, 1.5]

[10.2 参照]

(2) ミダゾラム¹⁰⁾

健康成人に本剤 80mg とミダゾラム 2mg を経口併用投与したとき、バルベナジンは CYP3A の基質であるミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 II/III 相試験（プラセボ対照二重盲検試験）

遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害の患者を対象に、二重盲検期では、プラセボ又はバルベナジンを1日1回6週間経口投与した。バルベナジンの投与量は、40mg/日又は80mg/日とし、80mg/日を投与する場合は最初の1週間に40mg/日を投与した後80mg/日に増量した。継続投与期では、バルベナジンを1日1回42週間経口投与した。バルベナジンの投与量は、40mg/日又は80mg/日とし、二重盲検期にバルベナジン群であった被験者は継続投与期においても同一用量を投与し、二重盲検期にプラセボであった被験者は継続投与期において40mg/日又は80mg/日のいずれかを投与した。また、バルベナジン80mg/日については、40mg/日に減量することを可能としたが、再増量は不可とした。投与6週後の異常不随意運動評価尺度（AIMS）合計スコア（項目1～7）のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較してバルベナジン40mg群及びバルベナジン80mg群ともに統計学的な有意差が認められた。

表 投与6週後のAIMS合計スコア（項目1～7）のベースラインからの変化量

	投与前	投与6週後の 変化量	プラセボとの 変化量の差	p 値
プラセボ群 (N=84)	8.0±4.2	-0.1 [-0.8, 0.5] (n=80)	-	-
バルベナジン 40mg 群(N=83)	7.7±3.8	-2.3 [-3.0, -1.7] (n=68)	-2.2 [-3.0, -1.3]	<0.001
バルベナジン 80mg 群(N=82)	7.4±4.3	-3.7 [-4.4, -3.0] (n=57)	-3.6 [-4.5, -2.6]	<0.001

投与前：平均値±標準偏差、投与6週後の変化量及びプラセボとの変化量の差：投与前のAIMS合計スコアを共変量としたMMRMモデル法で算出された最小二乗平均、[] は両側95%信頼区間、p値：固定順序法（ステップ1：バルベナジン80 mg群をプラセボ群と比較、有意であればステップ2：バルベナジン40 mg群をプラセボ群と比較）で求められた多重調整後の値

また投与48週後のAIMS合計スコア（項目1～7）のベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、効果の持続性が示された。

表 投与48週後のAIMS合計スコア（項目1～7）のベースラインからの平均変化量

	投与前	投与48週後の変化量
バルベナジン 40mg 群 (N=125)	7.9±4.1	-3.7±4.2 (n=64)
バルベナジン 80mg 群 (N=124)	7.6±4.2	-5.7±4.6 (n=49)

平均値±標準偏差

投与開始から48週までの副作用発現頻度は、62.7% {バルベナジン40mg群で50.8%（64/126例）、バルベナジン80mg群で74.8%（92/123例）}であった。主な副作用は、傾眠16.9% {バルベナジン40mg群で12.7%（16/126例）、バルベナジン80mg群で21.1%（26/123例）}、流涎過多9.6% {バルベナジン40mg群で4.8%（6/126例）、バルベナジン80mg群で14.6%（18/123例）}、振戦7.2% {バルベナジン40mg群で3.2%（4/126例）、バルベナジン80mg群で11.4%（14/123例）}であった¹²⁾。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人(n=48)を対象にバルベナジン 160mg を絶食下で単回経口投与したときのQT間隔を測定した。投与後8時間において、QTcF間隔（Fridericia法による心拍数補正QT間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差が最大となり、平均値（及び90%信頼区間上限値）は8.96msec（11.1）であった（外国人データ）¹³⁾。[7.2、7.3、8.3、9.1.2、10.2 参照] 注）本剤の承認最大用量は80mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

遅発性ジスキネジアの病態生理に関する詳細は不明であるが、脳内線条体におけるシナプス後のドパミン（DA）過感受性等が考えられている。バルベナジン及びその活性代謝物である[+]- α -ジヒドロテトラベナジン（[+]- α -DHTBZ）は、中枢神経系の前シナプスにおいて、モノアミン（DA等）の貯蔵及び遊離のために、細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを制御している小胞モノアミントランスポーター2（VMAT2）を選択的に阻害する。その結果、遅発性ジスキネジアに対する治療効果を発揮すると考えられる。

18.2 VMAT2阻害作用

バルベナジン及びその活性代謝物である[+]- α -DHTBZは、ヒトVMAT2を阻害し、その作用は[+]- α -DHTBZの方が約45倍強かった（*in vitro*）¹⁴⁾。また、ラットにおいて、バルベナジン及び[+]- α -DHTBZは、神経終末におけるDA及び/又はノルエピネフリンの遊離量減少によって生じる眼瞼下垂、自発運動量減少及び血中プロラクチン値上昇を引き起こした¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

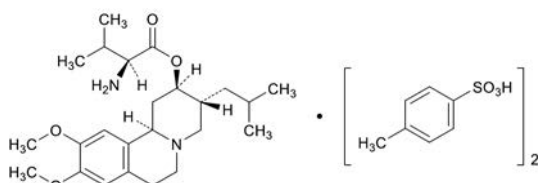
一般名：バルベナジントシル酸塩（Valbenazine Tosilate）

化学名：(2*R*, 3*R*, 11*bR*)-9, 10-Dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1, 3, 4, 6, 7, 11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2, 1-*a*]isoquinolin-2-yl L-valinate bis(4-methylbenzenesulfonate)

分子式： $C_{24}H_{38}N_2O_4 \cdot 2C_7H_7O_3S$

分子量：762.97

構造式：



性状：白色の固体である。

融点：約243℃

22. 包装

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) 田辺三菱製薬（株）：健康成人を対象とした薬物動態試験（社内資料）(CTD2. 7. 6. 9)
- 2) 田辺三菱製薬（株）：日本人及び外国人データを用いた母集団薬物動態解析（社内資料）(CTD2. 7. 2. 3. 3. 4)
- 3) 田辺三菱製薬（株）：健康成人を対象とした食事の影響試験（社内資料）(CTD2. 7. 1. 2. 2. 2)
- 4) 田辺三菱製薬（株）：マスバランス試験（社内資料）(CTD2. 7. 2. 2. 2. 1)
- 5) 田辺三菱製薬（株）：血漿たん白結合に関する検討（社内資料）(CTD2. 7. 2. 2. 1. 2)
- 6) 田辺三菱製薬（株）：代謝に関する検討（社内資料）(CTD2. 7. 2. 2. 1. 3)
- 7) 田辺三菱製薬（株）：肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（社内資料）(CTD2. 7. 6. 11)
- 8) 田辺三菱製薬（株）：腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（社内資料）(CTD2. 7. 6. 12)
- 9) 田辺三菱製薬（株）：外国人データを用いた母集団薬物動態解析（社内資料）(CTD2. 7. 2. 3. 3. 5. 1)
- 10) 田辺三菱製薬（株）：薬物相互作用試験（社内資料）(CTD2. 7. 2. 2. 2. 5)
- 11) 田辺三菱製薬（株）：生理学的薬物速度論モデルに基づく検討（社内資料）(CTD2. 7. 2. 3. 3. 5. 4)
- 12) 田辺三菱製薬（株）：遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第II/III相試験（社内資料）(CTD2. 7. 6. 16)
- 13) 田辺三菱製薬（株）：QT/QTc試験（社内資料）(CTD2. 7. 6. 13)
- 14) 田辺三菱製薬（株）：*In vitro*薬理作用（社内資料）(CTD2. 6. 2. 2. 1)
- 15) 田辺三菱製薬（株）：*In vivo*薬理作用（社内資料）(CTD2. 6. 2. 2. 2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

ジスバルカプセル40mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9 一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 INN

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として、WHO Drug Information, Vol.28, No.1, 2014, List 71 (p.114)に以下のとおり示された。

r-INN : valbenazine

化学名 : (2*R*,3*R*,11*bR*)-9,10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl L-valinate

1.9.2 JAN

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は、「医薬品の一般的名称について（令和2年3月10日付け薬生薬審発 0310 第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）」により、以下のとおり定められた。

JAN（日本名）：バルベナジントシル酸塩

JAN（英名）：Valbenazine Tosilate

WHO Drug Information, Vol.28, No.1, 2014, List 71 及び令和2年3月10日付け薬生薬審発 0310 第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知を以下に添付する。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 71

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 71

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.

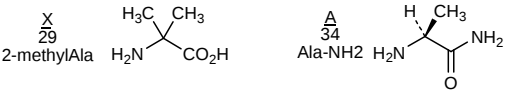
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 71

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
abaloparatidum abaloparatide	synthetic human parathyroid hormone (37-70) analogue: $C^{2,29}$ -methyl[22-L-glutamic acid(F>E),23-L-leucine(F>L),25-L-glutamic acid(H>E),26-L-lysine(H>K),28-L-leucine(I>L),30-L-lysine(E>K),31-L-leucine(I>L)]human parathyroid hormone-related protein-(1-34)-proteinamide
abaloparatide	analogue de l'hormone parathyroïdienne humaine (37-70) synthétique: $C^{2,29}$ -méthyl[22-L-acide glutamique(F>E),23-L-leucine(F>L),25-L-acide glutamique(H>E),26-L-lysine(H>K),28-L-leucine(I>L),30-L-lysine(E>K),31-L-leucine(I>L)]protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne humaine-(1-34)-protéinamide
abaloparatida	análogo sintético de la hormona paratiroidea humana (37-70): $C^{2,29}$ -metil[22-L-ácido glutámico(F>E),23-L-leucina(F>L),25-L-ácido glutámico(H>E),26-L-lisina(H>K),28-L-leucina(I>L),30-L-lisina(E>K),31-L-leucina(I>L)]proteína relacionada con la hormona paratiroidea humana-(1-34)-proteinamida $C_{174}H_{300}N_{56}O_{49}$ Sequence / Séquence / Secuencia AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLXK LHTA 34 Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados 
abecomotidum abecomotide	human insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 (IMP-3, hKOC)-(508-513)-peptide (part of the KH4 domain): L-lysyl-L-threonyl-L-valyl-L-asparaginyl-L-α-glutamyl-L-leucyl-L-glutaminyll-L-asparaginyl-L-leucine
abécomotide	protéine 3, se liant à l'ARN messenger, du facteur 2 de croissance humain analogue de l'insuline (IMP-3, hKOC)-(508-513)-peptide (partie du domaine KH4): L-lysyl-L-thréonyl-L-valyl-L-asparaginyl-L-α-glutamyl-L-leucyl-L-glutaminyll-L-asparaginyl-L-leucine
abecomotida	proteína 3, que se une al ARN mensajero del factor 2 de crecimiento humano análogo de la insulina (IMP-3, hKOC)-(508-513)-péptido (parte del dominio KH4) : L-lisil-L-treonil-L-valil-L-asparaginil-L-α-glutamil-L-leucil-L-glutaminil-L-asparaginil-L-leucina $C_{45}H_{79}N_{13}O_{16}$ Sequence / Séquence / Secuencia KTVNELQNL 9

abrituzumabum #
abrituzumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* ITGAV (integrin alphaV, CD51)], humanized monoclonal ant body; gamma2 heavy chain (1-447) with IGHG1 hinge region [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (77.30%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG (IGHG2*03 CH1 (119-216), IGHG1 hinge C5>S (221) (217-231), IGHG2*03 CH2 F84.3>A (296), N84.4>Q (297) (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (119-447)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (86.30%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (227-227":230-230")-bisdisulfide

abrituzumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* ITGAV (intégrine alphaV, CD51)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 (1-447) avec une région charnière IGHG1 [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (77.30%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG (IGHG2*03 CH1 (119-216), IGHG1 charnière C5>S (221) (217-231), IGHG2*03 CH2 F84.3>A (296), N84.4>Q (297) (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (119-447)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (86.30%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure

abrituzumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[ITGAV (integrina alfaV, CD51) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-447) con una región bisagra GHG1 [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (77.30%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG (IGHG2*03 CH1 (119-216), IGHG1 bisagra C5>S (221) (217-231), IGHG2*03 CH2 F84.3>A (296), N84.4>Q (297) (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (119-447)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (86.30%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQSGGGE LAKPGASVKV SCKASGYTFS SFWMHWRQA PGQGLEWIGY 50
INPRSGYTEY NEIFRDKATM TTDSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASFL 100
GRGAMDYWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSVGHV FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKTVPEKS SDKTHTCPPC PAPPVAGPSV FLFPKPQKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQAQSTF 300
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTIKSKT GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMPLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS LSASVGRDVT ITCRASQDIS NYLAWYQQKP GKAPKLLIYY 50
TSKIHSGVPS RFSGSGSGTD YTEFTISLQP EDIATYYCQQ GNTFPYTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEK 214

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 261-321 367-425
22"-96" 145"-201" 261"-321" 367"-425"
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 11, h 14) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
None (owing to amino acid change: H CH2 N84 4>Q (297)), aucun (dû au changement d'acide aminé), ninguno (a causa del cambio de ácido amino)

acalisibum

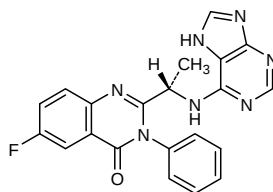
acalisib

6-fluoro-3-phenyl-2-[(1*S*)-1-(7*H*-purin-6-ylamino)ethyl]quinazolin-4(3*H*)-one

acalisib

6-fluoro-3-phényl-2-[(1*S*)-1-(7*H*-purin-6-ylamino)éthyl]quinazolin-4(3*H*)-one

acalisib

6-fluoro-3-fenil-2-[(1*S*)-1-(7*H*-purin-6-ilamino)etil]quinazolin-4(3*H*)-onaC₂₁H₁₆FN₇O**aftobetinum**

aftobetin

2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl (2*E*)-2-cyano-3-[6-(piperidin-1-yl)naphthalen-2-yl]prop-2-enoate

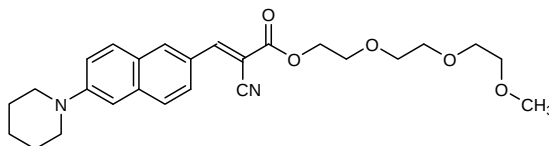
aftobétine

(2*E*)-2-cyano-3-[6-(pipéridin-1-yl)naphtalén-2-yl]prop-2-énoate de 2-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy]éthyle

aftobetina

(2*E*)-2-ciano-3-[6-(piperidin-1-il)naftalen-2-il]prop-2-enoato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etiloC₂₆H₃₂N₂O₅

1208971-05-4

**alicdamotidum**

alicdamotide

human kinetochore protein Nuf2 (cell division cycle-associated protein 1)-(55-64)-peptide

alicdamotide

protéine cinétochore Nuf2 humaine (protéine 1 associée au cycle de la division cellulaire)-(55-64)-peptide

alicdamotida

proteína humana de cinetocoro Nuf2 (proteína 1 asociada al ciclo de división celular)-(55-64)-péptido

C₅₄H₈₀N₁₄O₁₃Sequence / Séquence / Secuencia
VYGIRLEHF 9

anetumabum ravtansinum #
anetumab ravtansine

immunoglobulin G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* MSLN (mesothelin, pre-pro-megakaryocyte-potentiating factor, megakaryocyte potentiating factor, MPF, CAK1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody conjugated to maytansinoid DM4; gamma1 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*01 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-216')-disulfide with lambda light chain (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (95.60%) - IGLJ2*01) [9.3.11] (1'-111') -IGLC2*01 A43>G (155) (112'-217')]; dimer (229-229':232-232'')-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 lysyl, to maytansinoid DM4 [*N*²-deacetyl-*N*²-(4-mercapto-4-methyl-1-oxopentyl)-maytansine] via the reducible SPDB linker [*N*-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)butanoate]
For the *ravtansine* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"*

anétumab ravtansine

immunoglobuline G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* MSLN (mésotéline, facteur de potentialisation du pré-pro-mégacaryocyte, facteur de potentialisation des mégacaryocytes, MPF, CAK1)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal conjugué au maytansinoïde DM4; chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*01 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (95.60%) - IGLJ2*01) [9.3.11] (1'-111') -IGLC2*01 A43>G (155) (112'-217')]; dimère 229-229':232-232'')-bisdisulfure; conjugué, sur 3 lysyl en moyenne, au maytansinoïde DM4 [*N*²-déacétyl-*N*²-(4-mercapto-4-méthyl-1-oxopentyl)-maytansine] via le linker SPDB réductible [4-(2-pyridyldithio)butanoate de *N*-succinimidyle]
Pour la partie *ravtansine*, veuillez-vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"*.

anetumab ravtansina

inmunoglobulina G1-lambda2, anti-[MSLN de *Homo sapiens* (mesotelina, factor de potenciación del pre-pro-megacariocito, factor de potenciación de megacariocitos, MPF, CAK1)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* conjugado con el maitansinoide DM4; cadena pesada gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-216')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (95.60%) - IGLJ2*01) [9.3.11] (1'-111') -IGLC2*01 A43>G (155) (112'-217')]; dimère 229-229':232-232'')-bisdisulfuro; conjugado, en tres restos lisil por término medio, con el maitansinoide DM4 [*N*²-desacetyl-*N*²-(4-mercapto-4-metil-1-oxopentil)-maitansina] mediante el conector SPDB reducible [4-(2-piridilditio)butanoato de *N*-succinimidilo]
La información sobre la *ravtansina*, la encontrarán en el documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*"*.

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVELVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT SYWIGWVRQA PGKGLEWMI 50
 IDPGDSRTRY SPSFQGGVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYCYARGQ 100
 LYGGTYMDGW GQGTLLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAAALGCLVK 150
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
 YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400
 LDSDGSEFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIALTPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDIG GYNSVSWYQQ HPGKAPKLM 50
 YGVNRRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYDIESATP 100
 VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT 150
 VAWKGDSSPV KAGVETTTTPS KQSNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200
 THEGSTVEKT VAPTECS 217

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
 22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"

Intra-L (C23-C104) 22'-90' 139'-198'
 22'''-90''' 139'''-198'''

Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-216' 223"-216"
 Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"

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

For the *ravtansine* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances Names for radicals groups and others*".
 Pour la partie *ravtansine* veuillez vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances Names for radicals groups and others*".
 Para la fracción *ravtansina* se pueden dirigir al documento "*INN for pharmaceutical substances Names for radicals groups and others*".

anifrolumabum # anifrolumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IFNAR1 (interferon alpha, beta and omega receptor 1, interferon alpha/beta receptor 1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.10] (1-117) -IGHG1*01 (CH1 (118-215), hinge (216-230), CH2 L1.3>F (234), L1.2>E (235), P116>S (331) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (94.70%) -IGKJ5*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimer (226-226":229-229")-bisdisulfide

anifrolumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IFNAR1 (récepteur 1 de l'interféron alpha, bêta and oméga, récepteur de l'interféron alpha/bêta)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.10] (1-117) -IGHG1*01 (CH1 (118-215), charnière (216-230), CH2 L1.3>F (234), L1.2>E (235), P116>S (331) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V- KAPPA (IGKV3-20*01 (94.70%) -IGKJ5*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

anifrolumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[IFNAR1 de *Homo sapiens* (receptor 1 de interferón alfa, beta and omega, receptor de interferón alfa/beta)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
 cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.10] (1-117) -IGHG1*01 (CH1 (118-215), bisagra (216-230), CH2 L1.3>F (234), L1.2>E (235), P116>S (331) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V- KAPPA (IGKV3-20*01 (94.70%) -IGKJ5*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYIFT NYWIAWVRQM PGKGLESMGI 50
 IYPGDSDIRY SPSPQGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD 100
 IEGFDYWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTGPS SSSLGTQTYIC 200
 NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APEFEGGPSV FLFPPKPKDT 250
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPPVLD 400
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSFFAWYQK PGQAPRLIIY 50
 GASSRATGIP DRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG 100
 QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSTL TLSKADYEKH KVVACEVTHQ 200
 GLSSPVTKSF NRGEK 215

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22-96 144-200 261-321 367-425
 22"-96" 144"-200" 261"-321" 367"-425"
 Intra-L (C23-C104) 23"-89' 135'-195'
 23"-89'" 135'"-195'"
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 220-215' 220"-215"
 Inter-H-H (h 11, h 14) 226-226" 229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84 4:
 297, 297"

artefenomelum
 artefenomel

4-{2-[4-(*cis*-dispiro[adamantane-2,3'-[1,2,4]trioxolane-5',1"-cyclohexane]-4"-yl)phenoxy]ethyl}morpholine

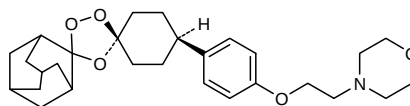
artéfénomel

4-{2-[4-(*cis*-dispiro[adamantane-2,3'-[1,2,4]trioxolane-5',1"-cyclohexane]-4"-yl)phénoxy]éthyl}morpholine

artefenomel

4-{2-[4-(*cis*-diespiro[adamantano-2,3'-[1,2,4]trioxolano-5',1"-ciclohexano]-4"-il)fenoxi]etil}morfolina

C₂₈H₃₉NO₅



asapiprantum
 asapiprant

2-[2-(oxazol-2-yl)-5-(4-{4-[(propan-2-yl)oxy]benzenesulfonyl}piperazin-1-yl)phenoxy]acetic acid

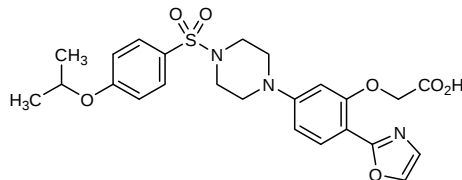
asapiprant

acide 2-[2-(oxazol-2-yl)-5-(4-{4-[(propan-2-yl)oxy]benzènesulfonyl}pipérazin-1-yl)phénoxy]acétique

asapiprant

ácido 2-[2-(oxazol-2-il)-5-(4-{4-[(propan-2-il)ox]bencenosulfonil}piperazin-1-il)fenoxi]acético

C₂₄H₂₇N₃O₇S



axelopropanum

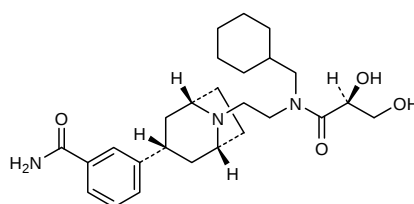
axelopropan

3-[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-(2-{cyclohexylmethyl}[(2*S*)-2,3-dihydroxypropanoyl]amino)ethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]benzamide

axélopropan

3-[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-(2-{(cyclohexylméthyl)}[(2*S*)-2,3-dihydroxypropanoyl]amino)éthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]benzamide

axeloprán

3-[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-(2-{ciclohexilmetil}[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropanoil]amino)etil)-8-azabicio[3.2.1]octan-3-il]benzamidaC₂₆H₃₉N₃O₄**basimglurantum**

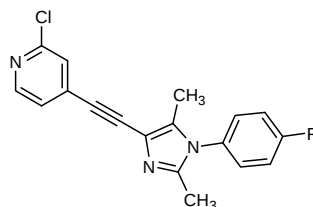
basimglurant

2-chloro-4-{2-[1-(4-fluorophenyl)-2,5-dimethyl-1*H*-imidazol-4-yl]ethynyl}pyridine

basimglurant

2-chloro-4-{2-[1-(4-fluorophényl)-2,5-diméthyl-1*H*-imidazol-4-yl]éthynyl}pyridine

basimglurant

2-cloro-4-{2-[1-(4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-il]etin-1-il}piridinaC₁₈H₁₃ClFN₃**binimetinibum**

binimetinib

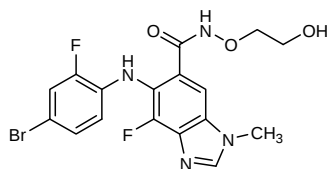
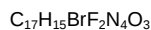
5-[(4-bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

binimétinib

5-[(4-bromo-2-fluorophényl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyéthoxy)-1-méthyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

binimetinib

5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hidroxiétoxi)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida



ceralifimodum
ceralifimod

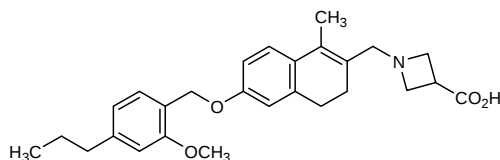
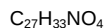
1-({6-[(2-methoxy-4-propylphenyl)methoxy]-1-methyl-3,4-dihydronaphthalen-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

céralifimod

acide 1-({6-[(2-méthoxy-4-propylphényl)méthoxy]-1-méthyl-3,4-dihydronaphtalén-2-yl}méthyl)azétidine-3-carboxylique

ceralifimod

ácido 1-({1-metil-6-[(2-metoxi-4-propilfenil)metox]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico



ceritinibum
ceritin b

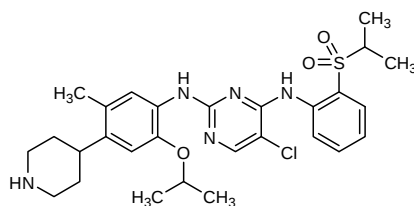
5-chloro-*N*²-{5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-*N*⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

céritin b

5-chloro-*N*²-{5-méthyl-4-(pipéridin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phényl}-*N*⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine

ceritin b

5-cloro-*N*²-{5-metil-4-(piperidin-4-il)-2-[(propan-2-il)ox]fenil}-*N*⁴-[2-(propano-2-sulfonyl)fenil]pirimidina-2,4-diamina



codrituzumabum #
codrituzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* GPC3 (glypican 3)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-445) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (CH1 (116-213, hinge (214-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (116-445)], (218-219)-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2-28*01 (86.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimer (224-224'::227-227')-bisdisulfide

codrituzumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> GPC3 (glypican 3)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-445) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.8] (1-115) -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 (116-213, charnière (214-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (116-445)], (218-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV2-28*01 (86.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -<i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dimère (224-224'':227-227'')-bisdisulfure
codrituzumab	immunoglobulina G1-kappa, anti-[GPC3 (glipicano 3) de <i>Homo sapiens</i>], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-445) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.8] (1-115) -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 (116-213, bisagra (214-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (116-445)], (218-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGKV2-28*01 (86.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -<i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dímero (224-224'':227-227'')-bisdisulfuro Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYEMHWVRQA PGQGLEWMGA 50 LDPKGTGTAY SQKFKGRVTL TADKSTSTAY MELSSLTSED TAVYYCTRFY 100 SYTYWGQGTLL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE 150 PVTWSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTPVSSS LGTQTYICNV 200 NHHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM 250 ISRTPVETCV VVDVSHDEPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV 300 VSVLTVLHQD WLNKGKEYCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTL 350 PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400 SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSL SLPKG 445 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLV HSNRNTYLHW YLQKPGQSPQ 50 LLIYKYSNRF SGVPDRFSGS GSGDTFTLKI SRVEAEDGVV YYCSQNTHPV 100 PTFGQGTCLL IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150 VQWIKVDNALQ SGNQSQSVTE QDSKDYSTSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200 VTHQGLSSPV TKSFNRGEC 219 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 259-319 365-423 22"-96" 142"-198" 259"-319" 365"-423" Intra-L (C23-C104) 23'-93" 139'-199" 23'":93'" 139'":199'" Inter-H-L (h 5-CL 126) 218-219' 218"-219'" Inter-H-H (h 11, h 14) 224-224" 227-227" N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84 4: 295, 295"

coltuximabum ravtansinum #
coltuximab ravtansine

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)], chimeric monoclonal antibody conjugated to maytansinoid DM4;
gamma1 heavy chain (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV1-69*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-211')-disulfide with kappa light chain (1'-211') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-70*01 -IGKJ1*01) [5.3.7] (1'-104') -*Homo sapiens* IGKC*01 (105'-211')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 to 4 lysyl, to maytansinoid DM4 [*N*²-deacetyl-*N*²-(4-mercapto-4-methyl-1-oxopentyl)-maytansine] via the reducible SPDB linker [*N*-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)butanoate]
For the ravtansine part, please refer to the document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"

coltuximab ravtansine

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal chimérique conjugué au maytansinoïde DM4; chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV1-69*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-211')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-211') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-70*01 - IGKJ1*01) [5.3.7] (1'-104') -*Homo sapiens* IGKC*01 (105'-211'))]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 lysyl en moyenne, au maytansinoïde DM4 [*N*²-déacétyl-*N*²-(4-mercaptop-4-méthyl-1-oxopentyl)-maytansine] via le linker SPDB réductible [4-(2-pyridylthio)butanoate de *N*-succinimidyle] Pour la partie *ravtansine*, veuillez-vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

coltuximab ravtansina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CD19 de *Homo sapiens* (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal quimérico conjugado con el maitansinoide DM4; cadena pesada gamma1 (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV1-69*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-211')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-211') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-70*01 - IGKJ1*01) [5.3.7] (1'-104') -*Homo sapiens* IGKC*01 (105'-211'))]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro; conjugado en 3 -4 restos lisil por término medio, con el maitansinoide DM4 [*N*²-desacetil-*N*²-(4-mercaptop-4-metil-1-oxopentil)-maitansina] mediante un conector SPDB reducible [4-(2-piridilidio)butanoato de *N*-succinimidilo] La información sobre la *ravtansina*, la encontrarán en el documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQPGAE	VVKPGASVKL	SCKTSGYTFT	SNWMHWVKQA	PGQGLEWIGE	50
IDPSDSYTNV	NQNFGQKAKL	TVDKSTSTAY	MEVSSLSRSD	TAVYYCARGS	100
NPYYYAMDYV	GQGTSTVTSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSVVV	VPSSSLGTQT	200
YICNVNHKPS	NTKVDKKVEP	KSCDKTHTCP	PCPAPELLGG	PSVFLFPPKP	250
KDTLMISRT	EVTCVVVDVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN	300
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKA	LPAPIEKTIS	KAKGQPREPQ	350
VYTLPPSRDE	LTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPV	400
LDSDGSFFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVFSCSV	MHEALHNNHYT	QKSLSLSPGK	450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPAI	MSASPGERV	MTCSASSGVN	YMHVYQKPG	TSPRRWIYDT	50
SKLASGVPAR	FSGSGSGTDY	SLTISSMEPE	DAATYYCHQR	GSYTFGGGTG	100
LEIKRTVAAP	SVFIFPPSDE	QLKSGTASVV	CLLNFFYPRE	AKVQWQVDNA	150
LQSGNSQESV	TEQDSKDSY	SLSSTLTLSK	ADYEKHKVYA	CEVTHQGLSS	200
PVTKSFNRGE	C				211

