

ミチーガ皮下注用 60mg シリンジに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 Nemolizumabについて	3
1.5.1.2 対象疾患について	3
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 品質試験の概要	4
1.5.2.2 非臨床試験の概要	5
1.5.2.3 臨床試験の概要	6
1.5.2.4 申請製剤、申請効能以外の開発概要	9
1.5.2.4.1 国内での開発	9
1.5.2.4.2 海外での開発	9
1.5.3 特長及び有用性	9
1.5.4 承認申請	10
1.5.5 参考文献	10

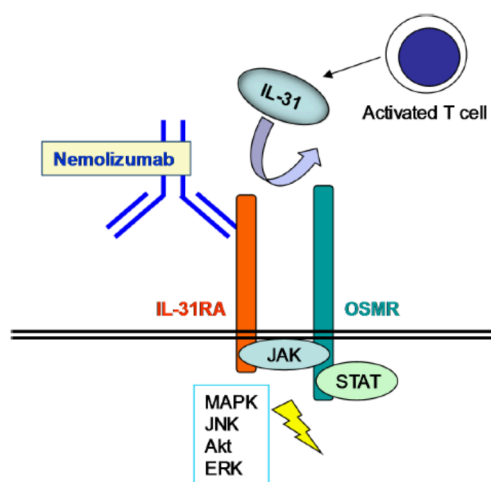
1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 Nemolizumabについて

Nemolizumabは、中外製薬株式会社（以下、中外製薬）で創製された、Interleukin-31受容体A（以下、IL-31RA）を標的とするヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体である。

Interleukin-31（以下、IL-31）は主に活性化したT細胞から産生されるサイトカインであり、IL-31がその受容体であるIL-31RAに結合すると、オンコスタチンM受容体（Oncostatin M Receptor：以下、OSMR）とヘテロダイマーを形成し、下流のヤヌスキナーゼ（Janus kinase：以下、JAK）/シグナル伝達性転写因子（Signal transducer and activator of transcription protein：以下、STAT）シグナル伝達系を活性化し、細胞内に刺激を伝達する¹⁾。Nemolizumabは、IL-31と競合的にIL-31RAに結合することによって、IL-31の受容体への結合及びそれに引き続く細胞内へのシグナル伝達を阻害する。

図 1.5-1 Nemolizumabの作用機序



1.5.1.2 対象疾患について

(1) アトピー性皮膚炎の病態及び臨床的・病態生理学的側面

アトピー性皮膚炎（Atopic dermatitis、以下、AD）は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患である。遺伝的、免疫学的及び環境的要因によって皮膚バリア機能の低下及び免疫機能の異常がもたらされ、急性病変では紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑及び痂皮が、慢性病変では浸潤性紅斑、苔癬化病変、痒疹、鱗屑及び痂皮が形成・進行する。

ADの執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらし、生活の質（Quality of life：以下、QOL）を著しく低下させる²⁾³⁾。欧米の中等症から重症のAD患者およびその保護者2,002人を対象に行った調査では、患者全体では年平均67日、重症患者では年平均162日、そう痒のために睡眠が妨げられていた⁴⁾。更に、学童期の小児AD患者では、難治性の皮疹が広範囲にある状態や強いそう痒による掻破が激しい状態が持続すると、精神的ストレスも加わり、休学、引きこもりといった社会生活上の弊害をきたし、集団生活への影響も懸念されている⁵⁾。また、そう痒に伴う掻破は、皮膚症状を悪化させ、更にそう痒が増強するという悪循環（Itch-scratch cycle）を繰り返す⁶⁾⁷⁾と

もに、皮膚感染症や眼症状等の合併症を誘引するなど、ADの病態形成にも関与している重要な症状である。

(2) アトピー性皮膚炎の治療法と問題点

アトピー性皮膚炎診断ガイドライン2018⁸⁾に示される治療アルゴリズムでは、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏による寛解導入が行われ、これら外用療法で寛解導入できない重症、最重症又は難治性の患者には、よりクラスの高いステロイド外用薬やシクロスポリン内服薬等の併用療法が行われる。近年、ADに対する初の生物学的製剤である抗IL-4/13受容体モノクローナル抗体（dupilumab）が、中等症から重症の成人AD患者の治療薬として米国、EUで承認された。日本では2018年1月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」を効能・効果として、承認を取得している。

また、ADの主要な症状であるそう痒に対しては、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏の併用の下で、抗ヒスタミン薬の内服が推奨されているが、そう痒を軽減する効果は患者個人の重症度や病像等によって異なる。シクロスポリン内服薬は、投与後速やかにそう痒が軽快することが知られている⁹⁾¹⁰⁾が、安全性の観点から、対象患者は限定され、使用期間も8～12週間に制限されている⁵⁾。現在の治療法では、ADのそう痒を適切にコントロールすることができないことから、より安全で効果の高い治療法が求められる。