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

Intra-H (C23-C104)	22-96	147-203	264-324	370-428
	22"-96"	147"-203"	264"-324"	370"-428"

Intra-L (C23-C104)	23'-87'	131'-191'
	23"-87"	131"-191"

Inter-H-L (h 5-CL 126)	223-211'	223"-211"
------------------------	----------	-----------

Inter-H-H (h 11, h 14)	229-229"	232-232"
------------------------	----------	----------

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

H CH2 N84 4:

300, 300"

For the *ravtansine* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".Pour la partie *ravtansine*, veuillez vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".Para la fracción *ravtansina*, se pueden dirigir al documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

damoctocogum alfa pegolum #
damoctocog alfa pegol

recombinant DNA derived pegylated B domain deleted human blood coagulation factor VIII (single protein chain) analogue, produced in BHK21 cells (glycoform alfa):
des-(743-1636)-[1804-[S-(1-{3-[(2,3-bis[ω-methoxypoly(oxyethylene)]propoxy)propyl]amino}-3-oxopropyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]-L-cysteine](K>C)]human coagulation factor VIII

damoctocog alfa pégol

analogue du facteur de coagulation sanguine VIII humain amputé du domaine B (une seule chaîne protéique), produit par des cellules BHK21 à partir d'ADN recombinant (glycoforme alfa) :
dès-(743-1636)-[1804-[S-(1-{3-[(2,3-bis[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]propoxy)propyl]amino}-3-oxopropyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]-L-cystéine](K>C)]facteur VIII de coagulation humain

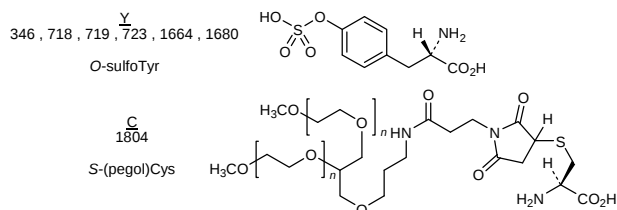
damoctocog alfa pegol

análogo del factor VIII de coagulación humano privado del dominio B (una sola cadena proteica), producido por células BHK21 a partir de ADN recombinante (glicoforma alfa) :
des-(743-1636)-[1804-[S-(1-{3-[(2,3-bis[ω-metoxipoli(oxietileno)]propoxi}propil)amino]-3-oxopropil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]-L-cisteina](K>C)]factor VIII de coagulación humano

Single chain protein / Protéine monocaténaire / Proteína monocatenaria (1438 AA)
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFFP MTSVYVKKTL 50
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDVTVITLKN MASHPVSLHA 100
VGVSVMKASE GAEDDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGS LAKEKTQ TLHKFILLFA 200
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGVVMR SLPLGLGCHR 250
KSVYVHVGIM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
MDLGQFLLCF HISSHQHDGM EAYVKVDSQP EEPQLRMKN EEAEDYDDL 350
TDSEMDVVRP DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL 400
APDRSRYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDFTKTRE AIQHEGILG 450
PLLYGEVGD TLLIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRP LPKGVKHLKD 500
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNM RDLASGLIGP 550
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVLILFSVD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDLSQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS 650
VFFSGYTFKH KMYVEDTLTL PFPSGETVFM SMENPGLWL GCHNSDFRNR 700
GMTALLKVSS CDKNTGDYEE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SF 742
SQNP PVLKRHQREI 1650
TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY DEDENQSPRS FQKTRHYFI 1700
AAVERLWDYG MSSSPHVLNR RAQSGSVPOF KKVVFEFTD GSFTQPLYRG 1750
ELNEHLGLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI SYEEDQRGA 1800
EPRCNFVKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFS DLEKDVHSG 1850
LIGPLLCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETSWY FTENMERNCR 1900
APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGNS 1950
ENIHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFEVTEMLP SKAGIWRVEC 2000
LIGELHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMASG HIRDFQITAS GQYGQWAPKL 2050
ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGKTQGAR QKFSSLYISQ 2100
FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNIF NPPIIARIYR 2150
LHPHYSIRS TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF 2200
ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS 2250
LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF TPVVNSLDPP 2300
LLTRYLRHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY 2332

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
Asn-41 Asn-239 Asn-1810 Asn-2118

dasabuvirum

dasabuvir

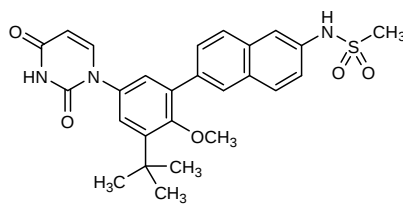
N-(6-{3-*tert*-butyl-5-[2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-2-methoxyphenyl}naphthalen-2-yl)methanesulfonamide

dasabuvir

N-(6-{3-*tert*-butyl-5-[2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-2-méthoxyphényl}naphthalén-2-yl)méthanesulfonamide

dasabuvir

N-(6-{3-*terc*-butil-5-[2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]-2-metoxifenil}naftalen-2-il)metanosulfonamida

C₂₆H₂₇N₃O₅S**decoglorantum**

decoglorant

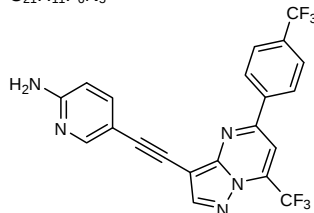
5-[2-{7-(trifluoromethyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl}ethynyl]pyridin-2-amine

décoglorant

5-(2-{7-(trifluorométhyl)-5-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl}éthynyl)pyridin-2-amine

decoglorant

5-(2-{7-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il}etiniil)piridin-2-amina

C₂₁H₁₁F₆N₅**dianexinum #**

dianexin

recombinant DNA derived annexin A5 dimer covalently linked by a 14 residues peptide linker, produced in *Escherichia coli* (nonglycosylated):
L-methionyl-human annexin A5 fusion protein with glycyl-L-seryl-L-leucyl-L-α-glutamyl-L-valyl-L-leucyl-L-phenylalanyl-L-glutaminylglycyl-L-prolyl-L-serylglycyl-L-lysyl-L-leucyl-human annexin A5

dianexine

dimère de l'annexine A5 liées de façon covalente par une chaîne peptidique de 14 acides aminés, produit par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant (non glycosylé) :
L-méthionyl-annexine A5 humaine protéine de fusion avec la glycyl-L-séryl-L-leucyl-L-α-glutamyl-L-valyl-L-leucyl-L-phénylalanyl-L-glutaminylglycyl-L-prolyl-L-sérylglycyl-L-lysyl-L-leucyl-annexine A5 humaine

dianexina

dímero de la anexina A5 covalentemente unido por una cadena peptídica de 14 aminoácidos, producido por *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante (no glicosilado) :
L-metionil-anexina A5 humana proteína de fusión con la glicil-L-seril-L-leucil-L- α -glutamil-L-valil-L-leucil-L-fenilalanil-L-glutaminilglicil-L-prolil-L-serilglicil-L-lisil-L-leucil-anexina A5 humana

Sequence / Séquence / Secuencia

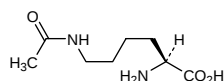
```

MAQVLRGTVT DFPGFDERAD AETLRKAMKG LGTDEESILT LLTSRSNAQR 50
QEISAFAKTL FGRDLLDDLK SELTGKFEKL IVALMKPSRL YDAYELKHAL 100
KGAGTNEKVL TEIIASRTPĒ ELRAIKQVYE EEEYSSLEDD VVGDTSGYYQ 150
RMLVLLQAN RDPDAGIDEA QVEQDAQALF QAGELKWGTD EEKFITIFGT 200
RSVSHLRKVF DKYMTISGFQ IEETIDRETS GNLEQLLLAV VKSIRSIPAY 250
LAETLYYAMK GAGTDDHTLI RVMVSRSEID LFNIRKEFRK NFATSLYSMI 300
KGDTSGDYKK ALLLLCGEDD GSLEVLFGQP SGKLAQVLRG TVTDFPGFDE 350
RADAETLRKA MKGLGTDEES ILTLLTSRSN AQRQEISAFA KTLFGRDLLD 400
DLKSELTKGF EKLIALMKP SRLYDAYELK HALKGAGTNE KVLTEIIASR 450
TPĒELRAIKQ VYEEYSSSL EDDVVGDTSG YYQRMVLVLL QANRDPDAGI 500
DEAQVEQDAQ ALFQAGELKW GTDEEKFITI FGTRSVSHLR KVFDAKYMTIS 550
GFQIEETIDR ETSNLEQLL LAVVKSIRSI PAYLAETLYY AMKGAGTDDH 600
TLIRVMVSR S EIDLFNIRKE FRKNFATSLY SMIKGDTSGD YKKALLLLCG 650
EDD

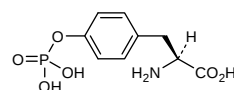
```

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

K₇₀₋₇₆₋₇₉₋₉₇₋₁₀₁₋₄₀₃₋₄₀₉₋₄₁₂₋₄₃₀₋₄₃₄ = N⁶-acetylLys



Y₉₄₋₄₂₇ = phosphoTyr



dinutuximabum #
dinutuximab

immunoglobulin G1-kappa, anti-ganglioside GD2, chimeric monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-443) [*Mus musculus* VH (IGHV1S135*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 (114-211), hinge (212-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (114-443)], (216-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV1-110*01 -IGKJ5*01) 11.3.10] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (114'-220')]; dimer (222-222'::225-225')-bisdisulfide

dinutuximab

immunoglobuline G1-kappa, anti-ganglioside GD2, anticorps monoclonal chimérique;
chaîne lourde gamma1 (1-443) [*Mus musculus* VH (IGHV1S135*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 (114-222), charnière (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (216-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV1-110*01 - IGKJ5*01) 11.3.10] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (114'-220')]; dimère (222-222'::225-225')-bisdisulfure

dinutuximab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-gangliósido GD2, anticuerpo monoclonal quimérico;
cadena pesada gamma1 (1-443) [*Mus musculus* VH (IGHV1S135*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 (114-222), bisagra (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (216-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV1-110*01 -IGKJ5*01) 11.3.10] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (114'-220')]; dímero(222-222'::225-225')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYNMNVVRQN IGKSLEWIGA 50
 IDPYYGGTSY NQKFVGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM 100
 EYWGGGTSVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV 150
 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTPSSSLG TQTYICNVNH 200
 KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGSPSVFLFP PKPKDTLMIS 250
 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS 300
 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 350
 REEMTKNQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF 400
 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLS PGK 443

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK 50
 LLIHKVSNRK SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVP 100
 PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNMFYPREA 150
 KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
 EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 140-196 257-317 363-421
 22"-96" 140"-196" 257"-317" 363"-421"

Intra-L (C23-C104) 23'-93' 140"-200"
 23'''-93''' 140'''-200'''

Inter-H-L (h 5-CL 126) 216-220' 216"-220"
 Inter-H-H (h 11-h 14) 222-222" 225-225"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84 4:
 293, 293"

doravirinum

doravirine

3-chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile

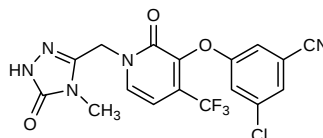
doravirine

3-chloro-5-({1-[(4-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl]-2-oxo-4-(trifluorométhyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitrile

doravirina

3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzonitrilo

C₁₇H₁₁ClF₃N₅O₃

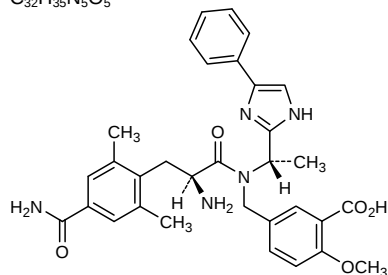


eldelumabum

eldelumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CXCL10 (chemokine C-X-C motif ligand 10, 10 kDa interferon gamma-induced protein gamma-IP10, IP-10, INP10, small inducible cytokine B10, SCYB10)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-454) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.17] (1-124) -IGHG1*01 (CH1 (125-222), hinge (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-216')-disulfide with kappa light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ3*01) [7.3.10] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216')]; dimer (233-233":236-236")-bisdisulfide

eldélumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> CXCL10 (chémokine C-X-C motif ligand 10, protéine gamma-IP10 de 10 kDa induite par l'interféron gamma, IP-10, INP10, petite cytokine inductible B10, SCYB10)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-454) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-33*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.17] (1-124) -IGHG1*01 (CH1 (125-222), charnière (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-216')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-216') [<i>Homo sapiens</i> V- KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ3*01 [7.3.10] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216'))]; dimère (233-233":236-236")-bisdisulfure																																																																																																																								
eldelumab	immunoglobulina G1-kappa, anti-[CXCL10 de <i>Homo sapiens</i> (quimioquina C-X-C motivo ligando 10, proteína gamma-IP10 de 10 kDa inducida por el interferón gamma, IP-10, INP10, pequeña citoquina inducible B10, SCYB10)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ; cadena pesada gamma1 (1-454) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-33*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.17] (1-124) -IGHG1*01 (CH1 (125-222), bisagra (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-216')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-216') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ3*01 [7.3.10] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216'))]; dimero (233-233":236-236")-bisdisulfuro																																																																																																																								
	Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada <table><tr><td>QMQLVESGGG</td><td>VVQPGRSLRL</td><td>SCTASGFTFS</td><td>NGMHWVRQA</td><td>PGKGLEWVAV</td><td>50</td></tr><tr><td>IWFDGMNKFY</td><td>VDSVKGRFTI</td><td>SRDSKNTLY</td><td>LEMNSLRAED</td><td>TAIYYCAREG</td><td>100</td></tr><tr><td>DGSGIYYYYG</td><td>MDVWGQGTIV</td><td>TVSSASTKGP</td><td>SVFPLAPSSK</td><td>STSGGTAALG</td><td>150</td></tr><tr><td>CLVKDYFPEP</td><td>VTVSWNSGAL</td><td>TSGVHTFPAV</td><td>LQSSGLYSLS</td><td>SVVTPSSSL</td><td>200</td></tr><tr><td>GTQTYICNVN</td><td>HKPSNTKVDK</td><td>RVEPKSCDKT</td><td>HTCPPCPAPE</td><td>LLGGPSVFLF</td><td>250</td></tr><tr><td>PPKPKDTLMI</td><td>SRTPEVTCVV</td><td>VDVSHEDPEV</td><td>KFNWYVDGVE</td><td>VHNAKTKPRE</td><td>300</td></tr><tr><td>EQYNSTYRVV</td><td>SVLTVLHQDW</td><td>LNGKEYCKKV</td><td>SNKALPAPIE</td><td>KTISKAKGQP</td><td>350</td></tr><tr><td>REPQVYTLPP</td><td>SREEMTKNQV</td><td>SLTCLVKGFY</td><td>PSDIAVEWES</td><td>NGQPENNYKT</td><td>400</td></tr><tr><td>TPPVLDSGGS</td><td>FFLYSKLTVD</td><td>KSRWQQGNVF</td><td>SCSYMHEALH</td><td>NHYTQKSLSL</td><td>450</td></tr><tr><td>SPGK</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>454</td></tr></table> Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera <table><tr><td>EIVLTQSPGT</td><td>LSLSPGERAT</td><td>LSCRASQSVS</td><td>SSYLAWYQQK</td><td>PGQAPRLLIY</td><td>50</td></tr><tr><td>GASSRATGIP</td><td>DRFSGSGSGT</td><td>DFTLTISRLE</td><td>PEDFAVYYCQ</td><td>QYGSSTPFTF</td><td>100</td></tr><tr><td>GPSTKVDIKR</td><td>TVAAPSVEIF</td><td>PPSDEQLKSG</td><td>TASVVCCLNN</td><td>FYPREAKVQW</td><td>150</td></tr><tr><td>KVDNALQSGN</td><td>SQESVTEQDS</td><td>KDSTYSLSST</td><td>LTLISKADYEK</td><td>HKVYACEVTH</td><td>200</td></tr><tr><td>QLGSSPVTKS</td><td>FNRGEC</td><td></td><td></td><td></td><td>216</td></tr></table> Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro <table><tr><td>Intra-H (C23-C104)</td><td>22-96</td><td>151-207</td><td>268-328</td><td>374-432</td></tr><tr><td></td><td>22"-96"</td><td>151"-207"</td><td>268"-328"</td><td>374"-432"</td></tr><tr><td>Intra-L (C23-C104)</td><td>23'-89'</td><td>136"-196"</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>23"-89"</td><td>136"-196"</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Inter-H-L (h 5-CL 126)</td><td>227-216'</td><td>227"-216"</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Inter-H-H (h 11, h 14)</td><td>233-233"</td><td>236-236"</td><td></td><td></td></tr></table> N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84.4 304, 304'	QMQLVESGGG	VVQPGRSLRL	SCTASGFTFS	NGMHWVRQA	PGKGLEWVAV	50	IWFDGMNKFY	VDSVKGRFTI	SRDSKNTLY	LEMNSLRAED	TAIYYCAREG	100	DGSGIYYYYG	MDVWGQGTIV	TVSSASTKGP	SVFPLAPSSK	STSGGTAALG	150	CLVKDYFPEP	VTVSWNSGAL	TSGVHTFPAV	LQSSGLYSLS	SVVTPSSSL	200	GTQTYICNVN	HKPSNTKVDK	RVEPKSCDKT	HTCPPCPAPE	LLGGPSVFLF	250	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE	300	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYCKKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	350	REPQVYTLPP	SREEMTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	400	TPPVLDSGGS	FFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSYMHEALH	NHYTQKSLSL	450	SPGK					454	EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY	50	GASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGSSTPFTF	100	GPSTKVDIKR	TVAAPSVEIF	PPSDEQLKSG	TASVVCCLNN	FYPREAKVQW	150	KVDNALQSGN	SQESVTEQDS	KDSTYSLSST	LTLISKADYEK	HKVYACEVTH	200	QLGSSPVTKS	FNRGEC				216	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'-89'	136"-196"				23"-89"	136"-196"			Inter-H-L (h 5-CL 126)	227-216'	227"-216"			Inter-H-H (h 11, h 14)	233-233"	236-236"		
QMQLVESGGG	VVQPGRSLRL	SCTASGFTFS	NGMHWVRQA	PGKGLEWVAV	50																																																																																																																				
IWFDGMNKFY	VDSVKGRFTI	SRDSKNTLY	LEMNSLRAED	TAIYYCAREG	100																																																																																																																				
DGSGIYYYYG	MDVWGQGTIV	TVSSASTKGP	SVFPLAPSSK	STSGGTAALG	150																																																																																																																				
CLVKDYFPEP	VTVSWNSGAL	TSGVHTFPAV	LQSSGLYSLS	SVVTPSSSL	200																																																																																																																				
GTQTYICNVN	HKPSNTKVDK	RVEPKSCDKT	HTCPPCPAPE	LLGGPSVFLF	250																																																																																																																				
PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE	300																																																																																																																				
EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYCKKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	350																																																																																																																				
REPQVYTLPP	SREEMTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	400																																																																																																																				
TPPVLDSGGS	FFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSYMHEALH	NHYTQKSLSL	450																																																																																																																				
SPGK					454																																																																																																																				
EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY	50																																																																																																																				
GASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGSSTPFTF	100																																																																																																																				
GPSTKVDIKR	TVAAPSVEIF	PPSDEQLKSG	TASVVCCLNN	FYPREAKVQW	150																																																																																																																				
KVDNALQSGN	SQESVTEQDS	KDSTYSLSST	LTLISKADYEK	HKVYACEVTH	200																																																																																																																				
QLGSSPVTKS	FNRGEC				216																																																																																																																				
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'-89'	136"-196"																																																																																																																							
	23"-89"	136"-196"																																																																																																																							
Inter-H-L (h 5-CL 126)	227-216'	227"-216"																																																																																																																							
Inter-H-H (h 11, h 14)	233-233"	236-236"																																																																																																																							
eluxadolinum eluxadoline	5-({[(2S)-2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)propanoyl][(1S)-1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethy]amino}methyl)-2-methoxybenzoic acid																																																																																																																								
éluxadoline	acide 5-({[(2S)-2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-diméthylphényl)propanoyl][(1S)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]amino}méthyl)-2-méthoxybenzoïque																																																																																																																								
eluxadolina	ácido 5-({[(2S)-2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)propanoil][(1S)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil]amino}metil)-2-metoxibenzoico																																																																																																																								

C₃₂H₃₅N₅O₅

encorafenibum
encorafenib

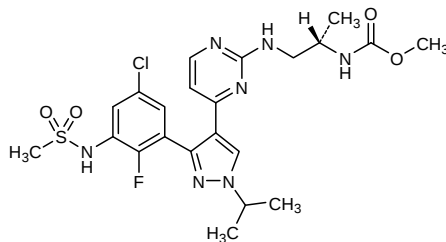
methyl *N*-{[(2*S*)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl]]-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl}carbamate

encorafénib

N-{[(2*S*)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(méthanesulfonamido)phényl]]-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl}carbamate de méthyle

encorafenib

N-{[(2*S*)-1-[(4-{3-[5-cloro-2-fluoro-3-(metanosulfonamido)feni]]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino]propan-2-il}carbamato de metilo

C₂₂H₂₇ClFN₇O₄S

enfortumabum vedotinum #
enfortumab vedotin

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PVRL4 (poliovirus receptor-related 4, nectin-4, nectin 4, PPR4, LNIR), *Homo sapiens* monoclonal antibody conjugated to auristatin E; gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48*02 (98.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.10] (1-117) -IGHG1*03 (CH1 (118-215), hinge (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (226-226":229-229")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 to 4 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a cleavable maleimidecaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzylcarbamate (mc-val-cit-PABC) linker For the vedotin part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

enfortumab védotine

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PVRL4 (membre 4 de la famille du récepteur du poliovirus, nectine-4, nectine 4, PPR4, LNIR], *Homo sapiens* anticorps monoclonal conjugué à l'auristatine E; chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48*02 (98.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.10] (1-117) -IGHG1*03 (CH1 (118-215), charnière (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V- KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker clivable maléimidecaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzylcarbamate (mc-val-cit-PABC)

Pour la partie *védotine*, veuillez-vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

enfortumab vedotina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[PVRL4 de *Homo sapiens* (miembro 4 de la familia del receptor de poliovirus, nectina-4, nectina 4, PPR4, LNIR], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* conjugado con auristatina E;

cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-48*02 (98.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.10] (1-117) -IGHG1*03 (CH1 (118-215), bisagra(216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro; conjugado, en 3- 4 restos cisteinil por término medio, con monometilauristatina E (MMAE), mediante un conector escindible maleimidocaproil-valil-citrulinil-*p*-aminobencilcarbamato (mc-val-cit-PABC)

La información sobre la *vedotina*, la encontrarán en el documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYNMNWRQA PGKGLEWVS 50
 ISSSSSTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLS LQMNSLRDED TAVYCARAY 100
 YYGMDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTQTYIC 200
 NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKHTCTPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNATK PREEQYNSTY 300
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPPVLD 400
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCSVME ALNHHTYQKS LSLSPGK 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS GWLAWYQKPK GKAPKFLIYA 50
 ASTLQSGVPS RFGSGSGSDT FTLTISSLQP EDFATYYCQ ANSFPTFGG 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

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

Intra-H (C23-C104) 22'-96" 144'-200" 261'-321" 367'-425"
 22'-96" 144'-200" 261'-321" 367'-425"

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

Inter-H-L (h 5-CL 126) * 220'-214" 220'-214"

Inter-H-H (h 11, h 14) * 226'-226" 229'-229"

*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 3 to 4 cysteinyl being conjugated each 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 à un linker-principe actif.

*Faltan dos o tres puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 3 a 4 cisteinil está conjugada a conectores de principio activo.

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

H CH2 N84.4
 297, 297"

For the vedotin part, please refer to the document "INN for pharmaceutical substances

Names for radicals, groups and others"

Pour la partie védotine, veuillez vous référer au document "INN for pharmaceutical

substances Names for radicals, groups and others"

Para la fracción vedotina, se pueden dirigir al documento "INN for pharmaceutical

substances Names for radicals, groups and others"

fevipiprantum

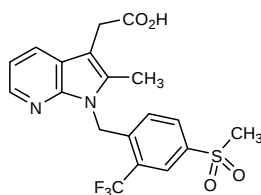
fevipiprant

2-(1-[[4-methanesulfonyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)acetic acid

févipiprant

acide 2-(1-[[4-méthanesulfonyl-2-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-2-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)acétique

fevipiprant

ácido 2-(1-[[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)acéticoC₁₉H₁₇F₃N₂O₄S**filanesibum**

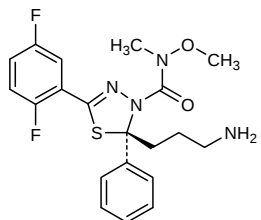
filanesib

(2*S*)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-phenyl-1,3,4-thiadiazole-3(2*H*)-carboxamide

filanésib

(2*S*)-2-(3-aminopropil)-5-(2,5-difluorophényl)-*N*-méthoxy-*N*-méthyl-2-phényl-1,3,4-thiadiazole-3(2*H*)-carboxamide

filanesib

(2*S*)-2-(3-aminopropil)-5-(2,5-difluorofenil)-2-fenil-*N*-metil-*N*-metoxi-1,3,4-tiadiazol-3(2*H*)-carboxamidaC₂₀H₂₂F₂N₄O₂S**galunisertibum**

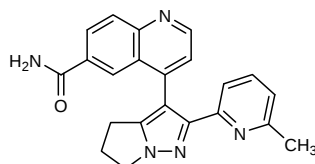
galunisertib

4-[2-(6-methylpyridin-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-3-yl]quinoline-6-carboxamide

galunisertib

4-[2-(6-méthylpyridin-2-yl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-3-yl]quinoléine-6-carboxamide

galunisertib

4-[2-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-i]quinolina-6-carboxamidaC₂₂H₁₉N₅O

guselkumabum #

guse kumab

immunoglobulin G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* IL23 (interleukin 23, IL-23)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112)) [8.8.10] (1-117) -IGHG1*01 (CH1 (118-215), hinge (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-444), CHS (445-446)) (118-446)], (220-216')-disulfide with lambda light chain (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01 (91.80%) -IGLJ2*01 [9.3.11] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217'))]; dimer (226-226'':229-229'')-bisdisulfide

guse kumab

immunoglobuline G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* IL23 (interleukine 23, IL-23)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112)) [8.8.10] (1-117) -IGHG1*01 (CH1 (118-215), charnière (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-444), CHS (445-446)) (118-446)], (220-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01 (91.80%) -IGLJ2*01 [9.3.11] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217'))]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure

guse kumab

inmunoglobulina G1-lambda2, anti-[IL23 (interleukina 23, IL-23) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112)) [8.8.10] (1-117) -IGHG1*01 (CH1 (118-215), bisagra (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-444), CHS (445-446)) (118-446)], (220-216')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-40*01 (91.80%) -IGLJ2*01 [9.3.11] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217'))]; dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI 50
IDPSNSYTRY SPSFQGGVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYICARWY 100
YKPFVDVWGQG TLVTYSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSS LGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKTVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTIKAK GQPREPQVYT 350
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG 446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI 50
YGNKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV 100
VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT 150
VANKADSSPV KAGVETTTTPS KQSNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200
THEGSTVEKT VAPTECS 217

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 144-200 261-321 367-425
22"-96" 144"-200" 261"-321" 367"-425"

Intra-L (C23-C104) 22'-90' 139'-198'
22'''-90''' 139'''-198'''

Inter-H-L (h 5-CL 126) 220-216' 220"-216"
Inter-H-H (h 11, h 14) 226-226" 229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84 4:
297, 297"

idarucizumabum #

idarucizumab

immunoglobulin Fab G1-kappa, anti-[dagibatran], humanized monoclonal antibody;
VH-(CH1-hinge) gamma1 heavy chain (1-225) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV4-59*01 (82.30%) -(IGHD)-IGHJ4*01 [8.7.16] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (123-220), hinge 1-5 (221-225)) (123-225)], (225-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (88.00%) -IGKJ4*01 [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219'))]

idarucizumab	immunoglobuline Fab G1-kappa, anti-[dag batran], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde VH-(CH1-charnière) gamma1 (1-225) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV4-59*01 (82.30%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.16] (1-122) -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 (123-220), charnière 1-5 (221-225)) (123-225)], (225-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV2-30*01 (88.00%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -<i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]
idarucizumab	inmunoglobulina Fab G1-kappa, anti-[dag batrán], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada VH-(CH1-bisagra) gamma1 (1-225) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGHV4-59*01 (82.30%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.7.16] (1-122) -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 (123-220), bisagra 1-5 (221-225)) (123-225)], (225-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGKV2-30*01 (88.00%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -<i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')] Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGFSLT SYIVDWIRQP PGKGLEWIGV 50 IWAGGSTGYN SALRSRVISIT KDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCASAAY 100 YSYYNYDGFY YWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT 200 QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSC 225 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLT YTDGKTYLYW FLQRPQGSPR 50 RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GS6TDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLOSTHFP 100 HTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150 VQWVKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSYL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200 VTHQGLSSPV TKSFNRGEC 219 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H (C23-C104) 22-95 149-205 Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199' Inter-H-L (h 5-CL 126) 225-219' N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación None - Aucun - Ninguno
ipafriceptum # ipafricept	fusion protein for immune applications (FPIA) comprising <i>Homo sapiens</i> FZD8 (frizzled family receptor 8, Frizzled-8) extracellular domain, fused with <i>Homo sapiens</i> immunoglobulin G1 Fc fragment; <i>Homo sapiens</i> FZD8 precursor fragment 28-158 (1-131) -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 H-CH2-CH3 fragment (hinge 1-15 C5>S (136) (132-146), CH2 (147-256), CH3 (257-361), CHS (362-363)) (132-363); dimer (142-142':145-145')-bisdisulfide
ipafricept	protéine de fusion pour applications immunitaires (FPIA) comprenant le domaine extracellulaire d'<i>Homo sapiens</i> FZD8 (membre 8 de la famille de récepteurs frizzled, Frizzled-8), fusionné au fragment Fc de l'<i>Homo sapiens</i> immunoglobuline G1; <i>Homo sapiens</i> FZD8 fragment 28-158 du précurseur (1-131) -<i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 fragment H-CH2-CH3 (charnière 1-15 C5>S (136) (132-146), CH2 (147-256), CH3 (257-361), CHS (362-363)) (132-363); dimère (142-142':145-145')-bisdisulfure

ipafricept

proteína de fusión para aplicaciones inmunitarias (que comprende el dominio extracelular de FZD8 de *Homo sapiens* (miembro 8 de la familia de receptores frizzled, Frizzled-8), fusionado con el fragmento Fc de inmunoglobulina G1 de *Homo sapiens*; fragmento precursor 28-158 (1-131) de FZD8 de *Homo sapiens* - *Homo sapiens* IGHG1*01 fragmento H-CH2-CH3 (bisagra 1-15 C5>S (136) (132-146), CH2 (147-256), CH3 (257-361), CHS (362-363)) (132-363); dímero(142-142':145-145')-bisdisulfuro

Fused chain / chaîne fusionnée / cadena fusionada

ASAKELACQE	ITVPLCKGIG	YNYTYMPNQF	NHDTQDEAGL	EVHQFWPLVE	50
IQCSPLDKFF	LCSMYTPICL	EDYKKPLPPC	RSVCERAKAG	CAPLMRQYGF	100
AWPDRMRCDR	LPEQGNPDL	CMQYNRTDLT	TEPKSSDKTH	TCPPCPAPEL	150
LGGPSVFLFP	PKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	200
HNAKTPREE	QYNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKEVKCKVS	NKALPAPTEK	250
TISKAKGQPR	EPQVYTLPPS	RDELTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAYVENESN	300
GQPENNYKTT	PPVLDSGGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	350
HYTQKSLSL	PGK				363

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

Intrachain	FZD8	8-69	16-62	53-91	80-121	84-108
		8'-69'	16'-62'	53'-91'	80'-121'	84'-108'
	C23-C104	177-237	283-341			
		177'-237'	283'-341'			
Interchain	h 11, h 14	142-142'	145-145'			

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

22, 125, 22', 125' bi-, tri- and tetra-antennary oligosaccharides containing up to 4 sialic acids
213, 213' (CH2 N84.4) complex biantennary oligosaccharide

Post-translational modifications/ modifications post-traductionnelles / modificaciones post-traduccionales
363, 363' C-terminal K processed by carboxypeptidase-like activity

ledipasvirum

ledipasvir

methyl [(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[(6S)-5-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl]-1H-imidazol-4-yl]-9H-fluoren-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl]carbamate

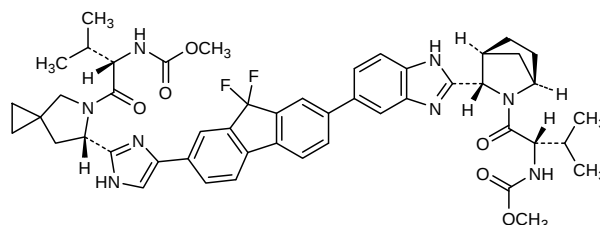
lédipasvir

[(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[(6S)-5-[(2S)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthylbutanoyl]-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl]-1H-imidazol-4-yl]-9H-fluorén-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-méthylpropyl]carbamate de méthyle

ledipasvir

[(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[(6S)-5-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-azaespiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-yl]-9H-fluoren-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-2-metilpropi]carbamato de metilo

C₄₉H₅₄F₂N₈O₆



lexanopadolum

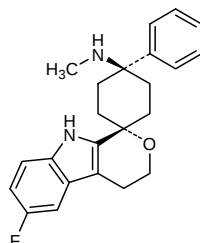
lexanopadol

trans-6'-fluoro-*N*-methyl-4-phenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amine

lexanopadol

trans-6'-fluoro-*N*-méthyl-4-phényl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amine

lexanopadol

trans-6'-fluoro-*N*-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'*H*-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-*b*]indol]-4-aminaC₂₃H₂₅FN₂O**liafensinum**

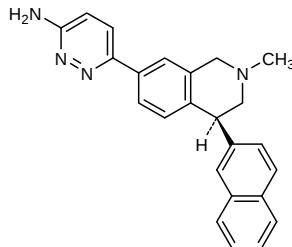
liafensine

6-[(4*S*)-2-methyl-4-(naphthalen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]pyridazin-3-amine

liafensine

6-[(4*S*)-2-méthyl-4-(naphthalén-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-7-yl]pyridazin-3-amine

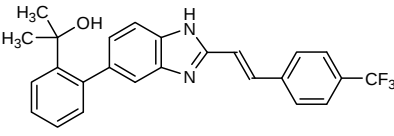
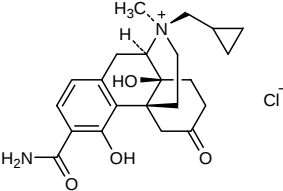
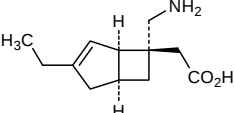
liafensina

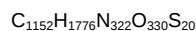
6-[(4*S*)-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]piridazin-3-aminaC₂₄H₂₂N₄**margetuximabum #**

margetuximab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (epidermal growth factor receptor 2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, EGFR2)], chimeric monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV14-3*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - *Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 K120>R (217) (121-218), hinge (219-233), CH2 L1.2>V (238), F7>L (246), R83>P (295), Y85.2>L (303) (234-343), CH3 P83>L (399) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-17*01 - IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') - *Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide

margétuximab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> ERBB2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique, HER-2, p185c-erbB2, NEU, EGFR2)], anticorps monoclonal chimérique; chaîne lourde gamma1 (1-450) [<i>Mus musculus</i> VH (IGHV14-3*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 K120>R (217) (121-218), charnière (219-233), CH2 L1.2>V (238), F7>L (246), R83>P (295), Y85.2>L (303) (234-343), CH3 P83>L (399) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Mus musculus</i> V-KAPPA (IGKV6-17*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure
margetuximab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[ERBB2 de <i>Homo sapiens</i> (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, HER-2, p185c-erbB2, NEU, EGFR2)], anticuerpo monoclonal quimérico; cadena pesada gamma1 (1-450) [<i>Mus musculus</i> VH (IGHV14-3*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 K120>R (217) (121-218), bisagra (219-233), CH2 L1.2>V (238), F7>L (246), R83>P (295), Y85.2>L (303) (234-343), CH3 P83>L (399) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Mus musculus</i> V-KAPPA (IGKV6-17*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -<i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLQQSGPE LVKPGASLKL SCTASGFNIK DTYIHWVKQR PEQGLEWIGR 50 IYPTNGYTRY DPKFQDKATI TADTSSNTAY LQVSRLTSED TAVYYCSRWG 100 GDGFYAMDYW GQGASVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150 DYFPEPVTYS WNSGALTSGV HTPFAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200 YICNVNHHKPS NTKVDKRVFP KSCDKTHTCP PCPAPELVGG PSVFLLPPKP 250 KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPPEEQYN 300 STLRVVSFLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPLV 400 LDSDSGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKASQDVN TAVAWYQKQP GHSPKLLIYS 50 ASFRYTGVPD RFTGSRSGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYTTPTTFGG 100 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQKWK 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEC 214 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428 22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428" Intra-L (C23-C104) 23'-88" 134'-194" 23'"-88'" 134'"-194'" Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-214' 223"-214" Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232" N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84 4: 300, 300"
mavatrepum	
mavatrep	2-[2-(2-((1 <i>E</i>)-2-(trifluoromethyl)phenyl)ethenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-yl)phenyl]propan-2-ol
mavatrep	2-[2-(2-((1 <i>E</i>)-2-(trifluorométhyl)phényl)éthényl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-yl)phényl]propan-2-ol
mavatrep	2-[2-(2-((1 <i>E</i>)-2-(trifluorometil)feni]etenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-il)feni]propan-2-ol

	$C_{25}H_{21}F_3N_2O$	
		
methysamidorphani chloridum		(17 <i>R</i>)-3-carbamoyl-17-(cyclopropylmethyl)-4,14-dihydroxy-17-methyl-6-oxomorphinan-17-ium chloride
methysamidorphane chloride		
chlorure de méthylsamidorphan		chlorure de (17 <i>R</i>)-3-carbamoyl-17-(cyclopropylméthyl)-4,14-dihydroxy-17-méthyl-6-oxomorphinan-17-ium
cloruro de metilsamidorfano		cloruro de (17 <i>R</i>)-3-carbamoyl-17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-17-metil-6-oxomorfinano
	$C_{22}H_{29}ClN_2O_4$	
		
mirogabalinum		[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(aminomethyl)-3-ethyl bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid
mirogabalin		
mirogabaline		acide [(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(aminométhyl)-3-éthyl bicyclo[3.2.0]hept-3-én-6-yl]acétique
mirogabalina		ácido 2-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético
	$C_{12}H_{19}NO_2$	
		
neboterminum #		recombinant DNA derived L-methionyl-human bone morphogenetic protein 2 (BMP-2 or BMP-2A), produced in <i>Escherichia coli</i> (nonglycosylated)
nebotermin		
nébotermine		L-méthionylprotéine 2 morphogénétique de l'os humaine (BMP-2 ou BMP-2A), produite par <i>Escherichia coli</i> (non glycosylée) à partir d'ADN recombinant
nebotermina		L-metionil-proteína 2 morfogenética humana de hueso (BMP-2 o BMP-2A), producida por <i>Escherichia coli</i> (no glicosilada) a partir de ADN recombinante



Monomer / Monomère / Monómero

QAKHKQRKRL KSSCKRHPLY VDFSVDGWND WIVAPPGYHA FYCHGECFPF 50
 LADHLNSTNH AIVQTLVNSV NSKIPKACCV PTELSAISML YLDENEKVV 100
 KNYQDMVVEG CGCR 114

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 14-79 14'-79' 43-111 43'-111' 47-113 47'-113' 78-78'

nobiprostolanum

nobiprostolan

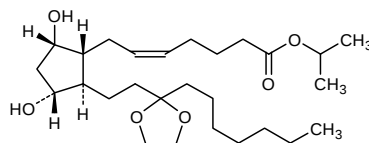
propan-2-yl (5*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-[2-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]hept-5-enoate

nobiprostolan

(5*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-[2-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]hept-5-énoate de propan-2-yle

nobiprostolán

(5*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-[2-(2-heptil-1,3-dioxolan-2-il)etil]-3,5-dihidroxiciclopentil]hept-5-enoato de propan-2-ilo

**ombitasvirum**

ombitasvir

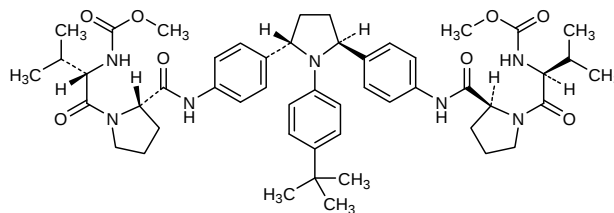
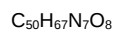
dimethyl *N,N'*-{[(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylphenyl)pyrrolidine-2,5-diyl]-bis-[[[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl]][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]]}biscarbamate

ombitasvir

N,N'-{[(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylphényl)pyrrolidine-2,5-diyl]-bis-[[[(4,1-phénylèneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl]][(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutane-1,2-diyl]]}biscarbamate de diméthyle

ombitasvir

N,N'-{[(2*S*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolideno-2,5-dii]-bis-[[[(4,1-fenilenoazanodiil)carbonil][(2*S*)-pirrolidina-2,1-diil]][(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-dii]]}biscarbamato de dimetilo



ontuxizumabum #

ontuxizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD248 (endosialin, tumor endothelial marker 1, TEM1), humanized/chimeric monoclonal ant body;

gamma1 heavy chain (1-454) [chimeric VH (*Homo sapiens*IGHV4-59*04 (68.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (125-222), hinge (223-237), CH2 (238-347), CH3 S85.3>F (410) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (83.20%) -IGKJ1*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dimer (233-233":236-236")-bisdisulfide

ontuxizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD248 (endosialine, marqueur endothélial tumoral 1, TEM1)], anticorps monoclonal humanisé/chimérique;
chaîne lourde gamma1 (1-454) [VH chimérique (*Homo sapiens* IGHV4-59*04 (68.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (125-222), charnière (223-237), CH2 (238-347), CH3 S85.3>F (410) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (83.20%) -IGKJ1*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dimère (233-233":236-236")-bisdisulfure

ontuxizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CD248 de *Homo sapiens* (endosialina, marcador endotelial tumoral 1, TEM1)], anticuerpo monoclonal humanizado/quimérico;
cadena pesada gamma1 (1-454) [VH quimérico (*Homo sapiens* IGHV4-59*04 (68.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (125-222), bisagra (223-237), CH2 (238-347), CH3 S85.3>F (410) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (83.20%) -IGKJ1*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dímero (233-233":236-236")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLQESGPG LVRPSQTLST TCTASGYTFT DYVIHWVKQP PGRGLEWIGY 50
INPYDDDTTY NQKFKGRVTM LVDTSSTAY LRLSSVTAED TAVYYCARRG 100
NSYDGYFDYS MDYWGSGTPV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL 200
GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF 250
PPPKDITLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNATKPRE 300
EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP 350
REPQVYTLPP SRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT 400
TPPVLDSGDF FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL 450
SPGK 454

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQNVG TAVAWLQQTG GKAPKLLIYS 50
ASNRYTGVPS RFSGSGSGTD YTFITSSLQP EDIATYYCQQ YTNYPMTYFG 100
QGTRVQIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVAACEVTHQ 200
GLSPVTKSF NRGEC 215

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 151-207 268-328 374-432
22"-96" 151"-207" 268"-328" 374"-432"

Intra-L (C23-C104) 23'-88' 135'-195'
23'''-88''' 135'''-195'''

Inter-H-L (h 5-CL 126) 227-215' 227"-215'"

Inter-H-H (h 11, h 14) 233-233" 236-236"

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

H CH2 N84 4:

304, 304"

oreptacogum alfa (activatum) #

oreptacog alfa (activated)

recombinant DNA derived human blood coagulation factor VIIa (two protein chains) analogue, produced in CHO cells (glycoform alfa): [10-L-glutamine(P>Q),32-L-glutamic acid(K>E),34-L-glutamic acid(A>E),36-L-glutamic acid(R>E),106-L-asparagine(T>N),253-L-asparagine(V>N)]activated human coagulation factor VII (proconvertine, SPCA)

oreptacog alfa (activé)

analogue du facteur de coagulation sanguine VIIa (deux chaînes protéiques) humain, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) à partir d'ADN recombinant (glycoforme alfa) : [10-L-glutamine(P>Q),32-L-acide glutamique(K>E),34-L-acide glutamique(A>E),36-L-acide glutamique(R>E),106-L-asparagine(T>N),253-L-asparagine(V>N)]facteur de coagulation VII humain activé (proconvertine, SPCA)

oreptacog alfa (activado)

análogo del factor VIIa de coagulación (dos cadenas proteicas) humano, producido por células ováricas de hamster chino (CHO) a partir de ADN recombinante (glicoforma alfa) : [10-L-glutamina(P>Q),32-L-ácido glutámico(K>E),34-L-ácido glutámico (A>E),36-L-ácido glutámico(R>E),106-L-asparagina(T>N),253-L-asparagina(V>N)]factor de coagulación VII humano activado (proconvertina, SPCA)

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

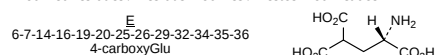
ANAFLEELRQ GSLERECKEE QCSFEEAREI FEDEEETKLF WISYSDGDQC 50
ASSPCQNGGS CKDQLQSYTC FCLPAFEGRN CETHKDDQLI CVNENGGEQ 100
YCSDHNGTKR SCRCHEGYSL LADGVSCPT VEYPCGKIPI LEKRNASKPQ 150
GR 152

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

IVGGKVCP KGECPWQVLL LVNGAQLCGG TLINTIWWVS AAHCFDKIKN 200
WRNLIAVLGE HDLSEHDGDE QSRRAQVVI PSTYVPGTN HDIALRLHQ 250
PVNLTDHVVP LCLPERTFSE RTLAFVRFSL VSGWGQLDR GATALEMLV 300
NVPRLMTQDC LQQRKVGDS PNITEYMFCA GYSDGSKDSC KGDSGGPHAT 350
HYRGTWYLTG IVSWGQGCAT VGHFGVYTRV SQYIEWLQKL MRSEPRPGLV 400
LRAPPF 406

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
17-22 50-61 55-70 72-81 91-102 98-112
114-127 135-262 159-164 178-194 310-329 340-368

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



Glycosylation sites (S or N) / Sites de glycosylation (S ou N) / Posiciones de glicosilación (S o N)
Ser-52 Ser-60 Asn-106 Asn-145 Asn-253 Asn-322

paclitaxelum trevatidum

paclitaxel trevatide

short modified fragment of human amyloid beta A4 protein covalently linked to three molecules of paclitaxel through succinyl linkers:

$N^{2,1}, N^{6,10}, N^{6,15}$ -tris{4-[(1S,2R)-1-benzamido-3-[[[(2S,5R,7S,10R,13S)-10,12-bis(acetyloxy)-2-benzoyl-1,7-dihydroxy-9-oxo-5,20-epoxytax-11-en-13-yl]oxy]-3-oxo-1-phenylpropan-2-yl]oxy]-4-oxobutanoyl} ([318-L-threonine(P>I¹),324-L-serine(C>S¹),325-L-arginine(G>R⁸),327-L-lysine(N>K¹⁰),332-L-lysine(N>K¹⁵)] human amyloid beta A4 protein precursor-(318-336)-peptide)

paclitaxel trévatide

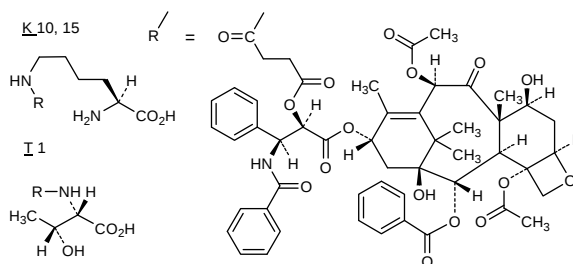
fragment court et modifié de la protéine bêta A4 amyloïde humaine lié de façon covalente à trois molécules de paclitaxel par autant de succinyles : $N^{2,1}, N^{6,10}, N^{6,15}$ -tris{4-[(1S,2R)-1-benzamido-3-[[[(2S,5R,7S,10R,13S)-10,12-bis(acétyloxy)-2-benzoyl-1,7-dihydroxy-9-oxo-5,20-époxytax-11-en-13-yl]oxy]-3-oxo-1-phénylpropan-2-yl]oxy]-4-oxobutanoyl} ([318-L-thréonine(P>I¹),324-L-sérine(C>S¹),325-L-arginine(G>R⁸),327-L-lysine(N>K¹⁰),332-L-lysine(N>K¹⁵)] précurseur de la protéine amyloïde bêta A4 humaine-(318-336)-peptide)

paclitaxel trevatida

fragmento corto y modificado de la proteína beta A4 amiloide humana unido covalentemente a tres moléculas de paclitaxel mediante succinilos :
 $N^{2,1}, N^{6,10}, N^{6,15}$ -tris(4-[(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-[[[(2*S*,5*R*,7*S*,10*R*,13*S*)-10,12-bis(acetilo)-2-benzoil-1,7-dihidroxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-en-13-*i*]oxi]-3-oxo-1-fenilpropan-2-il)oxi]-4-oxobutanoil] ([318-L-treonina(P>I¹),324-L-serina(C>S⁷),325-L-arginina(G>R⁸),327-L-lisina(N>K¹⁰),332-L-lisina(N>K¹⁵)] precursor de la proteína amiloide beta A4 humana-(318-336)-péptido
 $C_{257}H_{308}N_{32}O_{79}$

Peptide / Peptide / Péptide
 TFFYGGSRGK RNNFKTEEY 19

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



palbociclibum
 palbociclib

6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

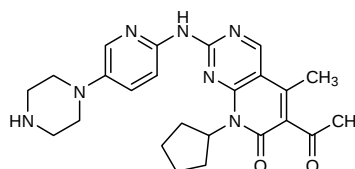
palbociclib

6-acétyl-8-cyclopentyl-5-méthyl-2-[[5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

palbociclib

6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[[5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona

$C_{24}H_{29}N_7O_2$



panulisibum
 panulisib

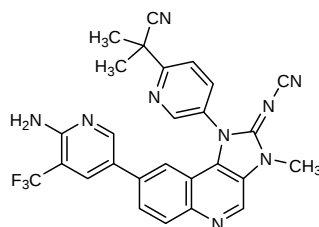
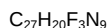
2-(5-((2*EZ*)-8-[6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(cyanoimino)-3-methyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-yl)pyridin-2-yl)-2-methylpropanenitrile

panulisib

2-(5-((2*EZ*)-8-[6-amino-5-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-2-(cyanoimino)-3-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoléin-1-yl)pyridin-2-yl)-2-méthylpropanenitrile

panulisib

2-(5-((2*EZ*)-8-[6-amino-5-(trifluorometil)pyridin-3-il]-2-(cianoimino)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo



patisiranum
patisiran

small interfering RNA (siRNA);

RNA duplex of guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine with thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenosine

patisiran

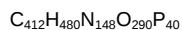
petit ARN interférant (siRNA);

duplex ARN du brin guanylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine avec le brin anti-sens thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénosine

patisirán

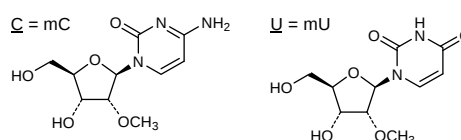
ARN interferente pequeño (siRNA);