Nemolizumabは、IL-31と競合的にIL-31RAに結合することによって、IL-31の受容体への結合を阻害する。IL-31は各種細胞からサイトカイン、ケモカインの産生を誘導すること¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾や角化細胞の分化を妨げ¹⁵⁾、Filaggrinの産生を低下させる¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾との報告があり、AD病態での炎症惹起及び皮膚バリア機能の破綻にも関与しているものと考えられる。このことから、nemolizumabは、ADのそう痒を抑制するとともに、炎症や皮膚バリア機能の低下を抑えることができると考え、AD患者のそう痒に対する新たな治療薬として開発することとした。

1.5.2 開発の経緯

Nemolizumabは、ADの主要な症状であるそう痒を誘発する原因の1つであるIL-31が受容体に結合することを競合的に阻害する抗IL-31RA抗体である。非臨床試験の結果から強い止痒作用を有することが示されたことにより、nemolizumabがAD治療の新たな選択肢になるものと考え、臨床開発を計画した。

中外製薬が第I相試験、第II相試験（国際共同治験）を実施した後、申請者（以下、マルホ）と中外製薬は、皮膚科疾患領域における日本でのnemolizumabの開発・販売権の許諾契約を締結した。その後、第II相試験の結果を踏まえ、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構との対面助言を経て、国内ではマルホが第III相試験を実施した。

なお、日本、台湾を除く全世界における開発・販売の独占的实施権はGalderma Pharma S.A.（以下、Galderma社）に許諾されている。

1.5.2.1 品質試験の概要

原薬及び製剤の品質に関する試験を実施し、それぞれについて適切な規格及び試験方法を設定した。本剤の申請包装形態における有効期間は、現在継続中の長期保存試験に基づき設定する。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

(1) 薬理試験

薬理試験では、効力を裏付ける試験として*in vitro*及び*in vivo*試験を実施した。

*In vitro*試験の結果、nemolizumabはヒト及びカニクイザルのIL-31RAに結合し、IL-31のIL-31RAへの結合を阻害することで、IL-31RAを介したIL-31のシグナル伝達を阻害することが示された。また、nemolizumabはIL-31RAと相同性を有するgp130を利用するサイトカイン（IL-6及びOncostatin M）のシグナル伝達に対して影響を及ぼさなかった。ヒトFcγ受容体及びヒト補体との結合の観点において、nemolizumabが定常領域を介したエフェクター作用を発現するリスクは低いことが示された。更に、nemolizumabのADCC（Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：抗体依存性細胞傷害）活性、CDC（Complement-dependent cytotoxicity：補体依存性細胞傷害）活性及びdirect cell death誘導はいずれも認められなかった。また、AD患者の皮膚組織の神経終末にIL-31RAの発現が認められたことから、皮膚の神経終末がnemolizumabの標的組織であることが示された。

*In vivo*試験の結果、nemolizumab（静脈内投与）は同一個体のカニクイザルのIL-31誘発そう痒行動に対し、40 µg/kg以上の投与量で明らかな抑制作用を示した。また、nemolizumabは臨床投与経路である皮下投与により、投与28日後においてIL-31誘発そう痒行動を有意に抑制した。更に、抗nemolizumab抗体価が陽性で血漿中nemolizumab濃度が定量下限未満となった個体を除いた解析では、投与56日後においてもIL-31誘発そう痒行動を有意に抑制した。また、抗マウスIL-31RA中和抗体（BM095）はダニ抗原誘発ADモデルマウスにおいて、掻き動作の総数を低下させるとともに皮膚炎の悪化を抑制した。

以上より、nemolizumabはIL-31RAに結合し、IL-31のIL-31RAへの結合を阻害してIL-31RAを介したIL-31のシグナル伝達を阻害することで、IL-31シグナルによって誘発されるそう痒と皮膚炎の悪化を改善すると考えられた。

(2) 薬物動態試験

雄性カニクイザルにnemolizumabを0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、nemolizumabの薬物動態は非線形性を示し、0.2 mg/kg以上の投与量で緩やかな消失を示した。Vd_{ss}は54.4～71.2 mL/kgであり、組織移行性は低いことが示された。

雄性カニクイザルにnemolizumabを0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、静脈内投与時と同様に0.04 mg/kgと他の投与量間において薬物動態は非線形性を示した。T_{max}は用量に関係なく3.33～4.33日であり、皮下からの吸収は緩やかであった。Fは71.9～74.6%と良好であった。