ARN dúplex de la cadena guanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidina con la cadena antisentido timidilil-(5'→3')-timidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenosina



(3'-5')G-U-A-A-C-C-A-A-G-A-G-U-A-U-U-C-C-A-U-dT-dT
(5'-3')dT-dT-C-A-U-U-G-G-U-U-C-U-C-A-U-A-A-G-G-U-A

Modified nucleosides (C and U) / Nucléosides modifiés (C et U) / Nucleósidos modificados (C y U)



pegbovigrastim #
pegbovigrastim

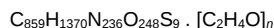
recombinant DNA derived bovine granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) analogue, produced in *Escherichia coli* (nonglycosylated), covalently bonded to methoxy polyethylene glycol:
L-methionyl-[133-{4-(1-[[2-({[ω-methoxypoly(oxyethylene)]carbonyl}amino)ethoxy]imino)ethyl]-L-phenylalanine(T>E))}]bovine granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

pegbovigrastim

analogue du facteur de stimulation de colonies de granulocytes bovin, produit par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant (non glycosylé), auquel est liée de façon covalente une chaîne méthoxypolyéthylèneglycol :
L-méthionyl-[133-{4-(1-[[2-({[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]carbonyl}amino)éthoxy]imino)éthyl]-L-phénylalanine(T>E))}]facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) bovin

pegbovigrastim

análogo del factor bovino estimulante de colonias de granulocitos, producido por *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante (no glicosilado), al cual se une covalentemente una cadena metoxipoliétilenglicol :
L-metionil-[133-{4-(1-[[2-({[ω-metoxipoli(oxiétileno)]carbonyl}amino)etoxi]imino)etil]-L-fenilalanina(T>E))}]factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) bovino

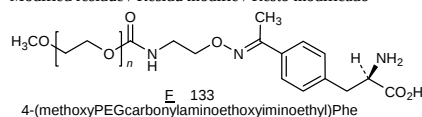


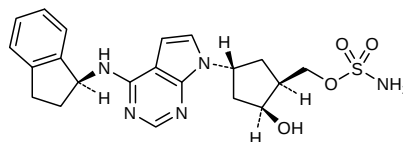
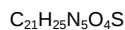
Sequence / Séquence / Secuencia

TPLGPARSLP	QSFLKCLEQ	VRKIQADGAE	LQERLCAAHK	LCHPEELMLL	50
RHSLGIPQAP	LSSCSSQSLQ	LTSCNLQLHG	GLFLYQGLLQ	ALAGISPELA	100
PTLDTLQLDV	TDFATNIWLQ	MEDLGAAPAV	QPEQGAMPTF	TSAFQRRAGG	150
VLVASQLHRF	LELAYRGLRY	LAEP			174

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
36-42 64-74

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado



**ralimetinibum**

ralimetinib

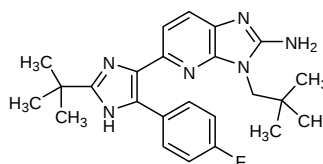
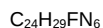
5-[2-*tert*-butyl-5-(4-fluorophenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-
3-(2,2-diméthylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine

ralimétinib

5-[2-*tert*-butyl-5-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-4-yl]-
3-(2,2-diméthylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine

ralimetinib

5-[2-*terc*-butil-5-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetilpropil)-
3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina

**remeglurantum**

remeglurant

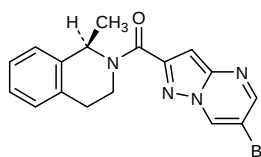
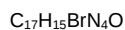
(6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl)[(1*R*)-1-methyl-
3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]methanone

réméglurant

(6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl)[(1*R*)-1-méthyl-
3,4-dihydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl]méthanone

remeglurant

(6-bromopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)[(1*R*)-1-metil-
3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-i]metanona

**ricolinostat**

ricolinostat

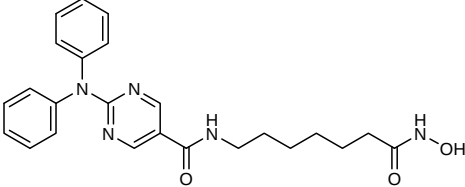
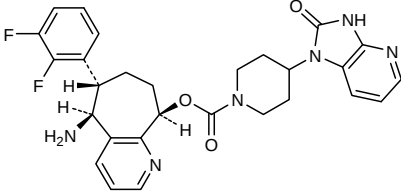
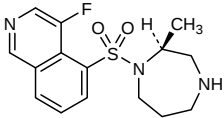
2-(diphénylamino)-*N*-[7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl]pyrimidine-
5-carboxamide

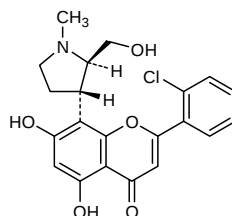
ricolinostat

2-(diphénylamino)-*N*-[7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl]pyrimidine-
5-carboxamide

ricolinostat

2-(difenilamino)-*N*-[7-(hidroxiamino)-7-oxohepti]pirimidina-
5-carboxamida

	$C_{24}H_{27}N_5O_3$	
rimegepantum		
rimegepant		(5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -cyclohepta[<i>b</i>]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate
rimégépant		4-(2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de (5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-5-amino-6-(2,3-difluorophényl)-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -cyclohepta[<i>b</i>]pyridin-9-yle
rimegepant		4-(2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tétrahidro-5 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]piridin-9-ilo
	$C_{28}H_{28}F_2N_6O_3$	
ripasudilum		
ripasudil		4-fluoro-5-[[[(2 <i>S</i>)-2-méthyl-1,4-diazépan-1-y]sulfonyl]isoquinoline
ripasudil		4-fluoro-5-[[[(2 <i>S</i>)-2-méthyl-1,4-diazépan-1-y]sulfonyl]isoquinoléine
ripasudil		4-fluoro-5-[[[(2 <i>S</i>)-2-metil-1,4-diazepan-1-il]sulfonil]isoquinolina
	$C_{15}H_{18}FN_3O_2S$	
riviciclibum		
rivicicl b		2-(2-chlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-(hydroxyméthyl)-1-méthylpyrrolidin-3-yl]-4 <i>H</i> -1-benzopyran-4-one
rivicicl b		2-(2-chlorophényl)-5,7-dihydroxy-8-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-(hydroxyméthyl)-1-méthylpyrrolidin-3-yl]-4 <i>H</i> -1-benzopyran-4-one
rivicicl b		2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-3-i]-4 <i>H</i> -1-benzopiran-4-ona

$C_{21}H_{20}ClNO_5$ 

rivipanselum
rivipansel

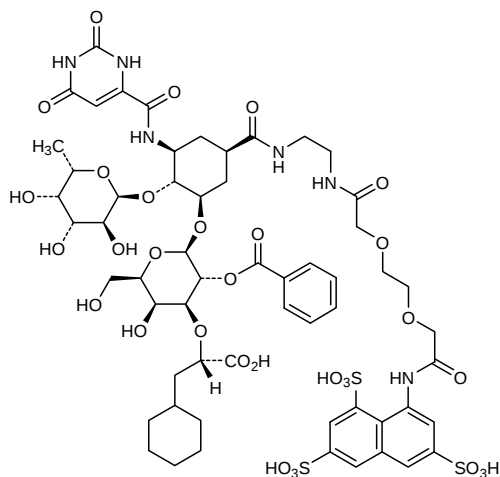
(2*S*)-3-cyclohexyl-2-([(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-[(6-déoxy- α -L-galactopyranosyl)oxy]-3-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyrimidin-4-carboxamido)-5-{13-[(3,6,8-trisulfonatonaphthalène-1-yl)amino]-6,13-dioxo-2,5-diaza-8,11-dioxatridecanoyl}cyclohexyl]{2-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosid-3-*O*-yl})propanoic acid

rivipansel

acide (2*S*)-3-cyclohexyl-2-([(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-[(6-déoxy- α -L-galactopyranosyl)oxy]-3-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyrimidin-4-carboxamido)-5-{13-[(3,6,8-trisulfonatonaphthalène-1-yl)amino]-6,13-dioxo-2,5-diaza-8,11-dioxatridecanoyl}cyclohexyl]{2-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosid-3-*O*-yl})propanoïque

rivipansel

ácido (2*S*)-3-ciclohexil-2-([(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-[(6-desoxi- α -L-galactopiranosil)ox]-3-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxamido)-5-{13-[(3,6,8-trisulfonatonafthalen-1-il)amino]-6,13-dioxo-2,5-diaza-8,11-dioxatridecanoil}ciclohexil]{2-*O*-benzoil- β -D-galactopiranosid-3-*O*-il})propanoico

 $C_{58}H_{74}N_6O_{31}S_3$ 

roniciclibum

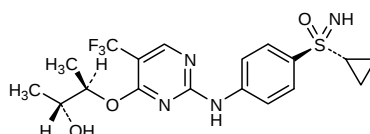
ronicicl b

cyclopropyl(4-{{[4-{{[(2*R*,3*R*)-3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl]imino-λ⁵-sulfanone

ronicicl b

cyclopropyl(4-{{[4-{{[(2*R*,3*R*)-3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl]amino}phényl]imino-λ⁵-sulfanone

ronicicl b

ciclopropil(4-{{[4-{{[(2*R*,3*R*)-3-hidroxiutan-2-i]oxi}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil]imino-λ⁵-sulfanonaC₁₈H₂₁F₃N₄O₃S**ropeginterferonum alfa-2b #**

ropeginterferon alfa-2b

recombinant DNA derived human interferon alfa-2b with an added pegylated proline at its *N*-terminal, produced in *Escherichia coli* (nonglycosylated):{1-[(3*RS*)-3,7-bis{[(ω-methoxypoly(oxyethylene)carbonyl]amino}heptyl]-L-prolyl}human interferon alfa-2B

ropéginterféron alfa-2b

interféron alfa-2b humain auquel une proline pégylée a été rajoutée du côté *N*-terminal, produit par *Escherichia coli* (non glycosylé) à partir d'ADN recombinant :{1-[(3*RS*)-3,7-bis{[(ω-méthoxypoly(oxyéthylène)carbonyl]amino}heptyl]-L-prolyl}interféron alfa-2B humain

ropeginterferon alfa-2b

interferón alfa-2b humano con una prolina pegilada unida al extremo *N*-terminal, producido por *Escherichia coli* (no glicosilado) a partir de ADN recombinante :{1-[(3*RS*)-3,7-bis{[(ω-metoxipoli(oxietilen)carbóni]amino}hepti]-L-proli]interferón alfa-2B humanoC₈₇₆H₁₃₇₆N₂₃₂O₂₆₀S₉[C₂H₄O]_{2n}

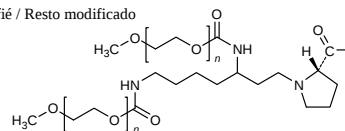
Sequence / Séquence / Secuencia

CDLPQTHSLG	SRRTLMLLAQ	MRRISLFSLC	KDRHDFGFPQ	EEFGNQFQK ^P ₅₀
ETIPVLHEMI	QQIFNLFSTK	DSSAAWDETL	LDKFYTELYQ	QLNDLEACVI ¹⁰⁰
QGVGVETPL	MKEDSILAVR	KYFQRITLYL	KEKKYSPCAW	EVVRAEIMRS ¹⁵⁰
FSLSTNLQES	LRSKE			¹⁶⁵

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
1-98 29-138

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado

^P
1-[(mPEG)2link]Prolyl



sacubitrilum

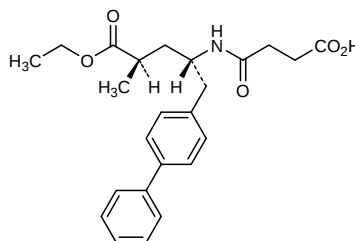
sacubitril

4-[[[(2*S*,4*R*)-1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-yl]amino]-4-oxobutanoic acid

sacubitril

acide 4-[[[(2*S*,4*R*)-1-([1,1'-biphényl]-4-yl)-5-éthoxy-4-méthyl-5-oxopentan-2-yl]amino]-4-oxobutanoïque

sacubitrilo

ácido 4-[[[(2*S*,4*R*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-5-etoxi-4-metil-5-oxopentan-2-il]amino]-4-oxobutanoicoC₂₄H₂₉NO₅**sarecyclinum**

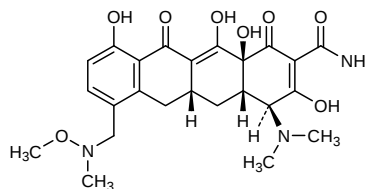
sarecycline

(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-7-[[methoxy(methyl)amino]methyl]-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetracene-2-carboxamide

sarécycline

(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4-(diméthylamino)-3,10,12,12*a*-tétrahydroxy-7-[[méthoxy(méthyl)amino]méthyl]-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotétracène-2-carboxamide

sareciclina

(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4-(dimetilamino)-3,10,12,12*a*-tetrahidroxi-7-[[metoxi(metil)amino]metil]-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidrotetraceno-2-carboxamidaC₂₄H₂₉N₃O₈**sarsageninum**

sarsagenin

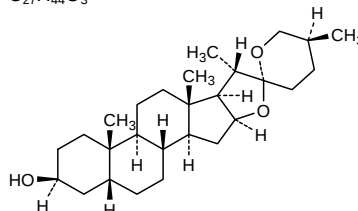
(25*S*)-5β-spirostan-3β-ol

sarsagénine

(25*S*)-5β-spirostan-3β-ol

sarsagenina

(25*S*)-5β-espirostan-3β-ol

$C_{27}H_{44}O_3$ **sisapronilum**

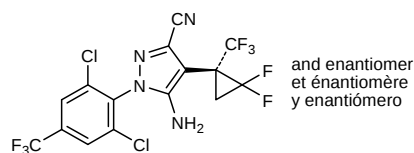
sisapronil

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(1*R*S)-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

sisapronil

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)phényl]-4-[(1*R*S)-2,2-difluoro-1-(trifluorométhyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

sisapronilo

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluorometil)feni]-4-[(1*R*S)-2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4$ **smilageninum**

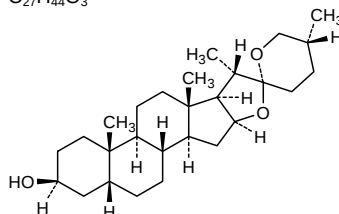
smilagenin

(25*R*)-5β-spirostan-3β-ol

smilagénine

(25*R*)-5β-spirostan-3β-ol

esmilagenina

(25*R*)-5β-espirostan-3β-ol $C_{27}H_{44}O_3$ **tanurmotidum**

tanurmotide

human lymphocyte antigen 6K-(101-111)-peptide

tanurmotide

antigène 6K lymphocytaire humain-(101-111)-peptide

tanurmotida

antígeno 6K linfocitario humano-(101-111)-péptido

 $C_{51}H_{80}N_{14}O_{15}S$ Sequence / Séquence / Secuencia
RYCNLEGPPPI 10

tarextumabum #

tarextumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* NOTCH2 and NOTCH3], *Homo sapiens* monoclonal ant body;
gamma2 heavy chain (1-441) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-66*01 (93.90%) - (IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (110)) [8.8.8] (1-115) - IGHG2*01 (CH1 (116-213), hinge (214-225), CH2 (226-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (116-441)], (129-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*02 (94.40%) - (IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') - (IGKC*01 (109'-215'))]; dimer (217-217":218-218":221-221":224-224")-tetrakisdisulfide

tarextumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* NOTCH2 et NOTCH3], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma2 (1-441) [*Homo sapiens* (IGHV3-66*01 (93.90%) - (IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (110)) [8.8.8] (1-115) - IGHG2*01 (CH1 (116-213), charnière (214-225), CH2 (226-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (116-441)], (129-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*02 (94.40%) - (IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') - (IGKC*01 (109'-215'))]; dimère (217-217":218-218":221-221":224-224")-tétrakisdisulfure

tarextumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[NOTCH2 y NOTCH3 de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma2 (1-441) [*Homo sapiens* (IGHV3-66*01 (93.90%) - (IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (110)) [8.8.8] (1-115) - IGHG2*01 (CH1 (116-213), bisagra (214-225), CH2 (226-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (116-441)], (129-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*02 (94.40%) - (IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') - (IGKC*01 (109'-215'))]; dímero (217-217":218-218":221-221":224-224")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSGMSWVRQA PGKGLEWVSV 50
IASGSGNTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSI 100
FYTTWGQGTI VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTYSWNSGA LTVSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSN FGTQTYTCNV 200
DHKPSNTKVD KTVKRCQVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250
PEVTCVVVDV SHEDPEVFQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVSVL 300
TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE 350
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAEVWESNGQ PENNYKTTTP MLDSGGSFFL 400
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K 441
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVR SNYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50
GASSRATGVP ARFSGSGSGT DFTLTISSE PEDFAVYYCQ QYSNFPITFG 100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPBREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSL TLISKADYEKH KVVACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC 215
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 255-315 361-419
22"-96" 142"-198" 255"-315" 361"-419"

Intra-L (C23-C104) 23'-89' 135"-195"
23'"-89'" 135'"-195'"

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 129-215' 129"-215"

Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 217-217" 218-218" 221-221" 224-224"

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

H CH2 N84 4:
291, 291"

taselisibum

taselis b

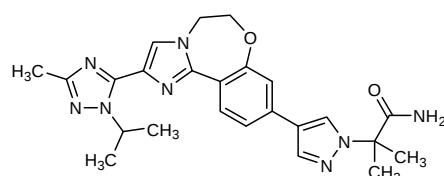
2-methyl-2-(4-{2-[3-methyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-*d*][1,4]benzoxazepin-9-yl}-1*H*-pyrazol-1-yl)propanamide

tasélis b

2-méthyl-2-(4-{2-[3-méthyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-*d*][1,4]benzoxazépin-9-yl}-1*H*-pyrazol-1-yl)propanamide

taselis b

2-metil-2-(4-{2-[3-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-y]-5,6-dihidroimidazo[1,2-*d*][1,4]benzoxazepin-9-il}-1*H*-pirazol-1-il)propanamida

C₂₄H₂₈N₈O₂**technetii (^{99m}Tc) trofolastati chloridum**
technetium (^{99m}Tc) trofolastat chloride

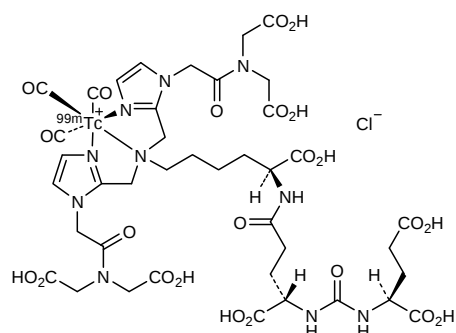
(OC-6-33)-tricarbonyl{(2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-carboxy-4-[[[(1*S*)-1-carboxy-5-(bis[[1-(2-[[bis(carboxymethyl)]amino]-2-oxoethyl)-1*H*-imidazol-2-yl-κ*N*³]methyl]amino-κ*N*)pentyl]amino]-4-oxobutyl]carbamoyl]amino]pentanedioic acid]}(^{99m}Tc)technetium chloride

chlorure de technétium (^{99m}Tc) trofolastat

chlorure de (^{99m}Tc)technétium acide (OC-6-33)-tricarbonyl{(2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-carboxy-4-[[[(1*S*)-1-carboxy-5-(bis[[1-(2-[[bis(carboxyméthyl)]amino]-2-oxoéthyl)-1*H*-imidazol-2-yl-κ*N*³]méthyl]amino-κ*N*)pentyl]amino]-4-oxobutyl]carbamoïl]amino]pentanedioïque}

cloruro de tecnecio (^{99m}Tc) trofolastat

cloruro de ácido (OC-6-33)-tricarbonil{(2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-carboxi-4-[[[(1*S*)-1-carboxi-5-(bis[[1-(2-[[bis(carboximetil)]amino]-2-oxoetil)-1*H*-imidazol-2-il-κ*N*³]metil]amino-κ*N*)pentil]amino]-4-oxobuti]carbamoil]amino]pentanedioico]}(^{99m}Tc)tecnecio

C₄₀H₅₀ClN₁₀O₂₃Tc

topsalysinum #

topsalysin

recombinant DNA derived proaerolysin, pore-forming protein, from *Aeromonas hydrophila*, with the furin site substituted with a prostate specific antigen (PSA), 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

topsalysine

proaérollysine, protéine formant des pores, d'*Aeromonas hydrophila* dont le site furine est substitué par un antigène prostatique spécifique, protéine de fusion avec 6 histidines, produit par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant (non glycosylé) :

[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)]proaérollysine d'*Aeromonas hydrophila* protéine de fusion avec l'hexa-L-histidine

topsalisina

proaerolisina, proteína formadora de poros, d'*Aeromonas hydrophila* cuyo sitio furina está substituido por un antígeno prostático específico, proteína de fusión con 6 histidinas, producida por *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante (no glicosilado) :

[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

Sequence / Séquence / Secuencia

```
AEPVYPDQLR LFSLGQGVCG DKYRPVNREE AQSVKSNIVG MMGQWQISGL 50
ANGWVIMGPG YNGEIKPGTA SNTWCYPTNP VTGEIPTLSA LDIPDGDDEV 100
VQWRLVHDSA NFIKPTSYLA HYLGYAWVGG NHSQYVGEDM DVTRDGDGWW 150
IRGNNDGGCD GYRCGDKTAI KVSNFAYNLD PDSFKHGDVT QSDRQLVKVT 200
VGWAVNDSOT PQSGYDVTLR YDTATNWSKT NTYGLSEKVT TKNKFKWPLV 250
GETELSIETA ANQSWASQNG GSTTTLSQS VRPTVPARSK IPVKTIELYKA 300
DISVPYEFKA DVSYDLTSLG FLRWGGNAWY THPDNRPNWN HTFVTGPKYD 350
KASSIRYQWD KRYIPGEVKW WDWNNWTIQN GLSTMQNNLA RVLRPVRAGI 400
TGDFSAESQF AGNIEIGAPV PLAADSHSSK LQSVDGAGQG LRLEIPLDAQ 450
ELSGLGFNNV SLSVTPAANQ HHHHHH 476
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
19-75 159-164

tosatoxumabum #

tosatoxumab

immunoglobulin G1-lambda2, anti-[*Staphylococcus aureus* alpha-toxin (alpha-hemolysin, alpha-HL, hly, hla)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (81.60%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>M (116)) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-216')-disulfide with lambda light chain (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.90%) -IGLJ1*01 [8.3.12] (1'-111') -IGLC1*01 (112'-217'))]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

tosatoxumab

immunoglobuline G1-lambda2, anti-[*Staphylococcus aureus* toxine alpha (hémolysine alpha, HL-alpha, hly, hla)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (81.60%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>M (116)) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.90%) -IGLJ1*01 [8.3.12] (1'-111') -IGLC1*01 (112'-217'))]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

tosatoxumab

inmunoglobulina G1-lambda2, anti-[toxina alfa de *Staphylococcus aureus* (hemolisina alfa, HL-alfa, hly, hla)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
 gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (81.60%) - (IGHD)-IGHJ1*01 L123>M (116)) [8.8.14] (1-121) -cadena pesada (224-216')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-217') [*Homo sapiens* (IGLV1-44*01 (93.90%) -IGLJ1*01) [8.3.12] (1'-111') - IGLC1*01 (112'-217'')]; dímero (230-230'':233-233'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQMVQSGAE VKKPGEPLKI SCKGSGYKFG THWIGWVRQR PGKGLEWNGI 50
 IHPADSETKY SPSFQGVSVF SADKSSNTAY LHWSTLRASD TAMYYCARRS 100
 GSSSWYALDF WQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALCLV 150
 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
 TYICNVNHKP SNTKVDKRVK PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPPP 400
 VLDSDDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSKS VMHEALHNNHY TQKSLSLSPG 450
 K 451

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 QSVLTQSPSA SGTPGQRVTI SCSGSSNIG SNTVNWYQOF PGAAPKLLIY 50
 TNNQRPSPGP DRFSGSGSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA TWDDSLNGLY 100
 VFGTGTQVTV LGQPKANPTV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT 150
 VAWKADGSPV KAGVETTKPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200
 THEGSTVEKT VAPTECS 217

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22'-96" 148'-204" 265'-325" 371'-429"
 22'-96" 148'-204" 265'-325" 371'-429"
 Intra-L (C23-C104) 22'-89" 139'-198"
 22'-89" 139'-198"
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 224'-216" 224'-216"
 Inter-H-H (h 11, h 14) 230'-230" 233'-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84 4:
 301, 301"

 tovetumabum #
 tovetumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha subunit, PDGFR2, CD140a)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma2 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-11*01 (98.00%) - (IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2*01 (CH1 (121-218), hinge (219-230), CH2 (231-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (121-446)], (134-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (89.50%) -IGKJ5*01 I126>M (107)) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215'')]; dimer (222-222'':223-223'':226-226'':229-229'')-tetrakisdisulfide

tovétumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDGFRA (sous-unité alpha du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes, PDGFR2, CD140a)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma2 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-11*01 (98.00%) - (IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2*01 (CH1 (121-218), charnière (219-230), CH2 (231-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (121-446)], (134-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (89.50%) -IGKJ5*01 I126>M (107)) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215'')]; dimère (222-222'':223-223'':226-226'':229-229'')-tétrakisdisulfure

tovetumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[PDGFRA de *Homo sapiens* (subunidad alfa del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, PDGFR2, CD140a)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;

cadena pesada gamma2 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-11*01 (98.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.13] (1-120) -IGHG2*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-230), CH2 (231-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (121-446)], (134-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (89.50%) -IGKJ5*01 I126>M (107)) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (222-222'':223-223'':226-226'':229-229'')-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVESGGG	LVKPGGSLRL	SCAASGFTFS	DYYMNWIRQA	PGKGLEWVS	50
ISSSGSIIYY	ADSVKGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAREG	100
RIAAAGMDVM	GQGTITVTSS	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSSVT	VPSSFNGTQT	200
YTCNVDPKPS	NTKVDKTVET	KCCVECPPCP	APPVAGPSVF	LFPPKPKDTL	250
MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTFR	300
VVSVLTIVVHQ	DWLVNGKEYKC	KVSNKGLPAP	IEKTIISKTKG	QPREPQVYTL	350
PPSREEMTKN	QVSLTCLVKG	FYPSTIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPMLDSD	400
GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMEHA	LHNHYTQKSL	SLSPGK	446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	LSASVGDRLV	ITCRPSQSFS	RYINWYQQKP	GKAPKLLIHA	50
ASSLVGGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDFATYYCQY	TYSNPPITFG	100
QGTRLEMKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCLLNMF	YPREAKVQWK	150
VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYLSSTSL	TLSKADYEKH	KVYACEVTHQ	200
GLSSPVTKSF	NRGEC				215

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

Intra-H (C23-C104)	22-96	147-203	260-320	366-424
	22"-96"	147"-203"	260"-320"	366"-424"

Intra-L (C23-C104)	23'-88'	135'-195'
	23'''-88'''	135'''-195'''

Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	134-215'	134"-215'"
---------------------------	----------	------------

Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11)	222-222"	223-223"	226-226"	229-229"
---------------------------------	----------	----------	----------	----------

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

H CH2 N84 4:
296, 296'

ubrogepantum

ubrogepant

(3'S)-N-[(3S,5S,6R)-6-methyl-2-oxo-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-3-yl]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carboxamide

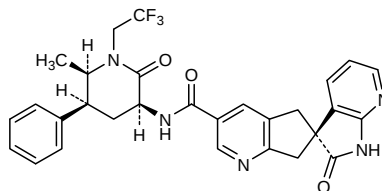
ubrogepant

(3'S)-N-[(3S,5S,6R)-6-méthyl-2-oxo-5-phényl-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)pipéridin-3-yl]-2'-oxo-1',2',5,7-tétrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carboxamide

ubrogepant

(3'S)-N-[(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxamida

C₂₉H₂₆F₃N₅O₃



valbenazinum

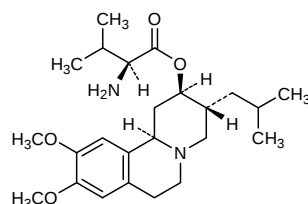
valbenazine

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9,10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl L-valinate

valbénazine

L-valinate de (2*R*,3*R*,11*bR*)-9,10-diméthoxy-3-(2-méthylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinoléin-2-yle

valbenazina

L-valinato de (2*R*,3*R*,11*bR*)-9,10-dimetoxi-3-(2-metilpropil)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolein-2-yloC₂₄H₃₈N₂O₄**vantictumabum #**

vantictumab

immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* frizzled family receptor (FZD), including FZD1, FZD2, FZD5, FZD7 and FZD8]], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-443) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (90.80%) - (IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (113)) [8.8.11] (1-118) - IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-441), CHS (442-443)) (119-443)], (132-212')-disulfide with lambda light chain (1'-213') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-25*02 (81.60%) - IGLJ2*01 [6.3.10] (1'-107') - IGLC2*01 (108'-213'))]; dimer (220-220'':221-221'':224-224'':227-227'')-tetrakisdisulfide

vantictumab

immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* récepteur de la famille frizzled (FZD), incluant FZD1, FZD2, FZD5, FZD7 et FZD8]], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-443) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (90.80%) - (IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (113)) [8.8.11] (1-118) - IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-441), CHS (442-443)) (119-443)], (132-212')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-213') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-25*02 (81.60%) - IGLJ2*01 [6.3.10] (1'-107') - IGLC2*01 (108'-213'))]; dimère (220-220'':221-221'':224-224'':227-227'')-tétrakisdisulfure

vantictumab

inmunoglobulina G2-lambda, anti-[receptor de la familia frizzled (FZD) de *Homo sapiens*, incluyendo FZD1, FZD2, FZD5, FZD7 et FZD8]], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma2 (1-443) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (90.80%) - (IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (113)) [8.8.11] (1-118) - IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-441), CHS (442-443)) (119-443)], (132-212')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-213') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-25*02 (81.60%) - IGLJ2*01 [6.3.10] (1'-107') - IGLC2*01 (108'-213'))]; dímero (220-220'':221-221'':224-224'':227-227'')-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYTLNWRQA PGKGLEWVSF 50
 ISGDSYTY ADVKGRFTI SSDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARNF 100
 IKYVFANWQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
 FPEPVTYSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQYTT 200
 CNVDHKPSNT KVDKTVKRC CVCPCPCAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
 SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNATKPRE EQFNSTFRVV 300
 SVLTVVHQDW LNGKEYCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP 350
 SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPMLDSDGS 400
 FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG 443

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGSF YVHWYQQKPG QAPVLIYDK 50
 SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLITSGTQAE DEADYYCQSY ANTLSLVFGG 100
 GTKLTVLGQP KAAPSVTLFP PSSEELQANK ATLVCLISDF YPGAVTVAWK 150
 ADSSPVKAGV ETTTPSKQSN NKYAASSYLS LTPEQWKSHR SYSCQVTHEG 200
 STVEKTVAPE ECS 213

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) 22"-87' 135"-194"
 22"-87'" 135'"-194'"
 Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-212' 132"-212"
 Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 220-220" 221-221" 224-224" 227-227"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84 4:
 294, 294"

vatiquinonum
 vatiquinone

2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-hydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-6,10,14-trien-1-yl]-3,5,6-trimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione

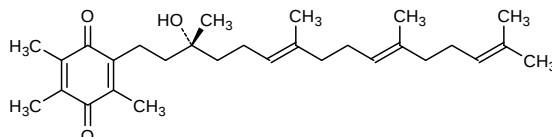
vatiquinone

2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-hydroxy-3,7,11,15-tétraméthylhexadéca-6,10,14-trién-1-yl]-3,5,6-triméthylcyclohexa-2,5-diène-1,4-dione

vatiquinona

2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trien-1-i]-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona

C₂₉H₄₄O₃



vedroprevirum
 vedroprevir

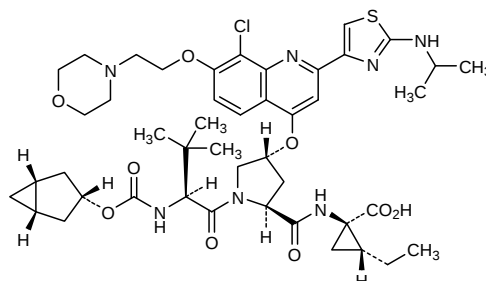
1-[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy]carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]-2-[2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl]quinolin-4-yl)oxy]pyrrolidin-2-yl]carbonylamino]-2-ethylcyclopropane-1-carboxylic acid

védroprévir

acide 1-[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy]carbonyl]amino]-3,3-diméthylbutanoïl]-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]-2-[2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl]quinoléin-4-yl)oxy]pyrrolidin-2-yl]carbonylamino]-2-éthylcyclopropane-1-carboxylique

vedroprevir

ácido 1-[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-i]oxi]carbonil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-[(8-cloro-7-[2-(morfolin-4-il)etox]-2-[2-[(propan-2-il)amino]-1,3-tiazol-4-il]quinolin-4-il)oxi]pirrolidin-2-i]carbonilamino]-2-etilciclopropano-1-carboxílico

C₄₅H₆₀ClN₇O₉S**vericiguatum**

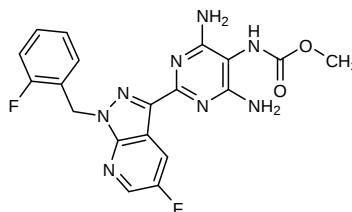
vericiguat

methyl [4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl]carbamate

vériciguat

[4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl]carbamate de méthyle

vericiguat

N-[4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorofenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-*i*]pirimidin-5-il]carbamat de metiloC₁₉H₁₆F₂N₈O₂**vilaprisanum**

vilaprisan

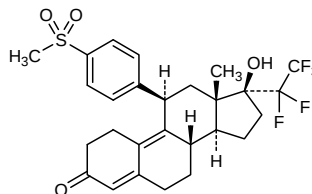
20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-11β-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-one

vilaprisan

20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-11β-[4-(méthanesulfonyl)phényl]-19-nor-17α-prégna-4,9-dién-3-one

vilaprisán

20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-11β-[4-(metanosulfonyl)fenil]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona

C₂₇H₂₉F₅O₄S

voruciclibum

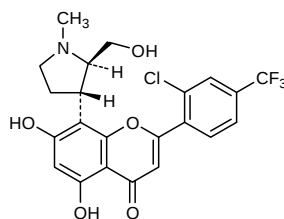
voruciclib

2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one

voruciclib

2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one

voruciclib

2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-3-il]-4*H*-1-benzopiran-4-onaC₂₂H₁₉ClF₃NO₅# 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**

**Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 1
(Chron. Wld Hlth Org., Vol. 9, No 6, 1955)**

p. 190	<i>delete</i> methacholinii chloridum methacholinium chloride	<i>insert</i> methacholini chloridum methacholine chloride
--------	--	---

**Dénominations communes internationales recommandées (DCI rec.): Liste 1
(Chron. Org. mond. Santé, Vol. 9, No 6, 1955)**

p. 206	<i>supprimer</i> methacholinii chloridum chlorure de méthacholinium	<i>insérer</i> methacholini chloridum chlorure de méthacholine
--------	--	---

**Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 1
(Crón. Org. mund. Salud, Vol. 9, No 6, 1955)**

p. 209	<i>suprimáse</i> methacholinii chloridum cloruro de metacolinio	<i>insertese</i> methacholini chloridum cloruro de metacolina
--------	--	--

**Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 3
(Chron. Wld Hlth Org., Vol. 13, No. 12, 1959)**

p. 463	<i>delete</i> acetylcholinii chloridum	<i>insert</i> acetylcholini chloridum
p. 465	<i>delete</i> cholinii chloridum	<i>insert</i> cholini chloridum
p. 470	<i>delete</i> nitricholinii perchloras nitricholinium perchlorate	<i>insert</i> nitricholini perchloras nitricholine perchlorate

**Dénominations communes internationales recommandées (DCI rec.): Liste 3
(Chron. Org. mond. Santé, Vol. 13, No. 12, 1959)**

p. 482	<i>supprimer</i> acetylcholinii chloridum	<i>insérer</i> acetylcholini chloridum
--------	---	--

p. 484	<i>supprimer</i> cholinii chloridum	<i>insérer</i> cholini chloridum
p. 489	<i>supprimer</i> nitricholinii perchloras perchlorate de nitricholinium	<i>insérer</i> nitricholini perchloras perchlorate de nitricholine

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 3
(*Crón. Org. mund. Salud, Vol. 13, No. 12, 1959*)

p. 496	<i>suprimáse</i> acetylcholinii chloridum	<i>insertese</i> acetylcholini chloridum
p. 498	<i>suprimáse</i> cholinii chloridum	<i>insertese</i> cholini chloridum
p. 503	<i>suprimáse</i> nitricholinii perchloras perclorato de nitricolinio	<i>insertese</i> nitricholini perchloras perclorato de nitrocolina

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 4
(*Chron. Wld Hlth Org., Vol. 16, No. 3, 1962*)

p. 103	<i>delete</i> cholinii gluconas cholinium gluconate	<i>insert</i> cholini gluconas choline gluconate
--------	--	---

Dénominations communes internationales recommandées (DCI rec.): Liste 4
(*Chron. Org. mond. Santé, Vol. 16, No. 3, 1962*)

p. 114	<i>supprimer</i> cholinii gluconas gluconate de cholinium	<i>insérer</i> cholini gluconas gluconate de choline
--------	--	---

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 4
(*Crón. Org. mund. Salud, Vol. 16, No. 3, 1962*)

p. 154	<i>suprimáse</i> cholinii gluconas gluconato de colinio	<i>insertese</i> cholini gluconas gluconato de colina
--------	--	--

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 62
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 62
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 62
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 3, 2009)

p. 258 & 259	ramucirumabum # ramucirumab ramucirumab ramucirumab	<i>replace the description and the structure by the following ones</i> <i>remplacer la description et la structure par les suivantes</i> <i>sustitúyase la descripción y la estructura por los siguientes</i>
		immunoglobulin G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> KDR (kinase insert domain receptor, vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2, VEGF-R2, FLK1, CD309) extracellular domain], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-21*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03 (CH1 F5>L (125), hinge (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (85.30%) -IGKJ4*01 E125>D (105)) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (225-225":228-228")-bisdisulfide
		immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> KDR (récepteur à domaine insert kinase, récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGFR2, VEGF-R2, FLK1, CD309) domaine extracellulaire], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-446) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-21*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03 (CH1 F5>L (125), charnière (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (85.30%) -IGKJ4*01 E125>D (105)) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure
		inmunoglobulina G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> KDR (receptor con dominio insert-kinasa, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR2, VEGF-R2, FLK1, CD309) dominio extracelular], <i>Homo sapiens</i> anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-446) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-21*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03 (CH1 F5>L (125), bisagra (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (85.30%) -IGKJ4*01 E125>D (105)) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro
		Error! Objects cannot be created from editing field codes.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 67
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 67
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 67
(WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012)

p. 91	upamostatum upamostat upamostat upamostat	<i>replace the chemical name by the following one</i> <i>remplacer le nom chimique par le suivant</i> <i>sustitúyase el nombre químico por el siguiente</i>
		ethyl 4-((2S)-3-{3-[(E)-N'-hydroxycarbamimidoyl]phenyl}-2-[2,4,6-tri(propan-2-yl)benzenesulfonamido]propanoyl)piperazine-1-carboxylate)
		4-((2S)-3-{3-[(E)-N'-hydroxycarbamimidoyl]phényl}-2-[2,4,6-tri(propan-2-yl)benzènesulfonamido]propanoyl)pipérazine-1-carboxylate d'éthyle
		4-((2S)-3-{3-[(E)-N'-hidroxycarbamimidoyl]fenil}-2-[2,4,6-tri(propan-2-il)bencenosulfonamido]propanoil)piperazina-1-carboxilato de etilo

Recommended International Nonproprietary 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. 82	tenapanorum	
	tenapanor	<i>replace the chemical name by the following one</i>
	ténapanor	<i>remplacer le nom chimique par le suivant</i>
	tenapanor	<i>sustitúyase el nombre químico por el siguiente</i>
		<i>N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis{3-[(4S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide}</i>
		<i>N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis{3-[(4S)-6,8-dichloro-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl]benzènesulfonamide}</i>
		<i>N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diyl)bis{3-[(4S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]bencenosulfonamida}</i>

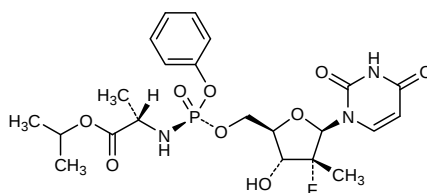
Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 70
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 70
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 70
(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 3, 2013)

p. 306 & 307	polatuzumabum vedotinum #	
	polatuzumab vedotin	<i>replace the description by the following one</i>
	polatuzumab védotine	<i>remplacer la description par la suivante</i>
	polatuzumab vedotina	<i>sustitúyase la descripción por la siguiente</i>
		immunoglobulin G1-kappa aurista in E conjugate, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD79B (immunoglobulin-associated CD79 beta)], humanized monoclonal antibody conjugated to auristatin E; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*04 (76.50%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 (CH1 R120>K (214) (118-215), hinge (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (85.90%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218')]; dimer (226-226":229-229")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 to 4 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a cleavable maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl- <i>p</i> -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". immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine E, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD79B (CD79 bêta associé à l'immunoglobuline)], anticorps monoclonal humanisé conjugué à l'auristatine E; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*04 (76.50%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 (CH1 R120>K (214) (118-215), charnière (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (85.90%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker clivable de type maléimidocaproyl-valyl-citrullinyl- <i>p</i> -aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) Pour la partie védotine, veuillez vous référer au document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others". immunoglobulina G1-kappa conjugada con auristatina E, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD79B (CD79 beta asociado a la inmunoglobulina)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con auristatina E; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*04 (76.50%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 (CH1 R120>K (214) (118-215), bisagra (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS

(446-447)) (118-447)], (220-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.90%) -IGKJ11*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro; conjugado, en 3 a 4 restos cisteinil por término medio, con monometilauristatina E (MMAE), mediante un vínculo escindible maleimidocaproil-valil-citrullinil-*p*-aminobenziloxycarbonil (mc-val-cit-PABC)
Para la fracción vedotina se pueden referir al documento "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

p. 313 **sofosbuvirum**
sofosbuvir
sofosbuvir
sofosbuvir

replace the structure by the following one
remplacer la structure par la suivante
sustitúyase la estructura por la siguiente



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.

薬生薬審発 0310 第 1 号
令和 2 年 3 月 10 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）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://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。なお、本年 2 月末より当該 URL を変更しており、令和 2 年 4 月初頭以降は従前 URL でのアクセスは不可となります。）

別添

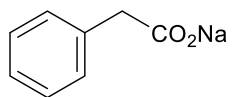
(別表1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

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

登録番号 301-3-A5

JAN (日本名) : フェニル酢酸ナトリウム

JAN (英 名) : Sodium Phenylacetate



$C_8H_7NaO_2$

2-フェニル酢酸一ナトリウム

Monosodium 2-phenylacetate

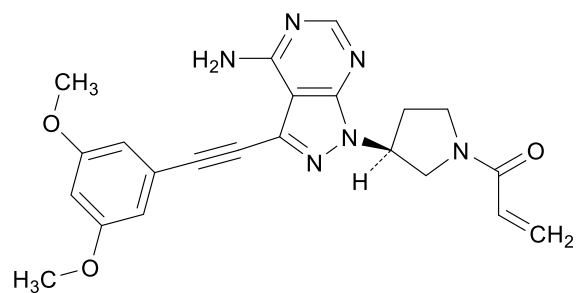
(別表2) INN に記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(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 301-2-B3

JAN (日本名) : フチバチニブ

JAN (英 名) : Futibatinib



C₂₂H₂₂N₆O₃

1-[(3S)-3-{4-アミノ-3-[(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル}ピロリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン

1-[(3S)-3-{4-Amino-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl}pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one

登録番号 301-2-B8

JAN（日本名）：トフェルセン

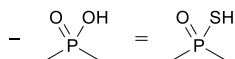
JAN（英名）：Tofersen

(3'→5')mC=A-G-G-A=dT=dA=dmC=dA=dT=dT=dT=dmC=dT=dA=mC-A-G-mC=mU

X: 2'-O-(2-methoxyethyl)

dX: 2'-deoxy

mX: 5-methyl



C₂₃₀H₃₁₇N₇₂O₁₂₃P₁₉S₁₅

all-P-ambo-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-

(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)アデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-*P*-チオグアニリル-

(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-

(3'→5')-*P*-チオチミジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-*P*-チオアデニリル-

(3'→5')-2'-デオキシ-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-*P*-チオアデニリル-

(3'→5')-*P*-チオチミジリル-(3'→5')-*P*-チオチミジリル-(3'→5')-*P*-チオチミジリル-

(3'→5')-2'-デオキシ-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-*P*-チオチミジリル-

(3'→5')-2'-デオキシ-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチルシチジリル-

(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)グアニリル-

(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-

(3'→5')-2'-O-(2-メトキシエチル)-5-メチルウリジン

all-P-ambo-2'-O-(2-Methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)adenylyl-

(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)guanylyl-

(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-

(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-

(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-

(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-

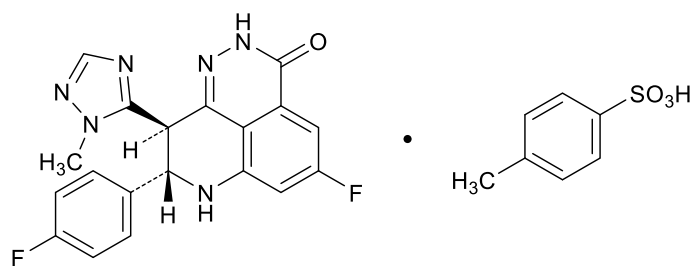
(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)guanylyl-

(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyluridine

登録番号 301-3-B8

JAN（日本名）：タラゾパリブトシル酸塩

JAN（英 名）：Talazoparib Tosilate



$C_{19}H_{14}F_2N_6O \cdot C_7H_8O_3S$

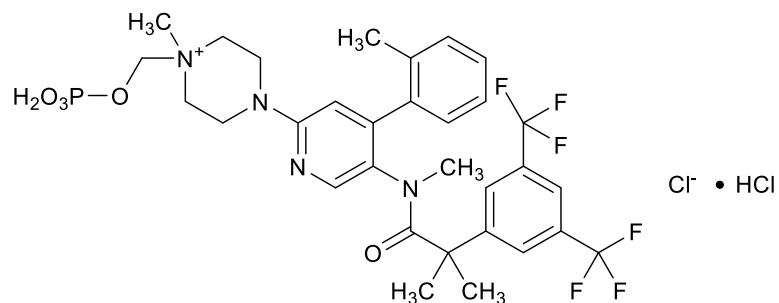
(8*S*,9*R*)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2,7,8,9-テトラヒドロ-3*H*-ピリド[4,3,2-*de*]フタラジン-3-オン ー(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

(8*S*,9*R*)-5-Fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tetrahydro-3*H*-pyrido[4,3,2-*de*]phthalazin-3-one mono(4-methylbenzenesulfonate)

登録番号 301-3-B9

JAN（日本名）：ホスnetzピタント塩化物塩酸塩

JAN（英 名）：Fosnetupitant Chloride Hydrochloride



C₃₁H₃₆ClF₆N₄O₅P • HCl

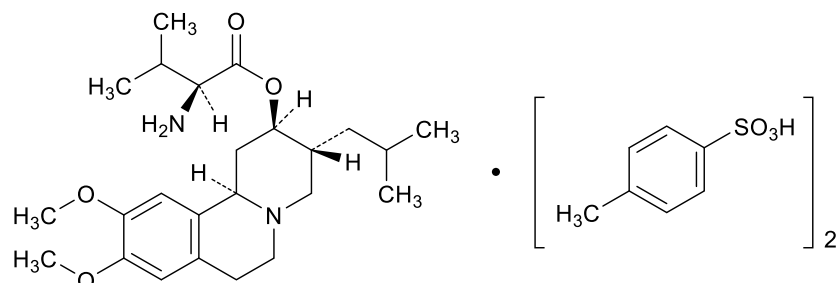
塩化 4-[5-{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N,2-ジメチルプロパンアミド}-4-(2-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[(ホスホノオキシ)メチル]ピペラジン-1-イウム 一塩酸塩

4-[5-{2-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-N,2-dimethylpropanamido}-4-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1-[(phosphonoxy)methyl]piperazin-1-ium chloride monohydrochloride

登録番号 301-3-B10

JAN（日本名）：バルベナジントシル酸塩

JAN（英 名）：Valbenazine Tosilate



$C_{24}H_{38}N_2O_4 \cdot 2C_7H_8O_3S$

L-バリン(2*R*,3*R*,11*bR*)-9,10-ジメトキシ-3-(2-メチルプロピル)-1,3,4,6,7,11*b*-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[2,1-*a*]イソキノリン-2-イル ビス(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9,10-Dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl
L-valinate bis(4-methylbenzenesulfonate)

登録番号 301-3-B11

JAN（日本名）：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Tezepelumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNLGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD
SDRPSWIPER FSGSNSGNTA TLTISRGEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFVFG
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAFTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS

H鎖

QMQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFR TYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
IWYDGSNKHY ADSVKGRFTI TRDNSKNTLN LQMNSLRAED TAVYYCARAP
QWELVHEAFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPPSSNFGT
QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISK TKGQPREPQVY
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N298：糖鎖結合；H鎖K448：部分的プロセシング

L鎖C213－H鎖C136，H鎖C224－H鎖C224，H鎖C225－H鎖C225，H鎖C228－H鎖C228，

H鎖C231－H鎖C231：鎖間ジスルフィド結合，

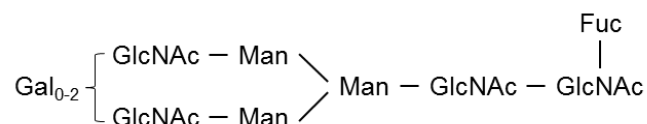
L鎖C213－H鎖C136，L鎖C213－H鎖C224，H鎖C136－H鎖C224，H鎖C225－H鎖C225，

H鎖C228－H鎖C228，H鎖C231－H鎖C231：鎖間ジスルフィド結合，

または

L鎖C213－H鎖C224，H鎖C136－H鎖C225，H鎖C228－H鎖C228，H鎖C231－H鎖C231：鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₀₀H₉₈₄₄N₁₇₃₂O₁₉₉₂S₅₂（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₁₉₉H₃₃₈₉N₅₉₅O₆₆₇S₂₁

L鎖 C₁₀₀₁H₁₅₃₉N₂₇₁O₃₂₉S₅

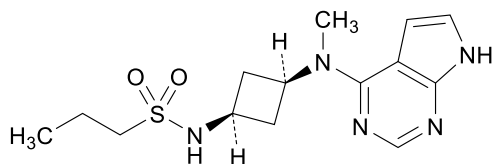
テゼペルマブは、ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。テゼペルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。テゼペルマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma 2$ 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Tezepelumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Tezepelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tezepelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 2$ -chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 301-3-B12

JAN（日本名）：アブロシチニブ

JAN（英 名）：Abrocitinib

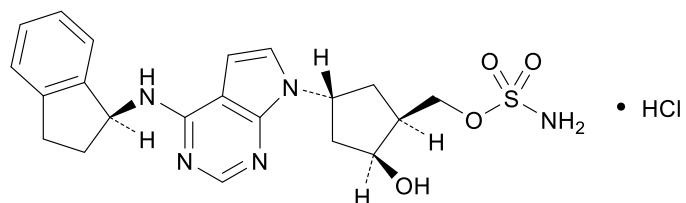


$C_{14}H_{21}N_5O_2S$

N-{*cis*-3-[メチル(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロブチル}プロパン-1-スルホンアミド

N-{*cis*-3-[Methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]cyclobutyl}propane-1-sulfonamide

JAN (英 名) : Pevonedistat Hydrochloride



スルファミン酸[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-{[(1*S*)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]アミノ}-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチル 一塩酸塩

[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-{[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate monohydrochloride

登録番号 301-4-B3

JAN（日本名）：パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Pabinafusp Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

A 鎖

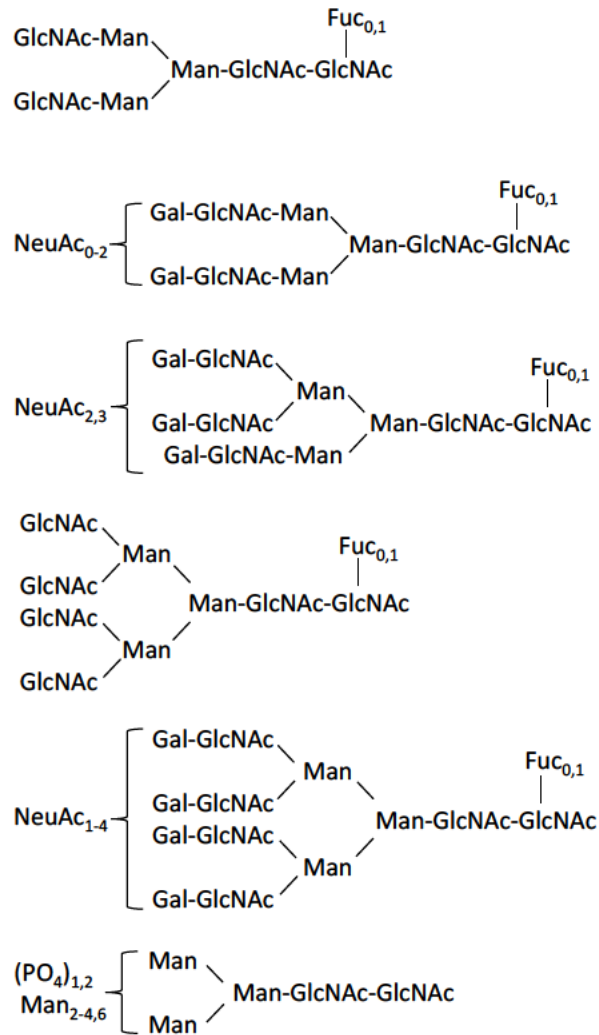
DIVMTQTPLS	LSVTPGQPAS	ISCRSSQSLV	HSNGNTYLHW	YLQKPGQSPQ
LLIYKVSNR	SGVPDRFSGS	GSCTDFTLKI	SRVEAEDVGV	YYCSQSTHVP
WTFQGQTKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDYSTSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC			

B 鎖

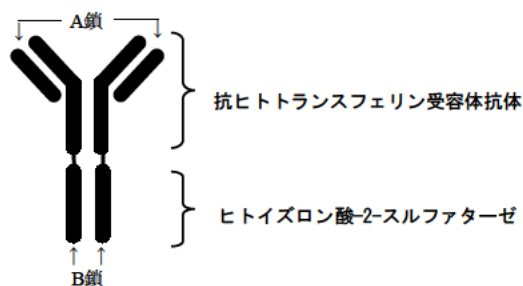
EVQLVQSGAE	VKKPGESLKI	SCKGSGYSFT	NYWLGWVRQM	PGKGLEWMGD
IYPGGDYPTY	SEKFKVQVTI	SADKSISTAY	LQWSSLKASD	TAMYYCARG
NYDEVAYWGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT	KVDKKVEPKS	CDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD
TLNISRTPEV	TCVVDVSHE	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST
YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY
TLPPSRDELT	KNQVSLTCLV	KGFPYSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVH	EALHNYHTQK	SLSLSPGKGS
SETQANSTTD	ALNVLIIIVD	DLRPSLGCYG	DKLVRSPNID	QLASHSLLFQ
NAFAQQAVCA	PSRVSELTGR	RPDTRLYDF	NSYWRVHAGN	FSTIPQYFKE
NGYVTMSVVK	VFHFGPISNH	TDDSPYSWSF	PPYHPSSKEY	ENTKTCRGP
GELHANLLCP	VDVLDVPEGT	LPDKQSTEQA	IQLLEKMKTS	ASPFFLAVGY
HKPHIPFRYP	KEFQKLYPLE	NITLAPDPEV	PDGLPPVAYN	PWMDIRQRED
VQALNISVPY	GPIPVDFQRK	IRQSYFASVS	YLDTSQVGRLL	SALDDLQLAN
STIIAFTSDH	GWALGEGHEW	AKYSNFDVAT	HVPLIFYVPG	RTASLPEAGE
KLFPYLDPDF	SASQLMEPGR	QSMDLVLEVS	LFPTLAGLAG	LQVPPRCVP
SFHVLECREG	KNLLKHFRFR	DLEEDPYLPG	NPRELIAYSQ	YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI	KIMGYSIRTI	DYRYTVWVGF	NPDEFLANFS	DIHAGELYFV
DSDPLQDHN	YNDSSQGGDLF	QLLMP		

B鎖 C509：ホルミルグリシン；B鎖 N298, B鎖 N456, B鎖 N540, B鎖 N569, B鎖 N671, B鎖 N705, B鎖 N750, B鎖 N938, B鎖 N962：糖鎖結合
A鎖 C219－B鎖 C221, B鎖 C227－B鎖 C227, B鎖 C230－B鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



模式図



C₁₁₉₀₆H₁₈₁₆₈N₃₁₂₀O₃₆₁₆S₇₀ (タンパク質部分, 4 本鎖)

A 鎖 C₁₀₅₈H₁₆₄₂N₂₈₈O₃₃₉S₆

B 鎖 C₄₈₉₅H₇₄₄₆N₁₂₇₂O₁₄₆₉S₂₉

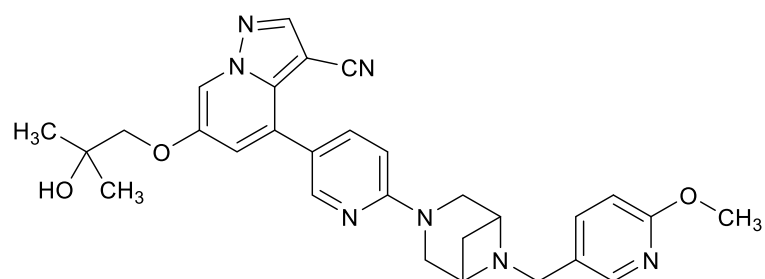
パビナフスプ アルファは、ヒト化抗ヒトトランスフェリン受容体モノクローナル抗体及びヒトイズロン酸-2-スルファターゼからなる遺伝子組換え融合糖タンパク質（分子量：約 300,000）である。パビナフスプ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。パビナフスプ アルファは、219 個のアミノ酸残基からなる A 鎖 2 本と、975 個のアミノ酸残基からなる B 鎖 2 本からなる。その A 鎖は、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体の L 鎖（κ 鎖）からなり、またその B 鎖の 1～448, 449～450, 及び 451～975 番目は、それぞれ抗ヒトトランスフェリン受容体抗体の H 鎖（γ1 鎖）、リンカー、及びヒトイズロン酸-2-スルファターゼからなる。

Pabinafusp Alfa is a recombinant fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 300,000) composed of humanized anti-human transferrin receptor monoclonal antibody and human iduronate-2-sulfatase. Pabinafusp Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Pabinafusp Alfa is composed of 2 A-chains consisting of 219 amino acid residues each and 2 B-chains consisting of 975 amino acid residues each. The A-chain is the L-chain (κ-chain) of the anti-human transferrin receptor antibody, and the amino acid residues at positions 1–448, 449–450, and 451–975 in the B-chain are composed of the H-chain (γ1-chain) of the anti-human transferrin receptor antibody, a linker, and human iduronate-2-sulfatase, respectively.

登録番号 301-4-B4

JAN（日本名）：セルペルカチニブ

JAN（英名）：Selpercatinib



C₂₉H₃₁N₇O₃

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-{6-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル}ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

6-(2-Hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-{6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile

登録番号 301-4-B5

JAN（日本名）：オゾラリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Ozoralizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	DYWMYWVRQA	PGKGLEWVSE
INTNGLITKY	PDSVKGRFTI	SRDNAKNTLY	LQMNSLRPED	TAVYYCARSP
SGFNRGQGT	LVTVSSGGGGS	GGGSEVQLVE	SGGGSLVQPGN	SLRLSCAASG
FTFSSFGMSW	VRQAPGKGLE	WVSSISGSGS	DTLYADSVKG	RFTISRDNAK
TTLYLQMNSL	RPEDTAVYYC	TIGGSLSRSS	QGTLVTVSSG	GGGSGGGSEV
QLVESGGGLV	QPGGSLRLSC	AASGFTFSDY	WMYWVRQAPG	KGLEWVSEIN
TNGLITKYPD	SVKGRFTISR	DNAKNTLYLQ	MNSLRPEDTA	VYYCARSPSG
FNRGQGT	LVTVSS			

模式図



C₁₆₈₂H₂₆₀₈N₄₇₂O₅₃₈S₁₂

オゾラリズマブは、遺伝子組換え一本鎖三価二重特異性モノクローナル抗体（VH-VH'-VH）であり、1～115 番目及び 249～363 番目は、それぞれヒト化抗ヒト腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）抗体の可変部、125～239 番目はヒト化抗ヒト血清アルブミン（HSA）抗体の可変部からなり、相補性決定部はいずれもラマ H 鎖抗体に由来する。オゾラリズマブは、363 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Ozoralizumab is a recombinant single-chain trivalent bispecific monoclonal antibody (VH-VH'-VH) composed of variable regions of humanized anti-human tumor necrosis factor α (TNF- α) antibody at positions 1 - 115 and 249 - 363, and a variable region of humanized anti-human serum albumin (HSA) antibody at positions 125 - 239, whose complementarity-determining regions are derived from heavy-chain antibody from *Lama glama*. Ozoralizumab is a protein consisting of 363 amino acid residues.

登録番号 301-4-B6

JAN（日本名）：ミリキズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Mirikizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCKASDHIL KFLTWYQQKP GKAPKLLIYG
ATSLLETGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQM YWSTPFTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGECL
```