雄性及び雌性カニクイザルにnemolizumabを1、5又は25 mg/kgの用量で2週間に1回13週間（計7回）投与したとき、初回、4回及び6回投与後、いずれも投与量にほぼ比例したC_{max}及びAUC_{0-14d}の増加が認められた。反復投与時の血漿中nemolizumab濃度は投与回数を重ねるごとに増加した。

雄性カニクイザルに¹²⁵I]nemolizumabを1 mg/kgの用量で単回皮下投与し、全身ARLG（Autoradioluminography：オートラジオルミノグラフィー）を用い体内分布を評価した。放射能濃度は血液で最も高く、血液以外では血液が豊富な組織（肺、肝臓、腎臓など）で比較的高かった。

カニクイザルにおける生後7日目における出生児の血漿中nemolizumab濃度は、母動物の血漿中濃度とほぼ同様であったことから、nemolizumabは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。一方、同時期における乳汁中nemolizumab濃度の血漿中濃度に対する比率は0.4%と非常に低かった。

(3) 毒性試験

毒性試験では、反復投与毒性、生殖発生毒性、局所刺激性及びその他の毒性を評価する試験を皮下投与にて実施した。

臨床の用法を模した条件（2週間に1回投与）にて実施した、カニクイザルを用いた13週間間歇皮下投与毒性試験及び26週間間歇皮下投与毒性試験では、最高用量の25 mg/kgまで全身性の影響は認められず、主要な生理的機能（中枢神経系、心血管系及び呼吸系）に対するnemolizumab投与に関連した影響も認められなかった。また、拡充型出生前及び出生後の発生（以下、ePPND）試験において、妊娠カニクイザル（器官形成期の開始から出産まで）に25 mg/kgまでの用量で、2週に1回皮下投与したとき、nemolizumabに関連した毒性学的変化は認められなかった。同様に、新生カニクイザルに25 mg/kgまでの用量で2週に1回、生後35日目から26週間皮下投与したときも、nemolizumabに関連した毒性学的変化は認められなかった。これらの反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において、免疫原性の評価をしたが、影響は認められなかった。さらに、ウサギ及びカニクイザルにおいて投与部位局所に対する影響が検討されたが、臨床製剤と同一処方のnemolizumab溶液（最高濃度100 mg/mL）を投与した投与部位局所に所見は認められなかった。

AD患者を対象とした第III相比較/長期継続投与試験において、臨床推奨用量（60 mg/body）を4週に1回投与したときの曝露量（AUC_{0-28d}：102.3（ $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ）、初回投与時）は、これらの毒性試験のNOAELにおける初回投与時の全身曝露量（AUC_{0-14d}：45800～58600（ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）、AUC_{0-28d}に換算すると3817～4883（ $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ）の約1/37～1/48であり、十分な安全域が確保されていると判断した。

なお、nemolizumabはバイオテクノロジー応用医薬品であるため、ICH-S6(R1)ガイドラインの考え方に従い、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。Nemolizumabのがん原性に関する懸念は、反復投与毒性試験やePPND試験の結果などから低いと判断した。

以上の非臨床試験成績から、nemolizumabはIL-31シグナルによって誘発されるそう痒と皮膚炎の悪化を改善すると考えられ、また、全身及び投与部位局所において許容できない安全性上の問題が生じる可能性は低いと推察し、ADの治療に有効かつ安全であると考えた。

1.5.2.3 臨床試験の概要

(1) 第I相試験（国内）

第I相試験としては、健康成人男性（日本人及び白人）並びにAD患者（日本人）を対象とした単回皮下投与試験を実施し、nemolizumab 3.0 mg/kgまでの薬物動態及び安全性を確認した。日本人健康成人男性及び白人健康成人男性のnemolizumabの曝露量は同程度であり、薬物動態の人種による差はなかった。また、日本人AD患者のnemolizumabの曝露量は、日本人健康成人男性よりも低くなることが示唆された。更には、nemolizumab 3.0 mg/kgまでその忍容性は良好であり、臨床問題となり得る安全性の懸念はないと判断された。

(2) 第II相試験（国際共同試験）

第II相試験では、外用療法に対して効果不十分若しくは忍容性のない18歳以上の中等症又は重症のAD患者を対象に、nemolizumab 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg若しくは2.0 mg/kgを4週間隔、又は2.0 mg/kgを8週間隔で投与し、臨床推奨用量を検討した。その結果、nemolizumab 0.5 mg/kg又は2.0 mg/kgを4週間隔で3回投与したときの有効性（そう痒Visual analogue scale (VAS)の変化率）は、