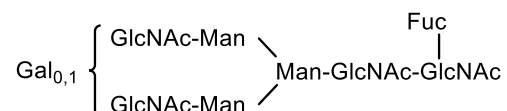
H鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYKFT RYVMHWVRQA PGQGLEWMGY
INPYNDGTNY NEKFGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNW
DTGLWGQGT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST LGTKTYTCNV
DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NQYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV
LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSQ
EEMTKNQVSL TCVLKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGDSFF
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSL G
```

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N292：糖鎖結合

L鎖 C214－H鎖 C129，H鎖 C221－H鎖 C221，H鎖 C224－H鎖 C224：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$\text{C}_{6380}\text{H}_{9842}\text{N}_{1686}\text{O}_{2004}\text{S}_{48}$ （タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 $\text{C}_{2152}\text{H}_{3321}\text{N}_{573}\text{O}_{670}\text{S}_{17}$

L鎖 $\text{C}_{1038}\text{H}_{1604}\text{N}_{270}\text{O}_{332}\text{S}_7$

ミリキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23 α (p19) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる。H 鎖の 223, 229 及び 230 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Pro, Ala 及び Ala に置換されており、C 末端の Lys は除去されている。ミリキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ミリキズマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 147,000) である。

Mirikizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-23 α (p19) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions. In the H-chain, the amino acid residues at positions 223, 229 and 230 are substituted by Pro, Ala and Ala, respectively, and C-terminal Lys is deleted. Mirikizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Mirikizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.147,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 441 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 301-4-B7

JAN（日本名）：ラナデルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Lanadelumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQ¹ISIS SWLAWYQQ²KP GKAPKLLIYK
ASTLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTIS³SLQP DDFATYYC⁴QQ YNTYWTFGQG
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLN⁵NFY⁶P REAKVQWKVD
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSS⁷TLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR GEC

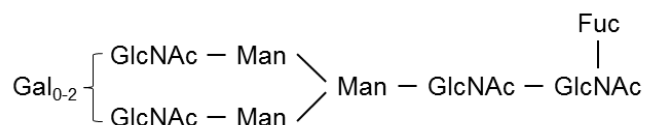
H 鎖

EVQLLES¹GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYIMMWVRQA PGKGLEWVSG
IYSSGGITVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAYRR
IGVPRRDEFD IWGQGTMTTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT
QTYICNVN²NHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKG³GFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP
PVLDSGSEFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALH⁴NH YTQKSLSLSP
G

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N302：糖鎖結合

L 鎖 C213－H 鎖 C225，H 鎖 C231－H 鎖 C231，H 鎖 C234－H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₆₈H₁₀₀₁₆N₁₇₂₈O₂₀₁₂S₄₈（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₂₀₀H₃₄₁₄N₅₉₀O₆₇₁S₁₈

L 鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₈N₂₇₄O₃₃₅S₆

ラナデルマブは、ヒト血漿カリクレインに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、H 鎖 C 末端の Lys は除去されている。ラナデルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラナデルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本と、213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

Lanadelumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human plasma kallikrein, whose C-terminal Lys is deleted in the H-chain. Lanadelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lanadelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 213 amino acid residues each.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

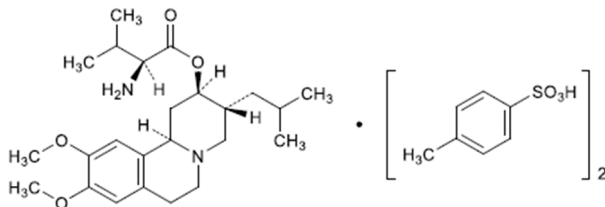
ジスバルカプセル 40mg
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料の
まとめ

田辺三菱製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i>)-9,10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11 <i>b</i> -hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- <i>a</i>]isoquinolin-2-yl L-valinate (別名：バルベナジン)，その塩類及びその製剤					
構造式						
効能・効果	遅発性ジスキネジア					
用法・用量	通常，成人にはバルベナジンとして 40 mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，効果不十分な場合には 1 日 1 回 80 mg まで増量することができる．					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：バルベナジントシル酸塩 製剤：ジスバルカプセル 40mg (1 カプセル中にバルベナジン 40 mg 含有)					
毒性	【単回投与毒性試験】					
	動物種	投与経路	性	概算の致死量 (mg/kg)		
	ラット	経口	雌雄	雄：150，雌：100		
	イヌ	経口	雌雄	80		
	【反復投与毒性試験】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	91 日	経口	0, 10, 30, 60 ¹⁾ , 100, 300 ¹⁾	60	【一般状態等】瀕死／死亡 (100 mg/kg/日以上；活動性減少，活動性増加，横臥／腹臥，努力性呼吸，運動失調，身体硬直，部分閉眼及び円背位，冷触感，粗毛)，活動性減少，投与前の活動性増加，粗毛，尿による被毛の汚れ又は乱れ，体重減少 【病理学的検査】乳腺の小葉過形成
	ラット	14 日	経口	0, 15, 25, 50	15	【一般状態等】瀕死／死亡 (25 mg/kg/日以上)，部分閉眼，活動性減少，立毛，円背位，投与前の活動性増加，努力性呼吸，震え，冷触感，削瘦，糞排泄量減少，口吻／四肢／肛門生殖部位の汚れ，体

					重及び摂餌量の減少 【病理学的検査】乳腺の雌型分化／腺房過形成／分泌増加，骨髓の細胞密度減少（胸骨及び／又は大腿骨）
ラット	91日	経口	0, 1, 3, 10, 15	15	【一般状態等】部分閉眼，活動性減少，投与前の活動性増加，体重増加抑制，体重及び摂餌量の減少【器官重量】副腎重量及び卵巣重量の増加，下垂体重量の減少 【病理学的検査】乳腺の小葉胞状型の過形成／雌型分化
ラット	6ヶ月	経口	0, 3, 10, 15	3	【一般状態等】瀕死／死亡（10 mg/kg/日以上；活動性減少，投与前の活動性増加，部分閉眼，ミオクロヌス発作，間代性痙攣，攣縮），活動性減少，投与前の活動性増加，部分閉眼，ミオクロヌス発作，間代性痙攣，攣縮，体重増加抑制，体重の減少，摂餌量の減少及び増加 【病理学的検査】乳腺の小葉過形成，卵巣の好酸性非変性性の黄体増加，子宮嚢胞，子宮の脱落膜反応，子宮筋層の細胞小型化，膣の粘液変性／萎縮，副腎皮質の血管拡張，骨髓内の脂肪細胞減少（大腿骨及び／又は胸骨）
イヌ	14日	経口	NBI-98854 ²⁾ : 5, 15, 35/30 ³⁾ NBI-98782 ²⁾ : 7.5, 15	NBI-98854 : 15 NBI-98782 : 15	【一般状態等】NBI-98854 : 瀕死（35 mg/kg/日；間代性／強直性痙攣，スラッシング（thrashing），歯肉灰色化，弱脈，嘔吐，胸腺細胞密度の減少），痙攣発作様活動，痙攣性／非協調運動，過度の流涎，横臥，震え，弱脈，歯肉蒼白／灰色化，起立困難，首振り，活動性減少，嗜眠，運動失調，頭部不安定，硬直，眼瞼下垂，攻撃性，異常発声，旋回，嘔吐，体重減少 NBI-98782 : 運動失調，震え，活動性減少，嗜眠，横臥，体重減少

					【器官重量】NBI-98854, NBI-98782：胸腺重量の低値 【病理学的検査】NBI-98854, NBI-98782：胸腺細胞密度の減少
イヌ	91日	経口	0, 2, 5, 12.5, 20	20	【一般状態等】活動性減少, 振戦, 運動失調（不安定歩行）, 体重及び摂餌量の減少 【器官重量】胸腺重量の減少 【病理学的検査】胸腺小型化, 胸腺リンパ球減少, 肝臓の多巣性顆粒球浸潤／クーパー細胞過形成／慢性胆管周囲炎
イヌ	9ヶ月	経口	0, 3, 10, 15	15	【一般状態等】活動性減少, 間欠性振戦, 部分閉眼, 体重増加抑制, 摂餌量の低値 【筋電図検査】筋振戦 【病理学的検査】前立腺の腺房拡張／単核細胞浸潤
1) 単回投与後に 300 mg/kg/日は中止．新たな動物を用いて 60 mg/kg/日群を設置 2) NBI-98854：バルベナジン，NBI-98782：NBI-98854 の代謝物 3) 10 又は 11 日目に 35 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に投与量を変更					
副作用	副作用発現率 156 例／249 例＝62.7% 副作用の種類 傾眠 42 例 (16.9%) 流涎過多 24 例 (9.6%) 振戦 18 例 (7.2%) 倦怠感 18 例 (7.2%) アカシジア 17 例 (6.8%) 浮動性めまい 7 例 (2.8%) 等 臨床検査異常 体重増加 6 例 (2.4%) 体重減少 4 例 (1.6%) 肝機能検査値上昇 2 例 (0.8%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例 (0.4%) γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例 (0.4%) 尿中ブドウ糖陽性 1 例 (0.4%)				
会社	田辺三菱製薬株式会社 製剤：輸入				

ジスバルカプセル40mg
製造販売承認申請書添付資料
第1部（モジュール1）

1.12 添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	実施場所 (国内／海外)	評価/参考
3.2.S.1 General Information				
3.2.S.1.1	Nomenclature [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	—	—	評価
3.2.S.1.2	Structure [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	—	—	評価
3.2.S.1.3	General Properties [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.2 Manufacture				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	—	—	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.3 Characterisation				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.3.2	Impurities [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外/国内	評価
3.2.S.4 Control of Drug Substance				
3.2.S.4.1	Specification [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	—	—	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	—	—	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価

3.2.S.4.4	Batch Analyses (NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED])	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 (バルベナジントシル酸塩, [REDACTED])	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.5 Reference Standards or Materials				
3.2.S.5	Reference Standards or Materials [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.6 Container Closure System				
3.2.S.6	Container Closure System [NBI-98854 Ditosylate, [REDACTED]]	20[REDACTED]年～20[REDACTED]年	海外	評価
3.2.S.7 Stability				
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論 (バルベナジントシル酸塩, [REDACTED])	—	—	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (バルベナジントシル酸塩, [REDACTED])	—	—	評価
3.2.S.7.3	安定性データ (バルベナジントシル酸塩, [REDACTED])	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	評価

3.2.P 製剤 (Valbenazine, 40 mg capsules)

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	実施場所 (国内／海外)	評価/参考
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.2 Pharmaceutical Development				
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.2.2	製剤 (バルベナジン, カプセル剤)	—	—	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development [Valbenazine, 40 mg capsules]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System - Blisters [Valbenazine, 40 mg capsules]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.2.6	Compatibility [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価

3.2.P.3 Manufacture				
3.2.P.3.1	Manufacturers [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula [Valbenazine, 40 mg capsules]	20 年 月	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls [Valbenazine, 40 mg capsules]	20 年 月～20 年 月	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates [Valbenazine, 40 mg capsules]	20 年 月	海外	評価
3.2.P.3.5	プロセスバリデーション／プロセス評価 (バルベナジン, カプセル剤)	20 年 月～20 年 月	海外	評価
3.2.P.4 Control of Excipients				
3.2.P.4.1	Specifications [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.5 Control of Drug Product				
3.2.P.5.1	Specifications [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures [Valbenazine, 40 mg capsules]	20 年 月～20 年 月	国内／海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Valbenazine, 40 mg capsules]	20 年 月～20 年 月	国内／海外	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications [Valbenazine, 40 mg capsules]	20 年 月～20 年 月	国内／海外	評価

3.2.P.6 Reference Standards or Materials				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	—	評価
3.2.P.7 Container Closure System				
3.2.P.7	Container Closure System [Valbenazine, 40 mg capsules]	20■年■月	海外	評価
3.2.P.8 Stability				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment [Valbenazine, 40 mg capsules]	—	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data [Valbenazine, 40 mg capsules]	20■年■月～20■年■月	国内／海外	評価

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	実施場所 (国内／海外)	評価／参考
3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation				
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	評価

3.2.R 各極の要求資料

該当する資料なし

3.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌・その他
3.3-1	Preparation and evaluation of tetrabenazine enantiomers and all eight stereoisomers of dihydrotetrabenazine as VMAT2 inhibitors	Zhangyu Yao et al.	European Journal of Medicinal Chemistry
3.3-2	Mutagenic Alkyl-Sulfonate Impurities in Sulfonic Acid Salts: Reviewing the Evidence and Challenging Regulatory Perceptions	David Snodin et al.	Organic Process Research & Development

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.1.1-1 (4.2.1.2-1及び 4.2.1.3-1と同じ)	■-98854- 001-PH	<i>In vitro</i> Pharmacological Characterization of NBI 98782 and NBI 98854	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.1.1-2 (4.2.1.2-2及び 4.2.1.3-3と同じ)	■-98854- 001-PH	<i>In vitro</i> Pharmacology of NBI-136110, a metabolite of NBI-98854	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.1.1-3	■-98854- 001-PH	<i>In vitro</i> Pharmacology of NBI-679006 and NBI-124976, metabolites of NBI-98854	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.1.1-4	■-98854- 002-PH	<i>In vivo</i> characterization of NBI 98782 and NBI 98854 with surrogate markers of activity	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.1.1-5	■-98854- 001-PH	Determination of the relative role of NBI-98854 and its active metabolite NBI-98782 in the pharmacological effects of NBI-98854 in the rat	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.1.1-6 (4.2.2.2-21と同じ)	■-98854- 002-PH	Determination of Prolactin Concentrations and Toxicokinetic Evaluation of NBI-98854 and its Metabolites NBI-98782 and NBI-136110 from a Study Titled “Determination of Serum Prolactin in Male and Female Sprague Dawley Rats following 14 Days of Daily NBI-98854 Administration” (NBI Study No.: 20■-TX-039)	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.1.2-1 (4.2.1.1-1及び 4.2.1.3-1と同じ)	■-98854- 001-PH	<i>In vitro</i> Pharmacological Characterization of NBI 98782 and NBI 98854	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.1.2-2 (4.2.1.1-2及び 4.2.1.3-3と同じ)	■-98854- 001-PH	<i>In vitro</i> Pharmacology of NBI-136110, a metabolite of NBI-98854	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.1.2-3	■-98854- 002-PH	<i>In vitro</i> Efficacy of Tetrabenazine, NBI-98854, its Metabolites NBI-98782, NBI-679006, NBI-136110, and Reserpine on Human VMAT1 Activity	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.1.3-1 (4.2.1.1-1及び 4.2.1.2-1と同じ)	■-98854- 001-PH	<i>In vitro</i> Pharmacological Characterization of NBI 98782 and NBI 98854	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.1.3-2	080310■	Effects of NBI-98782 and NBI-98854 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.1.3-3 (4.2.1.1-2及び 4.2.1.2-2と同じ)	■-98854- 001-PH	<i>In vitro</i> Pharmacology of NBI-136110, a metabolite of NBI-98854	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.1.3-4	514-0702	Cardiovascular Assessment of NBI-98854 and NBI-98782 in Telemetrized Dogs	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考
4.2.1.3-5	514-0803	Cardiovascular Assessment of NBI-98854 and NBI-98782 in Telemetrized Dogs	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考
4.2.1.3-6	■-6657	Cardiovascular Assessments of NBI-98854 and NBI-98782 When Administered Orally (Capsule) to Conscious Beagle Dogs	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.1.3-7	■-6656	Central Nervous System Assessment with Functional Observational Battery of NBI-98854 When Administered Orally to Conscious Rats	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.1.3-8 (4.2.2.2-32及び 4.2.3.2-10と同じ)	■-3332	NBI-98854 and NBI-98782: A 14-Day Oral (Capsule) Toxicity Study in Dogs with a Minimum of 1-Week Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料なし

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

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.2.1-1	142925	Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Mouse Plasma (K_2 EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) With Bis(p-nitrophenyl) Phosphate Sodium Salt as a Stabilizing Agent	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-2	143156	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Juvenile Mouse Plasma (K_2 EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) With Bis(p-nitrophenyl) Phosphate Sodium Salt as a Stabilizing Agent	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-3	1400071	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Wild Type Littermates of Transgenic rasH2 Mouse Plasma (K_2 EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) With Bis(p-nitrophenyl) Phosphate Sodium Salt as a Stabilizing Agent	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-4	00266L X	Validation of a High-Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of NBI-98782 and NBI-98854 in K_3 EDTA Rat Plasma	20 年 月 (試験終了日)	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-5	00276S X	Stability Determinations for the Analysis of NBI-98782 and NBI-98854 in Rat Plasma (K_3 EDTA) by LC/MS/MS	20 年 月 (試験終了日)	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-6	142563	Validation of a Method for the Determination of NBI-98782 and NBI-98854 in Rat Plasma (K_2 EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) With Bis(p-nitrophenyl) Phosphate Sodium Salt as a Stabilizing Agent	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-7	1400004	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Rat Plasma (K_2 EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) With Bis(p-nitrophenyl) Phosphate Sodium Salt as a Stabilizing Agent	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

4.2.2.1-8	142684	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98782 and NBI-98854 in Rabbit Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) With Bis(p-nitrophenyl) Phosphate Sodium Salt as a Stabilizing Agent	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-9	00269L X	Partial Validation of a High-Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of NBI-98782 and NBI-98854 in K ₃ EDTA Dog Plasma	20 年 月 (試験終了日)	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-10	00277S X	Long-term Matrix Stability Determination for the Analysis of NBI-98782 and NBI-98854 in Dog Plasma (K ₃ EDTA) by LC/MS/MS	20 年 月 (試験終了日)	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-11	142564	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98782 and NBI-98854 in Dog Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) With Bis(p-nitrophenyl) Phosphate Sodium Salt as a Stabilizing Agent	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-12	1400005	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Dog Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) With Bis(p-nitrophenyl) Phosphate Sodium Salt as a Stabilizing Agent	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-13	-98854- 003-MT	Effect of esterase inhibitors on the <i>in vitro</i> stability of NBI-98854 in serum and plasma from various species	20 年 月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.2.2-1 (5.3.2.3-1と同じ)	-98854- 001-MT	<i>In vitro</i> Permeability and Metabolic Stability of NBI-98854 and NBI-98782	20 年 月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-2	-98854- 001-PK	Pharmacokinetic Evaluation of NBI-98854 and its Metabolites NBI-98782 and NBI-136110 in CD-1 and C57BL/6 Mouse Strains Neurocrine Study Numbers 20 -PK-037 and 20 -PK-038	20 年 月 ~ 20 年 月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-3	-98854- 003-PK	Pharmacokinetic Evaluation of Oral NBI-98854 in Male Juvenile CD-1 Mice Neurocrine Study Number 20 -PK-019	20 年 月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-4 (4.2.3.5.4-1と同じ)	-98854- 008-TX	A 4-Day Toxicity Study in Juvenile CD-1 Mice with NBI-98854 and NBI-98782	20 年 月 ~ 20 年 月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考

4.2.2.2-5	■-98854-013-TX	A 14-Day Toxicokinetic Study in Juvenile CD-1 Mice with NBI-98854	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-6 (4.2.3.5.4-3と同じ)	■-866003	A 14-Day Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of NBI-98854 in Juvenile Mice	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-7 (4.2.3.5.4-4と同じ)	■-866005	A 14-Day Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of NBI-98854 in Juvenile Mice	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考
4.2.2.2-8 (4.2.3.2-1と同じ)	■-98854-007-TX	24-Day Oral Safety Assessment and Toxicokinetics of NBI-98854 in CD-1 Mice	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.2.2-9 (4.2.3.4.2-1と同じ)	AD20XW.2G 3R■	28-Day Repeated Dose Oral Toxicity And Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice With A Preliminary 5 Day Range-finding Toxicity Study	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-10 (4.2.3.5.4-5と同じ)	■-866006	An Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of NBI-98854 in Juvenile Mice	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-11 (4.2.3.2-2と同じ)	20021098	A 91-Day Study of NBI-98854 by Oral Gavage in Mice with a 28-Day Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-12 (4.2.3.4.2-2と同じ)	AD20XW.7G 8R■	NBI-98854 di-tosylate: 26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study in Tg rasH2 Mice	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-13	■-98854-006-PK	A Pharmacokinetic Evaluation of NBI-98854 and its Active Metabolite NBI-98782 in Rats from a Study Entitled: “Pharmacokinetics of Prodrug NBI-98854 following Single Oral & IV Administrations in the Male Sprague Dawley Rat” Neurocrine Study Number PK-■-Prodrug-98854-023	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-14	■-98854-004-PK	Pharmacokinetic Evaluation of Oral NBI-98854 in Male and Female Juvenile Sprague Dawley Rats Neurocrine Study Number 20■-PK-110	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-15 (4.2.2.3-6及び4.2.2.5-1と同じ)	■02927	Pharmacokinetic and Mass Balance of [¹⁴ C]NBI-98854-Derived Radioactivity Following a Single Oral Dose of [¹⁴ C]NBI-98854 in Male and Female Sprague-Dawley Rats and Tissue Distribution of [¹⁴ C]NBI-98854-Derived Radioactivity Following a Single Oral Dose of [¹⁴ C]NBI-98854 in Male Long-Evans and Sprague-Dawley Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-16 (4.2.3.1-2及び4.2.3.2-4と同じ)	■-2059	NBI-98854: A 2-Phase Maximum Tolerated Oral Single Dose and 7-Day Repeat Dose Study in Rats (Non-GLP)	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考

4.2.2.2-17 (4.2.3.2-5と同じ)	Tox-HTBZ-98854-07-02	12 Day Oral Safety Assessment and Toxicokinetics of Daily HTBZ NBI-98854 Administration in the Male Sprague Dawley Rat	20 年 月 ~ 20 年 月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.2.2-18 (4.2.3.5.2-1と同じ)	8235040	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rats	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	参考
4.2.2.2-19 (4.2.3.5.2-3と同じ)	8235041	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with NBI-98854 in Rats	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-20 (4.2.3.2-6と同じ)	-2064	NBI-98854: A 14-Day Oral Toxicity Study in Rats with a Minimum of 1-Week Recovery Period	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-21 (4.2.1.1-6と同じ)	-98854-002-PH	Determination of Prolactin Concentrations and Toxicokinetic Evaluation of NBI-98854 and its Metabolites NBI-98782 and NBI-136110 from a Study Titled “Determination of Serum Prolactin in Male and Female Sprague Dawley Rats following 14 Days of Daily NBI-98854 Administration” (NBI Study No.: 20 -TX-039)	20 年 月 ~ 20 年 月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-22 (4.2.3.2-7と同じ)	20008481	A 91-Day Study of NBI-98854 by Oral Gavage in Rats with a 6-Week Recovery Period	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-23 (4.2.3.2-8と同じ)	8271662	A 6-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rats with a 6-Week Recovery	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-24 (4.2.3.4.1-1と同じ)	8299648	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rats	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-25 (4.2.3.5.2-2と同じ)	8235042	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rabbits	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	参考
4.2.2.2-26 (4.2.3.5.2-4と同じ)	8235046	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with NBI-98854 in Rabbits	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-27	-98854-010-PK	A Pharmacokinetic Evaluation of NBI-98854 and its Active Metabolite NBI-98782 in Dogs from a Study Entitled: “Pharmacokinetic Assessment of NBI-98854 and NBI-98782 in Female Dogs” Study Number 514-03	20 年 月 ~ 20 年 月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-28	-98854-007-PK	A Pharmacokinetic Evaluation of NBI-98854 and its Active Metabolite NBI-98782 in Dogs from a Study Entitled: “Pharmacokinetic Assessment of NBI-98854 in Beagle Dogs” Study Number 514-01	20 年 月 ~ 20 年 月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価

4.2.2.2-29	■-98854-005-PK	Pharmacokinetic Evaluation of NBI-98854 in Beagle dogs Following A 2 Phase Crossover Administration in Fasted and Fed States ■ Study Number: 20035391 Neurocrine Reference Study Numbers: 20■-PK-109	20■年■月 (試験終了日)	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-30 (4.2.2.5-2と同じ)	8266860	Absorption, Metabolism, and Excretion of ¹⁴ C-NBI-98854 di-tosylate Following Oral Administration to Dogs	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-31 (4.2.3.1-3及び4.2.3.2-9と同じ)	■-3327	NBI-98854: A 2-Phase Maximum Tolerated Single dose and 7-Day Repeat dose Oral Toxicity Study in Dogs (Non-GLP)	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考
4.2.2.2-32 (4.2.1.3-8及び4.2.3.2-10と同じ)	■-3332	NBI-98854 and NBI-98782: A 14-Day Oral (Capsule) Toxicity Study in Dogs with a Minimum of 1-Week Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-33 (4.2.3.2-11と同じ)	20008482	A 91-Day Study of NBI-98854 by Oral Capsule in Dogs with a 28-Day Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-34 (4.2.3.2-12と同じ)	20028697	A 9-month Study of NBI-98854 by Oral Capsule Administration in Dogs with a 1-month Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-35	■-98854-008-PK	A Pharmacokinetic Evaluation of NBI-98854 and its Active Metabolite NBI-98782 in Monkeys from a Study Entitled: “Pharmacokinetic Assessment of NBI-98854 in Cynomolgus Monkeys” ■ Study Number 514-■02	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-36	■-98854-003-PK	Pharmacokinetic Evaluation of NBI-679006, a Metabolite of NBI-98854, in Rat, Dog, Human, and Mouse (CD-1 and CByB6F1) Neurocrine Study Number 20■-PK-064	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-37	■02928	Human Dosimetry Prediction for Oral [¹⁴ C]NBI-98854	20■年■月 (試験終了日)	■ (海外)	社内資料	評価