プラセボ群との間で有意な差が認められた。また、52週間投与したときの忍容性は良好であった。

(3) 第III相試験（国内）

第III相試験として、比較/長期継続投与試験及び長期投与試験を実施した。比較/長期継続投与試験では、主要評価項目を投与開始16週後のそう痒VASの変化率とし、既存治療ではそう痒をコントロールできない又は既存治療に不耐性の13歳以上のAD患者に、nemolizumab 60 mgを4週間隔で4回投与し、プラセボに対する優越性を検証した。その後、nemolizumab 60 mgを4週間隔で68週間まで継続投与し、長期投与時の安全性を確認した。並行してnemolizumab 60 mgを4週間隔で52週間投与したときの安全性を長期投与試験で確認した。

比較/長期継続投与試験の結果、nemolizumab 60 mgはプラセボに対する優越性が検証され、ADに伴うそう痒に対する有効性が確認された。さらに、AD患者の皮疹を統計学的に有意に改善することも示された。

また、比較/長期継続投与試験及び長期投与試験では、nemolizumab 60 mgを4週間隔で12カ月間投与したときの安全性評価データが得られたことから、第II相試験の結果と併せて安全性を評価した。プラセボを対象とした比較/長期継続投与試験及び第II相試験では、いずれも本剤のADに伴うそう痒に対する有効性が確認された。また、本剤を長期（12カ月間）投与したときの安全性及び有効性についても確認できたことから、承認申請を行った。

以上の開発の経緯図を

図 1.5-2に示す。

図 1.5-2 開発の経緯図

区分	試験項目	
品質	規格及び試験方法（中外製薬）	
	安定性試験（中外製薬）	
非臨床薬理	効力を裏付ける試験（中外製薬）	
非臨床動態	分析法及びバリデーション報告書（中外製薬）	
	吸収（中外製薬）	
	分布（中外製薬）	
非臨床毒性	反復投与毒性試験（中外製薬）	
	生殖発生毒性試験（中外製薬）	
	局所刺激性試験（中外製薬）	
	その他の毒性試験（中外製薬）	
臨床	第I相（中外製薬）	
	第II相（中外製薬）	
	第III相-比較/長期継続投与試験-：M525101-01試験（マルホ）	
	第III相-長期投与試験-：M525101-02試験（マルホ）	

表中の単位は「月」

1.5.2.4 申請製剤、申請効能以外の開発概要

1.5.2.4.1 国内での開発

(1) 小児（6歳以上13歳未満）のADに伴うそう痒

小児AD患者にnemolizumabを投与したときの薬物動態及び安全性を確認するため、6歳以上13歳未満のAD患者を対象に、nemolizumab [] を [] 投与する第I相試験を実施した。 []

現在、小児AD患者（6歳以上13歳未満）を対象とした第Ⅲ相試験を実施中である。

(2) 結節性痒疹のそう痒

結節性痒疹患者にnemolizumabを投与したときの有効性、安全性を確認・検証すべく、現在、第II/III相試験を実施中である。

(3) 透析そう痒症（中外製薬）

中外製薬がそう痒を有する血液透析患者を対象とした臨床開発を実施中である。

1.5.2.4.2 海外での開発

海外ではGalderma社が以下の開発を実施している。

(1) AD

海外では日本の適応症とは異なり、外用療法ではコントロールが不十分な中等症から重症のADを適応症として開発している。Galderma社が実施した後期第II相試験では、nemolizumab 3用量（初回は20 mgで2回目以降10 mg、初回は60 mgで2回目以降は30 mg、初回以降90 mg）を4週間隔で6回投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。

現在、後期第Ⅱ相試験の結果に基づき、18歳以上のAD患者にnemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で投与し、投与16週後にプラセボに対する優越性を検証する第Ⅲ相試験を2試験実施している。また、上記の第Ⅲ相試験を終了した被験者又は後期第Ⅱ相試験等に参加した被験者を対象に、nemolizumabを継続投与する試験も実施している。更には、中等症から重症の12歳以上18歳未満のAD患者にnemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で4回投与したときの薬物動態を確認する試験を実施している。〇〇〇での承認申請は20〇〇年を予定している。

また、小児AD患者（生後6カ月以上12歳未満）についても開発中である。

(2) 結節性痒疹

Galderma社は結節性痒疹に対しても開発中であり、第II相試験結果を基に現在第III相試験及び長期投与試験を実施中である。[]での承認申請は20[]年を予定している。

1.5.3 特長及び有用性

本剤の特長及び有用性を以下に示す。

(1) Nemolizumabは新規作用機序であることから、既存の治療で効果不十分であったAD患者のそう痒治療効果やQOLの改善が早期（投与翌日）から期待できる。また、皮疹に対しても効果が確認されている。これらの治療効果は、長期投与することでさらなる効果が見込まれる。

- (2) 比較/長期継続投与試験及び長期投与試験の結果から、安全性に関するリスクが低い。また、重要な潜在的リスクについても、医師及び患者に注意喚起することで管理可能である。
- (3) 比較/長期継続投与試験及び長期投与試験での測定結果から、抗薬物抗体が産生されにくく、その抗体価も低いため、抗薬物抗体の産生による有効性及び安全性への影響が少ない。
- (4) 体重や年齢（13歳以上）に関係なく用法・用量が一定であり、調剤過誤や投与過誤が起こりにくい。
- (5) 投与間隔が4週間に1回と比較的長く、患者の投与負荷の軽減が期待できる。

1.5.4 承認申請

項目	内容
販売名	ミチーガ皮下注用60mgシリンジ
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品
効能・効果（案）	アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法・用量（案）	通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60 mgを4週間の間隔で皮下投与する。

1.5.5 参考文献

- 1) Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302.
- 2) Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. Arch Pediatr Adolesc Med 2005 Aug; 159(8): 745-50.
- 3) Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. J Dermatol. 2018; 45 (4): 390-6.
- 4) Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 226-32.
- 5) 五十嵐 敦之, 中川 秀己, 瀧川 雅浩, 古江 増隆, 大槻 マミ太郎, 川島 眞, 他. アトピー性皮膚炎治療におけるシクロスポリンMEPCの使用指針. 臨床皮膚科 2009; 63: 1049-54.
- 6) Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. J dermatol 1999; 26: 770-9.
- 7) Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 178-89.
- 8) 加藤 則人, 大矢 幸弘, 池田 正憲, 海老原 全, 片山 一朗, 佐伯 秀久, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018. 日皮会誌 2018; 128: 2431-502.
- 9) Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1990; 70(4): 323-9.
- 10) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会. 成人の重症アトピー性皮膚炎患者を対象としたシクロスポリンMEPCとプラセボとの比較試験 多施設共同, ランダム化, 二重盲検並行群間比較試験. 臨皮. 2009; 63: 73-82.
- 11) Cheung PF, Wong CK, Ho AW, Hu S, Chen DP, Lam CW. Activation of human eosinophils and

- epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Int Immunol*. 2010; 22(6): 453-67.
- 12) Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW. Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29815.
- 13) Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al. Dendritic cells activated by IFN- γ /STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment. *J Immunol*. 2012; 188(11): 5319-26.
- 14) Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy*. 2010; 65(6): 712-21.
- 15) Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2): 426-33.
- 16) Hanel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, Amann PM, Marquardt Y, Czaja K, et al. Control of the physical and antimicrobial skin barrier by an IL-31-IL-1 signaling network. *J Immunol*. 2016; 196(8): 3233-44.
- 17) van Drongelen V, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, El Ghalbzouri A. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased *Staphylococcus aureus* colonization of epidermal skin models. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(12): 1515-24.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国において、承認申請されていない。

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

販売名	ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ	デュピクセント皮下注300mgシリンジ
一般名	ネモリズマブ（遺伝子組換え）	デュピルマブ（遺伝子組換え）
会社名	マルホ株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）	○既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎 ○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る） ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）
効能又は効果に関連する注意	5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコントロールできない患者に投与すること。[17.1.1参照] 5.2 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、そう痒が改善した場合も含め、本剤投与中はアトピー性皮膚炎に対して必要な治療を継続すること。[8.1参照] 5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。[8.1、17.1.1参照] 5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。[8.1、17.1.1参照]	〈アトピー性皮膚炎〉 5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.1、17.1.2参照] 5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。 5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。 〈気管支喘息〉 5.4 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。 5.5 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3参照] 5.6 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。 〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉 5.7 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。
添付文書改訂年月	—	2020年11月改訂（第3版）

*2020年11月改訂（第3版）
2020年8月改訂（第2版）

貯 法：凍結を避け、2～8℃にて保存
有効期間：36箇月

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体

デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

デュピクセント® 皮下注300mgシリンジ

DUPIXENT® S.C. Injection

最適使用推進ガイドライン対象品目

DUPIXENT®

SANOFI REGENERON

日本標準商品分類番号
87449

承認番号	23000AMX00015
販売開始	2018年4月

D0396609

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成 分	1 シリンジ（2 mL） 中の分量
有 効 成 分	デュピルマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 300mg
添 加 剤	L-ヒスチジン 5.4mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.0mg
	L-アルギニン塩酸塩 10.5mg
	酢酸ナトリウム水和物 2.6mg
	水酢酸 0.3mg
	精製白糖 100mg
	ポリソルベート80 4 mg

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）
pH	5.6～6.2
浸透圧比	約1.0（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
- 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

- ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。
〈気管支喘息〉
- 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
- 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオ

マーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3 参照]

- 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

- 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

6. 用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

- 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。[11.1.1 参照]
- 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等注意到すること。
- 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関

与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]

8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

〈気管支喘息〉

8.9 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

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 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5 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。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

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。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

*11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、細菌性結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼 障 害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注 射 部 位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
神経系障害		頭痛	
* そ の 他		発熱	血清病、血清病様反応、関節痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に45分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

*14.1.3 投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

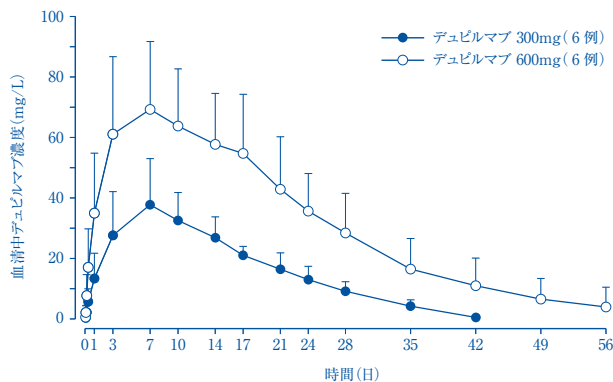
デュピルマブ300mg隔週投与の52週間投与後のアトピー性皮膚炎患者、気管支喘息患者又は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の約5%が抗薬物抗体（ADA）陽性反応を示し、約2%が持続するADA陽性反応を示し、約2%が中和抗体陽性であった。プラセボ群では約4%がADA陽性反応を示し、約2%が持続するADA陽性反応を示し、約1%が中和抗体陽性であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度0.6%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときのデュピルマブの血清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った¹⁾。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{注1)} (day)	AUC _{last} (mg・day/L)	t _{1/2z} ^{注2)} (day)
300 (6例)	38.3±15.3	7.01 (6.99-10.00)	700±234	5.13±1.42
600 (6例)	70.1±24.1	7.00 (3.00-7.02)	1780±699	8.77±5.18

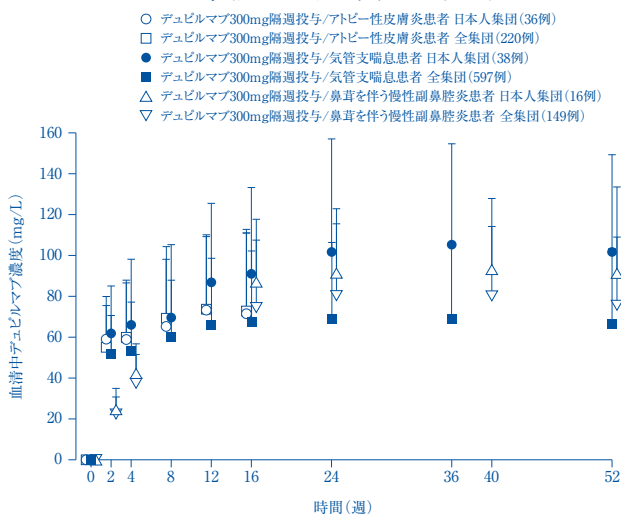
(平均値±標準偏差)

注1) 中央値 (最小値-最大値)

注2) 血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

16.1.2 反復投与

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤（初回600mg、以降300mg隔週投与）を16週間反復皮下投与したとき、並びに気管支喘息患者では本剤（初回600mg、以降300mg隔週投与）を、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では本剤（300mg隔週投与）を52週間反復皮下投与したときの日本人部分集団と全患者集団でデュピルマブの曝露量は以下に示すとおりであった^{2, 5, 6)}。



16週間又は52週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移

16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6Lであった。母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10～12週間と推定された。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析により推定される皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61～64%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相併用療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症^{注1)}のアトピー性皮膚炎 (AD) 患者740例 (日本人患者117例を含む) を対象に、ステロイド外用剤に上乗せして本剤300mgを2週に1回 (Q2W) 又は毎週1回 (QW)、若しくはプラセボを52週間投与した。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った^{注2)}。ベースラインの医師による全般評価 (IGA) スコアは3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアは32.5±12.9であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≤1達成率^{注3)}及びEASI-75達成率^{注4)}において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な (P<0.0001) 改善効果を示した³⁾。

注1) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注2) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注3) IGAスコアが0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) かつベースラインから2点以上減少 (改善) を達成した患者の割合