4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.2.3-1 (5.3.2.1-1と同じ)	277N-1102	Determination of <i>In Vitro</i> Protein Binding of NBI-98854 in CD-1 Mouse, Sprague Dawley Rat, New Zealand White Rabbit, Beagle Dog, and Human Plasma Using Ultrafiltration, and Determination of <i>In Vitro</i> Blood/Plasma Partitioning of NBI-98854 in Human Whole Blood	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.3-2 (5.3.2.1-2と同じ)	277N-1101	Determination of <i>In Vitro</i> Protein Binding of NBI-98782 in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, and Human Plasma Using Equilibrium Dialysis, and Determination of <i>In Vitro</i> Blood/Plasma Partitioning of NBI-98782 in Human Whole Blood Amendment 1	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.3-3	277N-1201	Determination of the Ratio of <i>In Vitro</i> Protein Binding of NBI-98854 in Mouse and Human Plasma Using Equilibrium Dialysis	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.3-4	-98854-005-PK	Evaluation of the Potential of NBI-98854 to Cross the Blood-Brain Barrier in Rats from a Study Entitled: “Pharmacokinetics of HTBZ NBI-98854 Following Single Oral Administration in the Male Sprague Dawley Rat” Protocol No.: PK--HTBZ-98854-021	20 年 月 ~ 20 年 月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.3-5	-98854-002-PK	Evaluation of the Ability of NBI-98854 to Distribute to Fetal Tissue after Oral Administration to Pregnant Rats	20 年 月 ~ 20 年 月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.3-6 (4.2.2.2-15及び 4.2.2.5-1と同じ)	02927	Pharmacokinetic and Mass Balance of [¹⁴ C]NBI-98854-Derived Radioactivity Following a Single Oral Dose of [¹⁴ C]NBI-98854 in Male and Female Sprague-Dawley Rats and Tissue Distribution of [¹⁴ C]NBI-98854-Derived Radioactivity Following a Single Oral Dose of [¹⁴ C]NBI-98854 in Male Long-Evans and Sprague-Dawley Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography	20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.2.4-1	■-98854-001-MT	Comparative <i>In Vivo</i> Metabolism of [^{14}C]NBI-98854 in Humans, Dogs and Rats.	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.4-2 (5.3.2.3-2と同じ)	■-98854-002-MT	Characterization of Metabolites of NBI-98854 <i>In Vivo</i> and <i>In Vitro</i>	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.4-3 (4.2.2.6-1及び 5.3.2.3-3と同じ)	■-98854-002-MT	<i>In vitro</i> Metabolism and Drug-Drug Interaction Studies of NBI-98854 and NBI-98782	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.4-4	■-98854-001-MT	Structural assignment of the NBI-98854 metabolites NBI-679006 (M10b) and NBI-124976 (M8a).	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.2.5-1 (4.2.2.2-15及び 4.2.2.3-6と同じ)	■02927	Pharmacokinetic and Mass Balance of [^{14}C]NBI-98854-Derived Radioactivity Following a Single Oral Dose of [^{14}C]NBI-98854 in Male and Female Sprague-Dawley Rats and Tissue Distribution of [^{14}C]NBI-98854-Derived Radioactivity Following a Single Oral Dose of [^{14}C]NBI-98854 in Male Long-Evans and Sprague-Dawley Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.5-2 (4.2.2.2-30と同じ)	8266860	Absorption, Metabolism, and Excretion of ^{14}C -NBI-98854 di-tosylate Following Oral Administration to Dogs	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.2.5-3 (4.2.3.5.3-1と同じ)	20068205	Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of NBI-98854 di-Tosylate in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.2.6-1 (4.2.2.4-3及び 5.3.2.3-3と同じ)	■-98854-002-MT	<i>In vitro</i> Metabolism and Drug-Drug Interaction Studies of NBI-98854 and NBI-98782	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価
4.2.2.6-2 (5.3.2.3-4と同じ)	■-98854-001-MT	Evaluation of the potential for CYP Inhibition and Induction by NBI-136110, a metabolite of NBI-98854 in Humans	20■年■月 (試験終了日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	評価

4.2.2.6-3 (5.3.2.3-5と同じ)	5100	<i>In Vitro</i> Evaluation of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 as Inhibitors of CYP2B6, CYP2C8 and CYP2E1 in Human Liver Microsomes	20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.6-4 (5.3.2.3-7と同じ)	3088	<i>In Vitro</i> Evaluation of NBI-98854 and NBI-98782 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.6-5	3067	<i>In Vitro</i> Evaluation of NBI-136110 as an Inducer of Cytochrome P450 2B6 Expression in Cultured Human Hepatocytes	20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.6-6 (5.3.2.3-8と同じ)	-1813-	<i>In Vitro</i> Evaluation of NBI-98854 and NBI-98782 as a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3	20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.6-7 (5.3.2.3-6と同じ)	011- -034	Assessment of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 as inhibitors of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport.	20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.6-8 (5.3.2.3-9と同じ)	-1775-	Assessment of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 as inhibitors of human MATE1 and MATE2-K mediated transport	20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当する資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.1-1 (4.2.3.2-3と同じ)	■-98854- 001-TX	Maximum Tolerated Dose of HTBZ NBI-98854 in the Male Sprague Dawley Rat	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.3.1-2 (4.2.2.2-16及び 4.2.3.2-4と同じ)	■-2059	NBI-98854: A 2-Phase Maximum Tolerated Oral Single Dose and 7-Day Repeat Dose Study in Rats (Non-GLP)	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考
4.2.3.1-3 (4.2.2.2-31及び 4.2.3.2-9と同じ)	■-3327	NBI-98854: A 2-Phase Maximum Tolerated Single dose and 7-Day Repeat dose Oral Toxicity Study in Dogs (Non-GLP)	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.2-1 (4.2.2.2-8と同じ)	■-98854- 007-TX	24-Day Oral Safety Assessment and Toxicokinetics of NBI-98854 in CD-1 Mice	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.3.2-2 (4.2.2.2-11と同じ)	20021098	A 91-Day Study of NBI-98854 by Oral Gavage in Mice with a 28-Day Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2-3 (4.2.3.1-1と同じ)	■-98854- 001-TX	Maximum Tolerated Dose of HTBZ NBI-98854 in the Male Sprague Dawley Rat	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.3.2-4 (4.2.2.2-16及び 4.2.3.1-2と同じ)	■-2059	NBI-98854: A 2-Phase Maximum Tolerated Oral Single Dose and 7-Day Repeat Dose Study in Rats (Non-GLP)	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考
4.2.3.2-5 (4.2.2.2-17と同じ)	Tox-HTBZ- 98854-07-02	12 Day Oral Safety Assessment and Toxicokinetics of Daily HTBZ NBI-98854 Administration in the Male Sprague Dawley Rat	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.3.2-6 (4.2.2.2-20と同じ)	■-2064	NBI-98854: A 14-Day Oral Toxicity Study in Rats with a Minimum of 1-Week Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2-7 (4.2.2.2-22と同じ)	20008481	A 91-Day Study of NBI-98854 by Oral Gavage in Rats with a 6-Week Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2-8 (4.2.2.2-23と同じ)	8271662	A 6-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rats with a 6-Week Recovery	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価

4.2.3.2-9 (4.2.2.2-31及び 4.2.3.1-3と同じ)	■-3327	NBI-98854: A 2-Phase Maximum Tolerated Single dose and 7-Day Repeat dose Oral Toxicity Study in Dogs (Non-GLP)	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考
4.2.3.2-10 (4.2.1.3-8及び 4.2.2.2-32と同じ)	■-3332	NBI-98854 and NBI-98782: A 14-Day Oral (Capsule) Toxicity Study in Dogs with a Minimum of 1-Week Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2-11 (4.2.2.2-33と同じ)	20008482	A 91-Day Study of NBI-98854 by Oral Capsule in Dogs with a 28-Day Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2-12 (4.2.2.2-34と同じ)	20028697	A 9-month Study of NBI-98854 by Oral Capsule Administration in Dogs with a 1-month Recovery Period	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.3.1-1	Ames- Prodrugs- 98854-07-01	Ames Assay Results for NBI-98854 (VMAT2)	20■年■月～ 20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.3.3.1-2	6944-354	Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay for NBI-98854	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	6944-352	Screening Study for Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with NBI-98854 (Fumarate, Lot No. TG-1790-049-D)	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	参考
4.2.3.3.1-4	6944-355	Chromosomal Aberrations Assay in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes for NBI-98854	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.3.2-1	AD20XW.12 5■	Rat Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test Following Oral Administration of NBI-98854	20■年■月～ 20■年■月	■ (海外)	社内資料	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.4.1-1 (4.2.2.2-24と同じ)	8299648	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rats	2011年1月～ 2012年1月	(海外)	社内資料	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.4.2-1 (4.2.2.2-9と同じ)	AD20XW.2G 3R	28-Day Repeated Dose Oral Toxicity And Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice With A Preliminary 5 Day Range-finding Toxicity Study	2011年1月～ 2012年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.4.2-2 (4.2.2.2-12と同じ)	AD20XW.7G 8R	NBI-98854 di-tosylate; 26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study in Tg rasH2 Mice	2011年1月～ 2012年1月	(海外)	社内資料	評価

4.2.3.4.3 その他の試験

該当する資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.5.1-1	8235039	Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with NBI-98854 in Rats	2011年1月～ 2012年1月	(海外)	社内資料	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.5.2-1 (4.2.2.2-18と同じ)	8235040	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rats	2011年1月～ 2012年1月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2 (4.2.2.2-25と同じ)	8235042	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rabbits	2011年1月～ 2012年1月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.5.2-3 (4.2.2.2-19と同じ)	8235041	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with NBI-98854 in Rats	2011年1月～ 2012年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4 (4.2.2.2-26と同じ)	8235046	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with NBI-98854 in Rabbits	2011年1月～ 2012年1月	(海外)	社内資料	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.5.3-1 (4.2.2.5-3と同じ)	20068205	Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of NBI-98854 di-Tosylate in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.5.4-1 (4.2.2.2-4と同じ)	-98854-008-TX	A 4-Day Toxicity Study in Juvenile CD-1 Mice with NBI-98854 and NBI-98782	2011年1月～ 2011年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	社内資料	参考
4.2.3.5.4-2	-866004	An Acute Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity Study of NBI-98854 in Juvenile Mice	2011年1月 (試験終了日)	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.5.4-3 (4.2.2.2-6と同じ)	-866003	A 14-Day Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of NBI-98854 in Juvenile Mice	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.5.4-4 (4.2.2.2-7と同じ)	-866005	A 14-Day Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of NBI-98854 in Juvenile Mice	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.5.4-5 (4.2.2.2-10と同じ)	-866006	An Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of NBI-98854 in Juvenile Mice	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当する資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当する資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当する資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当する資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当する資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当する資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.7.6-1	8293871	14-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with NBI-139326 in Rats	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2	8257823	Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay for NBI-83197	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.6-3	8257824	Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay for NBI-83199	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.6-4	8257825	Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay for NBI-83200	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.6-5	AD26NP.503. [redacted]	Bacterial Reverse Mutation Assay (NBI-638091)	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.6-6	8338882	NBI-743407 di-tosylate: Bacterial Reverse Mutation Assay	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.6-7	8231300	Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay for NBI-139326	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.6-8	AD25XS.503. [redacted]	Bacterial Reverse Mutation Assay (NBI-139326)	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.6-9	AD25XS.341. [redacted]	<i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.6-10	963041	NBI-139326 Bacterial Reverse Mutation Assay in 24-well Plates (Micro Ames)	2011年1月～ 2011年1月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-11	NBI-655965 [redacted]	Computational Toxicity Assessment Using the [redacted] Model Applier	2011年1月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-12	NBI-83198R [redacted]	Computational Toxicity Assessment Using the [redacted] Model Applier	2011年1月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-13	NBI-83198S [redacted]	Computational Toxicity Assessment Using the [redacted] Model Applier	2011年1月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-14	NBI-83220 [redacted]	Computational Toxicity Assessment Using the [redacted] Model Applier	2011年1月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-15	NBI-83221 [redacted]	Computational Toxicity Assessment Using the [redacted] Model Applier	2011年1月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-16	NBI-98782 [redacted]	Computational Toxicity Assessment Using the [redacted] Model Applier	2011年1月	(海外)	社内資料	参考

4.2.3.7.6-17	NBI-98785 [REDACTED]	Computational Toxicity Assessment Using the [REDACTED] Model Applier	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-18	NBI-123673 [REDACTED]	Computational Toxicity Assessment Using the [REDACTED] Model Applier	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-19	NBI-123670 [REDACTED]	Computational Toxicity Assessment Using the [REDACTED] Model Applier	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-20	NBI-724208 [REDACTED]	Computational Toxicity Assessment Using the [REDACTED] Model Applier	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-21	NBI-743407 [REDACTED]	Computational Toxicity Assessment Using the [REDACTED] Model Applier	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (海外)	社内資料	参考
4.2.3.7.6-22	NBI-743407 [REDACTED]	Computational Evaluation of the Toxicity of NBI-743407, NBI-98782, and NBI-98854	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (海外)	社内資料	参考

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	試験番号	試験表題	試験実施期間	試験実施場所 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.7.7-1	20072835	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of NBI-98854 di-Tosylate in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] (海外)	社内資料	評価

試験表題中のNBI-98854 はValbenazineと同一である

4.3 参考文献

資料番号	表題, 著者名, 出典	モジュール 番号
4.3-1	Andersson DR, Nissbrandt H, Bergquist F. Partial depletion of dopamine in substantia nigra impairs motor performance without altering striatal dopamine neurotransmission. Eur J Neurosci. 2006 Jul;24(2):617-24.	2.4 2.6.1 2.6.2 2.6.6
4.3-2	Benvenga MJ, Del Vecchio RA, Capacchione JF, Jerussi TP. An in vivo alpha-2 assay reversal of opioid-induced muscular rigidity and neuroleptic-induced ptosis. J Pharmacol Toxicol Methods. 1992 Mar;27(1):45-50.	2.4 2.6.1 2.6.2 2.6.6
4.3-3	Blanchet PJ, Parent MT, Rompré PH, Lévesque D. Relevance of animal models to human tardive dyskinesia. Behav Brain Funct. 2012 Mar 9;8:12.	2.6.2
4.3-4	Calne DB, Webster RA. Tremor induced by tetrabenazine. Br J Pharmacol. 1969 Oct;37(2):468-75.	2.4 2.6.6
4.3-5	Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005 Oct;74(5):424-30.	2.4 2.6.6
4.3-6	Carney EW, Kimmel CA. Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: delayed ossification and wavy ribs. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007 Dec;80(6):473-96.	2.4 2.6.6
4.3-7	Cesura AM, Bertocci B, Da Prada M. Binding of [3H]dihydrotetrabenazine and [125I]azidoiodoketanserin photoaffinity labeling of the monoamine transporter of platelet 5-HT organelles. Eur J Pharmacol. 1990 Sep 4;186(1):95-104.	2.6.2
4.3-8	Corrada Y, Rimoldi I, Arreseigor S, Marecco G, Gobello C. Prolactin reference range and pulsatility in male dogs. Theriogenology. 2006 Oct;66(6-7):1599-602.	2.6.6
4.3-9	de Gier J, Kooistra HS, Djajadiningrat-Laanen SC, Dieleman SJ, Okkens AC. Temporal relations between plasma concentrations of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol-17beta, progesterone, prolactin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone during the follicular, ovulatory, and early luteal phase in the bitch. Theriogenology. 2006 Apr 15;65(7):1346-59.	2.6.6
4.3-10	De Vera Mudry MC, Kronenberg S, Komatsu S, Aguirre GD. Blinded by the light: retinal phototoxicity in the context of safety studies. Toxicol Pathol. 2013 Aug;41(6):813-25.	2.6.6
4.3-11	Erickson JD, Eiden LE, Hoffman BJ. Expression cloning of a reserpine-sensitive vesicular monoamine transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Nov 15;89(22):10993-7.	2.6.1
4.3-12	Erickson JD, Schafer MK, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E. Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 May 14;93(10):5166-71.	2.6.1 2.6.2
4.3-13	FDA Draft Guidance for Industry (2001) Statistical aspects of the design, analysis, and interpretation of chronic rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals. Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Maryland.	2.6.6
4.3-14	Frye CA, Erskine MS. Influence of time of mating and paced copulation on induction of pseudopregnancy in cyclic female rats. J Reprod Fert. 1990 Nov;90(2):375-85.	2.4 2.6.6

4.3-15	Gerardo-Gettens T, Moore BJ, Stern JS, Horwitz BA. Prolactin stimulates food intake in a dose-dependent manner. Am J Physiol. 1989 Jan;256(1 Pt 2):R276-80.	2.4 2.6.6
4.3-16	Gonzalez AM, Walther D, Pazos A, Uhl GR. Synaptic vesicular monoamine transporter expression: distribution and pharmacologic profile. Brain Res Mol Brain Res. 1994 Mar;22(1-4):219-26.	2.6.1
4.3-17	Greaves P. Chapter 13. Endocrine Glands. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 4th Ed. Academic Press (New York); 2012.	2.4 2.6.6
4.3-18	Hammond TG, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Redfern WS, Sullivan AT, Camm AJ. Methods of collecting and evaluating non-clinical cardiac electrophysiology data in the pharmaceutical industry: results of an international survey. Cardiovasc Res. 2001 Mar;49(4):741-50.	2.6.2
4.3-19	Holzgrefe HH, Cavero I, Gleason CR, Warner WA, Buchanan LV, Gill MW, Burkett DE, Durham SK. Novel probabilistic method for precisely correcting the QT interval for heart rate in telemetered dogs and cynomolgus monkeys. J Pharmacol Toxicol Methods. 2007;55(2):159-75.	2.6.2 2.6.3
4.3-20	Jacobson-Kram D. White paper: Review of the NBI-98854 rat carcinogenicity study findings.	2.4 2.6.6
4.3-21	Kilbourn M, Lee L, Vander Borgh T, Jewett D, Frey K. Binding of α -dihydrotetrabenazine to the vesicular monoamine transporter is stereospecific. Eur J Pharmacol. 1995;278(3):249-52.	2.6.1 2.6.2
4.3-22	Kimmel CA, Wilson JG. Skeletal deviations in rats: malformations or variations? Teratology. 1973 Dec;8(3):309-16.	2.6.6
4.3-23	Koeppel RA, Frey KA, Kuhl DE, Kilbourn MR. Assessment of extrastriatal vesicular monoamine transporter binding site density using stereoisomers of [11C]dihydrotetrabenazine. J Cereb Blood Flow Metab. 1999 Dec;19(12):1376-84.	2.6.1
4.3-24	Koeppel RA, Frey KA, Kume A, Albin R, Kilbourn MR, Kuhl DE. Equilibrium versus compartmental analysis for assessment of the vesicular monoamine transporter using (+)-alpha-[11C]dihydrotetrabenazine (DTBZ) and positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab. 1997 Sep;17(9):919-31.	2.6.1
4.3-25	Levin S, Semler D, Ruben Z. Effects of two weeks of feed restriction on some common toxicologic parameters in Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 1993;21(1):1-14.	2.6.6
4.3-26	Liu Y, Roghani A, Edwards RH. Gene transfer of a reserpine-sensitive mechanism of resistance to N-methyl-4-phenylpyridinium. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Oct 1;89(19):9074-8.	2.6.1
4.3-27	Login IS, Cronin MJ, Harcus CT, MacLeod RM. Neuroendocrine evidence that tetrabenazine is a dopamine antagonist. Proc Soc Exp Biol Med. 1983 Feb;172(2):225-31.	2.4 2.6.1 2.6.2 2.6.6
4.3-28	Lucas JN, Rudmann DG, Credille KM, Irizarry AR, Peter A, Snyder PW. The rat mammary gland: morphologic changes as an indicator of systemic hormonal perturbations induced by xenobiotics. Toxicol Pathol. 2007 Feb;35(2):199-207.	2.4 2.6.6
4.3-29	Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beaclair L, Miller R. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. Can J Psychiatry 2005;50(9):541-7.	2.6.1

4.3-30	Matsunaga T, Mitsui T, Harada T, Inokuma M, Murano H, Shibutani Y. QT corrected for heart rate and relation between QT and RR intervals in beagle dogs. J Pharmacol Toxicol Methods. 1997;38(4):201-9.	2.6.2 2.6.3
4.3-31	Mehvar R, Jamali F, Watson MWB, Skelton D. Pharmacokinetics of tetrabenazine and its major metabolite in man and rat. Bioavailability and dose dependency studies. Drug Metab Dispos. 1987;15(2):250-5.	2.6.1
4.3-32	Merickel A, Kaback HR, Edwards RH. Charged residues in transmembrane domains II and XI of a vesicular monoamine transporter form a charge pair that promotes high affinity substrate recognition. J Biol Chem. 1997 Feb 28;272(9):5403-8.	2.6.1
4.3-33	Miyazaki H, Tagawa M. Rate-correction technique for QT interval in long-term telemetry ECG recording in beagle dogs. Exp Anim. 2002;51(5):465-75.	2.6.2 2.6.3
4.3-34	Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. Invest. Ophthalmol. 1966; 5(5):450-473.	2.6.6
4.3-35	Omata T, Kasai C, Hashimoto M, Hombo T, Yamamoto K. QT PRODACT: comparison of non-clinical studies for drug-induced delay in ventricular repolarization and their role in safety evaluation in humans. J Pharmacol Sci. 2005;99(5):531-41.	2.6.2
4.3-36	Ose K, Miyata K, Yoshioka K, Okuno Y. Effects of hyperprolactinemia on toxicological parameters and proliferation of islet cells in male rats. J Toxicol Sci. 2009 Apr;34(2):151-62.	2.4 2.6.6
4.3-37	Parkinson A, Ogilvie BW, Buckley DB, Kazmi F, Czerwinski M, Parkinson O. Biotransformation of xenobiotics. In: Klaassen CD, editor. Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons. 8th ed. Columbus (OH) : Mcgraw-Hill Education; 2013. p. 185-366.	2.6.4
4.3-38	Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. Microbiol Rev. 1996 Dec;60(4):575-608.	2.6.1
4.3-39	Peter D, Jimenez J, Liu Y, Kim J, Edwards RH. The chromaffin granule and synaptic vesicle amine transporters differ in substrate recognition and sensitivity to inhibitors. J Biol Chem. 1994 Mar 11;269(10):7231-7.	2.6.1
4.3-40	Peter D, Liu Y, Sternini C, de Giorgio R, Brecha N, Edwards RH. Differential expression of two vesicular monoamine transporters. J Neurosci. 1995 Sep;15(9):6179-88.	2.6.1
4.3-41	Petrere JA, Rohn WR, Grantham LE, Anderson JA. Food restriction during organogenesis in rabbits: effects on reproduction and the offspring. Fundam Appl Toxicol. 1993 Nov;21(4):517-22.	2.4 2.6.6
4.3-42	Pettibone DJ, Totaro JA, Pflueger AB. Tetrabenazine-induced depletion of brain monoamines: characterization and interaction with selected antidepressants. Eur J Pharmacol. 1984 Jul 20;102(3-4):425-30.	2.6.1
4.3-43	Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs. 2014 May;28(5):421-53.	2.4 2.6.6
4.3-44	Rehm S, Stanislaus DJ, Wier PJ. Identification of drug-induced hyper- or hypoprolactinemia in the female rat based on general and reproductive toxicity study parameters. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007 Jun;80(3):253-7.	2.4 2.6.6
4.3-45	Rudmann DG and Foley GL. Female Reproductive System. In: Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd ed. Haschek WM, Rousseaux CG, and Wallig MA, editors. ELSEVIER (Amsterdam); 2013; pp: 2599-2663.	2.4 2.6.6
4.3-46	Russo, J. Significance of rodent mammary tumors for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2015 Feb;43(2):145-70.	2.4 2.6.6

4.3-47	Surratt CK, Persico AM, Yang XD, Edgar SR, Bird GS, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, Uhl GR. A human synaptic vesicle monoamine transporter cDNA predicts posttranslational modifications, reveals chromosome 10 gene localization and identifies TaqI RFLPs. FEBS Lett. 1993 Mar 8;318(3):325-30.	2.6.1
4.3-48	Tanra AJ, Kagaya A, Okamoto Y, Muraoka M, Motohashi N, Yamawaki S. TJS-010, a new prescription of oriental medicine, antagonizes tetrabenazine-induced suppression of spontaneous locomotor activity in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995 Sep;19(5):963-71.	2.4 2.6.1 2.6.2 2.6.6
4.3-49	Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. Ther Clin Risk Manag. 2007 Oct;3(5):929-51.	2.4 2.6.6
4.3-50	Toyoshima S, Kanno A, Kitayama T, Sekiya K, Nakai K, Haruna M, Mino T, Miyazaki H, Yano K, Yamamoto K. QT PRODACT: in vivo QT assay in the conscious dog for assessing the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals. J Pharmacol Sci. 2005;99(5):459-71.	2.6.2
4.3-51	Uchida Y, Ohtsuki S, Kamiie J, Ohmine K, Iwase R, Terasaki T. Quantitative targeted absolute proteomics for 28 human transporters in plasma membrane of Caco-2 cell monolayer cultured for 2, 3, and 4 weeks. Drug Metab Pharmacokinet. 2015 Apr;30(2):205-8.	2.6.4