注4) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値 ^{注5)} , ^{注6)}
16週	IGA≤1達成率	38.7 (41/106)	12.4 (39/315)	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001
	EASI-75達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001
	そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{注7)}	58.8 (60/102)	19.7 (59/299)	39.1 [28.5, 49.7]
52週	IGA≤1達成率	34.9 (37/106)	12.4 (39/264)	22.5 [12.8, 32.3]
	EASI-75達成率	62.3 (66/106)	21.9 (69/315)	40.4 [30.1, 50.7]
	そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{注7)}	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7 [24.2, 45.1]
日本人部分集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
16週	IGA≤1達成率	18.8 (3/16)	3.7 (2/54)	15.0 [-13.2, 41.7]
	EASI-75達成率	62.5 (10/16)	22.2 (12/54)	40.3 [12.5, 65.0]
	そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{注7)}	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1 [-7.82, 48.5]
52週	IGA≤1達成率	31.3 (5/16)	11.1 (6/54)	20.1 [-7.78, 46.5]
	EASI-75達成率	50.0 (8/16)	24.1 (13/54)	25.9 [-2.15, 52.3]
	そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{注7)}	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4 [-12.5, 44.0]

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示

% (例数)

中止例又は救済治療例はNon-responderとした

注5) 地域及びベースライン時の重症度 (IGAスコア3又は4) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定 (主要有効性評価項目についてのみ表中に表示)

注6) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注7) そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合 (スコアの最大は10)

本剤Q2W投与群での副作用は33.6% (37/110例) に、プラセボ

群の副作用は28.6%（90/315例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群で注射部位反応10.9%、アレルギー性結膜炎4.5%、眼瞼炎3.6%、アトピー性皮膚炎3.6%、頭痛3.6%であった。
[5.1 参照]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相単独療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等^{注8)}からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症^{注9)}のAD患者671例（日本人患者106例を含む）を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した^{注10)}。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≤1達成率^{注11)}及びEASI-75達成率^{注12)}において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した⁴⁾。

注8) ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者

注9) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注10) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注11) IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注12) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値 ^{注13)} 、 ^{注14)}
IGA≤1 達成率	37.9 (85/224)	10.3 (23/224)	27.7 [20.2, 35.2] <0.0001
EASI-75達成率	51.3 (115/224)	14.7 (33/224)	36.6 [28.6, 44.6] <0.0001
そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{注15)}	40.8 (87/213)	12.3 (26/212)	28.6 [20.7, 36.5]
日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
IGA≤1 達成率	19.4 (7/36)	2.9 (1/35)	16.6 [-6.36, 38.8]
EASI-75達成率	25.0 (9/36)	0.0 (0/35)	25.0 [2.16, 46.5]
そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{注15)}	25.0 (8/32)	0.0 (0/34)	25.0 [1.35, 47.6]

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示

%（例数）

中止例又は救済治療例はNon-responderとした

注13) 地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ）

注14) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注15) そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W投与群での副作用は28.8%（66/229例）に、プラセボ群に18.0%（40/222例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群に注射部位反応7.4%、アトピー性皮膚炎3.5%、頭痛3.1%であった。
[5.1 参照]

〈気管支喘息〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で

治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1902例^{注16)}（日本人患者114例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg^{注17)}又は300mg^{注17)}、もしくはそれぞれに対応するプラセボを52週間Q2W投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪（全身ステロイド薬による3日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診）の発生率^{注18)}及び12週時点のFEV₁の変化量^{注19)}で、本剤300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した⁵⁾。

注16) ベースライン時の血中好酸球数が1,500/μL超の患者は除外した

注17) 投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与

注18) 52週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率

注19) 投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量

投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

全体集団	300mg群 (633例)	プラセボ群 (321例)
総観察期間（人・年）	612.5	313.2
喘息増悪発生件数(回)	343	342
年間増悪発生率 (回/人・年)	0.560	1.092
年間増悪発生率 ^{注20)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.524 [0.450, 0.611]	0.970 [0.810, 1.160]
プラセボ群との比 ^{注20)} [95%信頼区間] p値 ^{注20)}	0.540 [0.430, 0.680] <0.0001	
日本人部分集団	300mg群 (41例)	プラセボ群 (17例)
総観察期間（人・年）	40.2	17.0
喘息増悪発生件数(回)	17	21
年間増悪発生率 (回/人・年)	0.423	1.238
年間増悪発生率 ^{注20)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.309 [0.139, 0.687]	1.232 [0.502, 3.025]
プラセボ群との比 ^{注20)} [95%信頼区間]	0.251 [0.072, 0.874]	

注20) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV₁(L)の変化量（ITT集団）

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60（633）	1.75±0.57（321）
投与12週後	2.09±0.70（610）	1.93±0.68（313）
ベースラインからの 変化量	0.31±0.43（610）	0.18±0.39（313）
プラセボ群との差 ^{注21)} [95%信頼区間] p値 ^{注21)}	0.13 [0.08, 0.18] <0.0001	
日本人部分集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.75±0.64（41）	1.76±0.43（17）
投与12週後	2.02±0.63（41）	1.88±0.55（17）
ベースラインからの 変化量	0.28±0.43（41）	0.12±0.32（17）
プラセボ群との差 ^{注21)} [95%信頼区間]	0.17 [-0.04, 0.37]	