4.3-52	Weihe E, Eiden LE. Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. FASEB J. 2000 Dec;14(15):2435-49.	2.4 2.6.1
4.3-53	Yao Z, Wei X, Wu X, Katz JL, Kopajtic T, Greig NH, Sun H. Preparation and evaluation of tetrabenazine enantiomers and all eight stereoisomers of dihydrotetrabenazine as VMAT2 inhibitors. Eur J Med Chem. 2011 May;46(5):1841-8.	2.6.1 2.6.2
4.3-54	Yu QS, Luo W, Deschamps J, Holloway HW, Kopajtic T, Katz JL, Brossi A, Greig NH. Preparation and Characterization of Tetrabenazine Enantiomers against Vesicular Monoamine Transporter 2. ACS Med Chem Lett. 2010 Mar 31;1(3):105-9.	2.6.2
4.3-55	Zucker M, Weizman A, Rehavi M. Characterization of high-affinity [3H]TBZOH binding to the human platelet vesicular monoamine transporter. Life Sci. 2001 Sep 28;69(19):2311-7.	2.6.1 2.6.2
4.3-56	コレアジン®添付文書	2.4 2.6.1
4.3-57	FDAホームページ [Internet]. Maryland: Food and Drug Administration. [cited 2021 Dec 21]. Available from: https://www.fda.gov/media/116739/download	2.6.6

第5部（モジュール5）臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

5.3 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

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.1.1-1	NBI-98854-1204	A Phase 1, Open-Label, Two-Cohort, Single Dose Study to Assess the Mass Balance, Route of Elimination, and Metabolic Profile of [^{14}C]-Labeled NBI-98854 and Absolute Bioavailability of NBI-98854 in Healthy Male Volunteers	2011年11月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.1.1-2	NBI-98854-1504	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Cohort, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Two NBI-98854 Capsule Formulations and the Effect of Food on NBI-98854 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	2011年11月～2012年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	有

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.1.2-1	NBI-98854-1602	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Two NBI-98854 Capsule Formulations in Healthy Adult Subjects	2011年11月～2012年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無

5.3.1.3 In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/参考	申請電子 データ有無
5.3.1.3-1	20AD015	MT-5199カプセル 40 mg／処方違いの生物学的同等性試験（溶出挙動）	2011年11月	田辺三菱製薬株式会社(国内)	評価	無

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.1.4-1	142088	Validation of a Method for the Determination of NBI-98782 and NBI-98854 in Human Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20 年 月 ～ 20 年 月	(海外)	評価	無
5.3.1.4-2	142988	Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Human Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20 年 月 ～ 20 年 月	(海外)	評価	無
5.3.1.4-3	1400319	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Human Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20 年 月 ～ 20 年 月	(海外)	評価	無
5.3.1.4-4	1400548	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Pediatric Human Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20 年 月 ～ 20 年 月	(海外)	評価	無
5.3.1.4-5	1401525	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Human Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20 年 月 ～ 20 年 月	(海外)	評価	無
5.3.1.4-6	1401666	Partial Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Human Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20 年 月 ～ 20 年 月	(海外)	評価	無
5.3.1.4-7	82/004V	Validation of a Quantitative Method for the HPLC and AMS Analysis of [¹⁴ C]-NBI-98854 in Human Plasma (K ₂ EDTA)	20 年 月 ～ 20 年 月	(海外)	評価	無

5.3.1.4-8	1401527	Validation of a Method for the Determination of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 in Human Urine by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20 年 月～20 年 月	(海外)	評価	無
5.3.1.4-9	15129	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of MT-5199 and its metabolites (NBI-98782 and NBI-136110) in Human Plasma using LC/MS/MS	20 年 月～20 年 月	(国内)	評価	無
5.3.1.4-10	17018	Partial Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of MT-5199 and its metabolites (NBI-98782 and NBI-136110) in Human Plasma using LC/MS/MS (I.S. change)	20 年 月～20 年 月	(国内)	評価	無
5.3.1.4-11	15130	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of MT-5199 and its metabolites (NBI-98782 and NBI-136110) in Human Urine using LC/MS/MS	20 年 月～20 年 月	(国内)	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/参考	申請電子 データ有無
5.3.2.1-1 (4.2.2.3-1と同じ)	277N-1102	Determination of <i>In Vitro</i> Protein Binding of NBI-98854 in CD-1 Mouse, Sprague Dawley Rat, New Zealand White Rabbit, Beagle Dog, and Human Plasma Using Ultrafiltration, and Determination of <i>In Vitro</i> Blood/Plasma Partitioning of NBI-98854 in Human Whole Blood	20 年 月～20 年 月	(海外)	評価	無
5.3.2.1-2 (4.2.2.3-2と同じ)	277N-1101	Determination of <i>In Vitro</i> Protein Binding of NBI-98782 in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, and Human Plasma Using Equilibrium Dialysis, and Determination of <i>In Vitro</i> Blood/Plasma Partitioning of NBI-98782 in Human Whole Blood Amendment 1	20 年 月～20 年 月	(海外)	評価	無

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.2.2-1	NBI-98854-1302	A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Subjects	2011年1月～2011年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	有
5.3.2.2-2	NBI-98854-1502	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Subjects	2011年1月～2011年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	有
5.3.2.2-3	NBI-98854-1503	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of NBI-98854 on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects	2011年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	有
5.3.2.2-4	NBI-98854-1507	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of NBI-98854 on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Subjects	2011年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.2.2-5	NBI-98854-1703	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Paroxetine, a Strong CYP2D6 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Valbenazine in Healthy Subjects	2011年1月～2011年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	有

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.2.3-1 (4.2.2.2-1と同じ)	■-98854-001-MT	<i>In vitro</i> Permeability and Metabolic Stability of NBI-98854 and NBI-98782	～20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	評価	無
5.3.2.3-2 (4.2.2.4-2と同じ)	■-98854-002-MT	Characterization of Metabolites of NBI-98854 <i>In Vivo</i> and <i>In Vitro</i>	～20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	評価	無
5.3.2.3-3 (4.2.2.6-1と同じ)	■-98854-002-MT	<i>In vitro</i> Metabolism and Drug-Drug Interaction Studies of NBI-98854 and NBI-98782	～20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	評価	無
5.3.2.3-4 (4.2.2.6-2と同じ)	■-98854-001-MT	Evaluation of the potential for CYP Inhibition and Induction by NBI-136110, a metabolite of NBI-98854 in Humans	～20■年■月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	評価	無
5.3.2.3-5 (4.2.2.6-3と同じ)	■5100	<i>In Vitro</i> Evaluation of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 as Inhibitors of CYP2B6, CYP2C8 and CYP2E1 in Human Liver Microsomes	20■年■月～20■年■月	■ (海外)	評価	無
5.3.2.3-6 (4.2.2.6-7と同じ)	■-011/■ 034	Assessment of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 as inhibitors of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport.	20■年■月～20■年■月	■ (海外)	評価	無
5.3.2.3-7 (4.2.2.6-4と同じ)	■3088	<i>In Vitro</i> Evaluation of NBI-98854 and NBI-98782 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	20■年■月～20■年■月	■ (海外)	評価	無
5.3.2.3-8 (4.2.2.6-6と同じ)	■-1813-■	<i>In Vitro</i> Evaluation of NBI-98854 and NBI-98782 as a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3	20■年■月～20■年■月	■ (国内)	評価	無
5.3.2.3-9 (4.2.2.6-8と同じ)	■-1775-■	Assessment of NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110 as inhibitors of human MATE1 and MATE2-K mediated transport	20■年■月～20■年■月	■ (国内)	評価	無

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.3.1-1	MT-5199-J01	MT-5199の日本人健康成人男性を対象とした第I相試験(単回・反復投与試験)	2011年1月～2011年12月	田辺三菱製薬株式会社(国内)	評価	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.3.3-1	NBI-98854-1102	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Three-Treatment-Period Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Relative Bioavailability, and Safety of Two Different NBI-98854 Formulations and the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Capsule Formulation in Healthy Adult Subjects and an Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of an NBI-98854 Capsule Formulation in Healthy Elderly Subjects	2011年1月～2011年12月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	有
5.3.3.3-2	NBI-98854-1303	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Dose of NBI-98854 in Subjects with Mild, Moderate, or Severe Hepatic Insufficiency	2011年1月～2011年12月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	有
5.3.3.3-3	NBI-98854-1701	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Valbenazine (NBI-98854) in Subjects with Normal Renal Function and Severe Renal Impairment	2011年1月～2011年12月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.3.5-1	20██-PK-056	POPULATION PHARMACOKINETICS, EXPOSURE-EFFICACY AND EXPOSURE SAFETY ANALYSIS OF NBI- 98854 INDICATED FOR THE TREATMENT OF TARDIVE DYSKINESIA	20██年██月██日 (報告書作成日)	██ (海外)	参考	有
5.3.3.5-2	MTPC-PMX-NBI- 98854-2155	Abbreviated Modeling and Simulation Report POPULATION PHARMACOKINETIC AND EXPOSURE-RESPONSE ANALYSIS OF VALBENAZINE FOR JAPANESE SUBJECTS	20██年██月██日 (報告書作成日)	██ (海外)	参考	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

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.4.1-1	NBI-98854-1401	A Phase 1, Randomized, Single-Dose, Double-Blind, Crossover, Placebo- and Moxifloxacin-Controlled Study to Evaluate the Effect of NBI-98854 on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects	20██年██月～20██ 年██月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	評価	有
5.3.4.1-2	NBI-98854-1301	A Phase 1, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of NBI- 98854	20██年██月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	評価	有
5.3.4.1-3	NBI-98854-0901	A Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled, Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Men	20██年██月～20██ 年██月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	評価	有

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当する資料なし

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

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.5.1-1	MT-5199-J02	MT-5199の遅発性ジスキネジア患者を対象とした検証的試験及び継続長期投与試験	2017年6月～2020年9月	田辺三菱製薬株式会社(国内)	評価	有
5.3.5.1-2	NBI-98854-1101	A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder	2011年9月～2012年2月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.1-3	NBI-98854-1201	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder	2012年10月～2013年10月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.1-4	NBI-98854-1202	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Titration Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia	2013年2月～2013年12月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.1-5	NBI-98854-1304	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel, Fixed-Dose Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia	2014年11月～2016年8月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.1-6	NBI-98854-TD4001	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Potential for Clinical Dependence and Withdrawal Symptoms Associated with Valbenazine	2018年9月～2019年5月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.1-7	NBI-98854-TD4002	A Phase 4, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Persistence of Effect and Safety of Valbenazine for the Treatment of Tardive Dyskinesia	2019年3月～2020年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.5.2-1	NBI-98854-1001	A Phase 2, Open-Label, Dose Titration Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder	2011年2月～2011年4月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.2-2	NBI-98854-1402	A Phase 3, Open-Label, Safety and Tolerability Study of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia	2015年4月～2017年3月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.2-3	NBI-98854-1506	Open-Label Rollover Study for Continuing Valbenazine (NBI-98854) Administration for the Treatment of Tardive Dyskinesia	2016年6月～2017年6月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.5.3-1		INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY NBI-98854 (VALBENZAZINE TOSYLATE)	20●●年●●月●●日 (報告書作成日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.3-2		INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY NBI-98854 (VALBENZAZINE TOSYLATE)	20●●年●●月●●日 (報告書作成日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.3-3		120-DAY SAFETY UPDATE NBI-98854 (VALBENZAZINE TOSYLATE)	20●●年●●月●●日 (報告書作成日)	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.5.3-4	20●●-PK-057	CONCENTRATION-QT ANALYSES	20●●年●●月●●日 (報告書作成日)	●●●●●● (海外)	評価	有
5.3.5.3-5		遅発性ジスキネジア患者を対象としたMT-5199のCTD用追加解析 統計解析計画書及び解析結果	20●●年●●月●●日 (報告書作成日)	田辺三菱製薬株式会社(国内)	評価	無

5.3.5.3-6	SIM/MIT/4/A	DEVELOPMENT OF A PBPK MODEL FOR MT-5199/NBI-98854 AND ITS ACTIVE METABOLITE NBI-98782 WITH THE SIMCYP POPULATION-BASED SIMULATOR AND SUBSEQUENT EVALUATION OF DDI LIABILITY AS A VICTIM OF CYP3A4 AND CYP2D6	20 年 月	(海外)	参考	無
5.3.5.3-7	ADDENDUM SIM/MIT/4/A	DEVELOPMENT OF A PBPK MODEL FOR MT-5199/NBI-98854 AND ITS ACTIVE METABOLITE NBI-98782 WITH THE SIMCYP POPULATION-BASED SIMULATOR AND SUBSEQUENT EVALUATION OF DDI LIABILITY AS A VICTIM OF CYP3A4 AND CYP2D6	20 年 月	(海外)	参考	無
5.3.5.3-8	ADDENDUM2 SIM/MIT/4/A	DEVELOPMENT OF A PBPK MODEL FOR MT-5199/NBI-98854 AND ITS ACTIVE METABOLITE NBI-98782 WITH THE SIMCYP POPULATION-BASED SIMULATOR AND SUBSEQUENT EVALUATION OF DDI LIABILITY AS A VICTIM OF CYP3A4 AND CYP2D6	20 年 月	(海外)	参考	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当する資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.6-1		INGREZZA [®] (valbenazine) capsules, for oral use NDA 209241 Periodic Adverse Drug Experience Report 11 April 2017 to 10 July 2017	2017年4月～2017 年7月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-2		INGREZZA [®] (valbenazine) capsules, for oral use NDA 209241 Periodic Adverse Drug Experience Report 11 July 2017 to 10 October 2017	2017年7月～2017 年10月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-3		INGREZZA [®] (valbenazine) capsules, for oral use NDA 209241 Periodic Adverse Drug Experience Report 11 October 2017 to 10 January 2018	2017年10月～2018 年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-4		INGREZZA [®] (valbenazine) capsules, for oral use NDA 209241 Periodic Adverse Drug Experience Report 11 January 2018 to 10 April 2018	2018年1月～2018 年4月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-5		INGREZZA [®] (valbenazine) capsules, for oral use NDA 209241 Periodic Adverse Drug Experience Report 11 April 2018 to 10 July 2018	2018年4月～2018 年7月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-6		INGREZZA [®] (VALBENAZINE) CAPSULES, FOR ORAL USE NDA 209241 PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 11 JULY 2018 THROUGH 10 OCTOBER 2018	2018年7月～2018 年10月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無

5.3.6-7		Ingrezza® (Valbenazine) Capsules, For Oral Use NDA 209241 7 th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report 11 October 2018 Through 10 January 2019	2018年10月～2019 年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-8		Ingrezza® (Valbenazine) Capsules, For Oral Use NDA 209241 8 th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report 11 January 2019 Through 10 April 2019	2019年1月～2019 年4月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-9		Ingrezza® (Valbenazine) Capsules, For Oral Use NDA 209241 9 th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report 11 April 2019 Through 10 July 2019	2019年4月～2019 年7月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-10		Ingrezza® (Valbenazine) Capsules, For Oral Use NDA 209241 10 th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report 11 July 2019 Through 10 October 2019	2019年7月～2019 年10月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-11		Ingrezza® (Valbenazine) Capsules, For Oral Use NDA 209241 11 th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report 11 October 2019 Through 10 January 2020	2019年10月～2020 年1月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無

5.3.6-12		Ingrezza® (Valbenazine) Capsules, For Oral Use NDA 209241 12 th Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report 11 January 2020 Through 10 April 2020	2020年1月～2020 年4月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-13		INGREZZA® (valbenazine) capsules, for oral use NDA 209241 Analysis of Hypersensitivity and Dermatological Reactions	2017年4月～2017 年10月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-14		INGREZZA® (valbenazine) capsules, for oral use NDA 209241 Analysis of Parkinsonism Events	2017年4月～2018 年5月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-15		海外の使用実績集計データ(SAE)	2017年4月～2020 年12月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-16		海外の使用実績集計データ(過敏症)	2017年4月～2020 年12月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-17		海外の使用実績集計データ(パーキンソニズム)	2017年4月～2020 年12月	Neurocrine Biosciences, Inc. (海外)	参考	無
5.3.6-18		海外市販後死亡症例リスト	2017年4月～2020 年12月	田辺三菱製薬株式会 社(国内)	参考	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号		タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.7—1		用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	—	—
5.3.7—2		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	—	—	—	—
5.3.7—3		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	—	—	—	—
5.3.7—4		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	—	—	—	—
5.3.7—5		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	—	—	—	—

5.4 参考文献

資料番号	表題, 著者名, 出典	モジュール番号	文献番号
5.4—1	高橋三郎, 大野裕, 監修. 染矢俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 三村將, 村井俊哉, 訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京: 医学書院; 2014 p. 706.	2.5	1)
5.4—2	Emsley R, Niehaus DJH, Oosthuizen PP, Koen L, Chiliza B, Fincham D. Subjective awareness of tardive dyskinesia and insight in schizophrenia. Eur Psychiatry. 2011;26(5):293-6.	2.5	2)
5.4—3	Yassa R, Jones BD. Complications of tardive dyskinesia: A review. Psychosomatics. 1985;26(4):305-13.	2.5	3)
5.4—4	Strassnig M, Rosenfeld A, Harvey PD. Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning. CNS Spectrums. 2018;23(6):370-7.	2.5	4)
5.4—5	Gregory RP, Smith PT, Rudge P. Tardive dyskinesia presenting as severe dysphagia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:1203-4.	2.5	5)
5.4—6	Goldberg RJ, Morris PLP, Lidofsky S. Tardive dyskinesia presenting as gastrointestinal disorder. J Clin Psychiatry. 1990;51:253-4.	2.5	6)
5.4—7	Bhimanil MM, Khan MM, Khan MFA, Waris MS. Respiratory dyskinesia — an under-recognized side-effect of neuroleptic medications. J Pak Med Assoc. 2011;61:930-2.	2.5	7)
5.4—8	Chiang E, Pitts WM Jr, Rodriguez-Garcia M. Respiratory dyskinesia: review and case reports. J Clin Psychiatry. 1985;46:232-4.	2.5	8)
5.4—9	Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. Can J Psychiatry. 2005;50(9):541-7.	2.5	9)
5.4—10	Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. Curr Opin Psychiatry. 2008;21(2):151-6.	2.5	10)
5.4—11	Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. World Psychiatry. 2018;17(3):330-40.	2.5	11)
5.4—12	Xiang YT, Wang CY, Si TM, Lee EHM, He YL, Ungvari GS, et al. Tardive dyskinesia in the treatment of schizophrenia: the findings of the Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern (REAP) survey (2001 - 2009). Int J Clin Pharmacol Ther. 2011;49(6):382-7.	2.5	12)
5.4—13	日本神経精神薬理学会, 編集. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2017.	2.5	13)
5.4—14	Caroff SN, Mu F, Ayyagari R, Schilling T, Abler V, Carroll B. Hospital utilization rates following antipsychotic dose reductions: implications for tardive dyskinesia. BMC Psychiatry. 2018;18(1):330-40.	2.5	14)
5.4—15	Bassitt DP, Louzã Neto MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1998;248(4):209-11.	2.5	15)
5.4—16	Kinon BJ, Jeste DV, Kollack-Walker S, Stauffer V, Liu-Seifert H. Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients: a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004;28(6):985-96.	2.5	16)

5.4—17	Emsley R, Turner HJ, Schronen J, Botha K, Smit R, Oosthuizen PP. A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. 2004;65(5):696-701.	2.5	17)
5.4—18	Cortese L, Caligiuri MP, Williams R, Schieldrop P, Manchanda R, Malla A, et al. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(1):69–73.	2.5	18)
5.4—19	Greil W, Haag H, Rossnagl G, Rüther E. Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study. Br J Psychiatry. 1984;145(3):304-10.	2.5	19)
5.4—20	Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, Chan RC, Wu HR, Zhou DF. Extract of ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2011;72(5):615-21.	2.5	20)
5.4—21	Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, Dwolatzky T, Lerner V. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. J Clin Psychiatry. 2007;68(7):1031-7.	2.5	21)
5.4—22	Weihe E, Eiden LE. Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. FASEB J. 2000;14(15):2435-49.	2.5	22)
5.4—23	Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. Am J Psychiatry. 1999;156(8):1279-81.	2.5 2.7.3	23) 10)
5.4—24	Anderson KE, Stamler D, Davis MD, Factor SA, Hauser RA, Isojärvi J, et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Psychiatry. 2017;4:595-604.	2.5 2.7.3	24) 11)
5.4—25	Stacy M, Sajatovic M, Kane JM, Cutler AJ, Liang GS, O'Brien CF, et al. Abnormal involuntary movement scale in tardive dyskinesia: minimal clinically important difference. Mov Disord. 2019;34(8):1203-9.	2.5 2.7.3	25) 12)
5.4—26	厚生労働省ホームページ [Internet]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare. [cited 2021 Feb 18]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/	2.5	26)
5.4—27	Kochanek KD, Xu J, Arias E. Mortality in the United States, 2019. NCHS Data Brief. 2020;(395):1-8.	2.5	27)
5.4—28	Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, Tamakoshi K, Kondo T, Suzuki S, et al. BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. Obesity (Silver Spring). 2010;18(2):362-9.	2.5	28)
5.4—29	Ballesteros J, González-Pinto A, Bulbena A. Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: results of a meta-analysis of seven independent studies. J Clin Psychopharmacol. 2000;20(2):188-94.	2.5	29)
5.4—30	Chong SA, Tay JAM, Subramaniam M, Pek E, Machin D. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 2009;29(1):5-8.	2.5	30)
5.4—31	Dean CE, Thuras PD. Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US National Death Index. Br J Psychiatry. 2009;194(4):360-4.	2.5	31)
5.4—32	Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015;72(4):334–41.	2.5	32)
5.4—33	Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. JAMA Psychiatry. 2015;72(12):1172-81.	2.5	33)

5.4—34	Ösby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. <i>Arch Gen Psychiatry</i> . 2001;58(9):844-50.	2.5	34)
5.4—35	Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. <i>Lancet</i> . 2003;361:653-61.	2.5	35)
5.4—36	Kato M, Hori H, Inoue T, Iga J, Iwata M, Inagaki T, et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>Mol Psychiatry</i> . 2021;26:118-33.	2.5	36)
5.4—37	Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review. <i>Hum Psychopharmacol Clin Exp</i> . 2010;25:281-97.	2.5	37)
5.4—38	Uchida Y, Ohtsuki S, Kamiie J, Ohmine K, Iwase R, Terasaki T. Quantitative targeted absolute proteomics for 28 human transporters in plasma membrane of Caco-2 cell monolayer cultured for 2, 3, and 4 weeks. <i>Drug Metab Pharmacokinet</i> . 2015;30(2):205-8.	2.7.2	1)
5.4—39	Parkinson A, Ogilvie BW, Buckley DB, Kazmi F, Czerwinski M, Parkinson O. Biotransformation of xenobiotics. In: Klaassen CD, editor. <i>Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons</i> . 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013. p. 185-366.	2.7.2	2)
5.4—40	Gong J, Gan J, Masson E, Syed S, Xia YQ, Williams D, et al. Metabolic chiral inversion of brivanib and its relevance to safety and pharmacology. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2012;40(12):2374-80.	2.7.2	3)
5.4—41	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. <i>Pharm Res</i> . 1993;10(7):1093-5.	2.7.2	4)
5.4—42	Rowland M, Matin SB. Kinetics of drug-drug interactions. <i>J Pharmacokinet Biopharm</i> . 1973;1(6):553-67.	2.7.2	5)
5.4—43	Ito K, Hallifax D, Obach RS, Houston JB. Impact of parallel pathways of drug elimination and multiple cytochrome P450 involvement on drug-drug interactions: CYP2D6 paradigm. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2005;33(6):837-44.	2.7.2	6)
5.4—44	Bohnert T, Patel A, Templeton I, Chen Y, Lu C, Lai G, et al. Evaluation of a new molecular entity as a victim of metabolic drug-drug interactions--an industry perspective. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2016;44(8):1399-423.	2.7.2	7)
5.4—45	Johnson TN, Boussery K, Rowland-Yeo K, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. A semi-mechanistic model to predict the effects of liver cirrhosis on drug clearance. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2010;49(3):189-206.	2.7.2	8)
5.4—46	Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. <i>BMC Neurology</i> . 2005;5(1):p.5.	2.7.2	9)