平均値±標準偏差（例数）

注21) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

バイオマーカーの区分別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率 (ITT集団)

マーカー	区分 (ベースライン時)	重度喘息増悪の年間発生率		プラセボ群との 比 ^{注22)} [95%信頼区間]
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/ μ L未満	0.805 (181)	0.779 (83)	1.149 [0.747, 1.767]
	150/ μ L以上 300/ μ L未満	0.475 (175)	0.845 (95)	0.557 [0.350, 0.888]
	300/ μ L以上 500/ μ L未満	0.496 (136)	1.393 (68)	0.366 [0.225, 0.596]
	500/ μ L以上	0.413 (141)	1.486 (74)	0.287 [0.184, 0.449]
FeNO	25ppb未満	0.639 (317)	0.863 (144)	0.792 [0.572, 1.098]
	25ppb以上 50ppb未満	0.489 (186)	1.183 (97)	0.442 [0.282, 0.693]
	50ppb以上	0.485 (124)	1.444 (75)	0.305 [0.188, 0.494]
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.681 (149)	0.792 (83)	0.817 [0.511, 1.307]
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.535 (156)	1.344 (74)	0.420 [0.275, 0.641]
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.616 (164)	1.008 (84)	0.685 [0.424, 1.106]
	449IU/mL以上	0.402 (157)	1.291 (77)	0.375 [0.232, 0.606]

回/人・年 (例数)

注22) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

バイオマーカーの区分別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV₁ (L) の変化量 (ITT集団)

マーカー	区分 (ベースライン時)	ベースラインからの変化量		プラセボ群との 差 ^{注23)} [95%信頼区間]
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/ μ L未満	0.19±0.37 (176)	0.11±0.41 (83)	0.09 [-0.01, 0.18]
	150/ μ L以上 300/ μ L未満	0.22±0.45 (168)	0.22±0.36 (90)	-0.00 [-0.10, 0.10]
	300/ μ L以上 500/ μ L未満	0.36±0.39 (131)	0.17±0.39 (66)	0.18 [0.07, 0.30]
	500/ μ L以上	0.50±0.45 (135)	0.22±0.41 (73)	0.30 [0.19, 0.42]
FeNO	25ppb未満	0.20±0.37 (309)	0.17±0.36 (141)	0.03 [-0.04, 0.10]
	25ppb以上 50ppb未満	0.32±0.40 (182)	0.18±0.37 (94)	0.12 [0.03, 0.21]
	50ppb以上	0.59±0.51 (113)	0.20±0.48 (73)	0.39 [0.26, 0.52]
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.21±0.36 (143)	0.19±0.39 (78)	0.05 [-0.04, 0.14]
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.28±0.38 (151)	0.23±0.40 (73)	0.05 [-0.05, 0.15]
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.34±0.47 (156)	0.08±0.31 (83)	0.26 [0.15, 0.36]
	449IU/mL以上	0.39±0.49 (154)	0.24±0.46 (76)	0.13 [0.01, 0.25]

平均値±標準偏差 (例数)

注23) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV₁値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

本剤300mg投与群での副作用は22.6% (143/632例) に、プラセボ群では14.0% (45/321例) に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位そう痒症4.7%であった。[5.5 参照]

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

手術や全身ステロイド薬 (推奨されない場合を除く) によっても効果不十分^{注24)} な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例 (日本人患者49例を含む) を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間 2週に1回 (Q2W) (Q2W群) 又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで4週に1回 (Q4W) 投与 (Q2W-Q4W群)、若しくはプラセボを52週間投与した。3つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay (LMK) スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群 (Q2W群及びQ2W-Q4W群) はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した (全てp<0.0001)⁶⁾。

ベースラインからの変化量の調整平均及び群間差 (ITT集団)

評価項目			本剤併合群 (295例) ^{注29)}	プラセボ群 (153例)
投与後24週時点	鼻茸スコア ^{注25)}	投与前 ^{注26)}	6.18	5.96
		変化量 ^{注27)}	-1.71	0.10
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{注28)}	-1.80 [-2.10, -1.51]	
	鼻閉重症度 ^{注25)}	投与前 ^{注26)}	2.46	2.38
		変化量 ^{注27)}	-1.25	-0.38
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{注28)}	-0.87 [-1.03, -0.71]	
	LMKスコア ^{注25)}	投与前 ^{注26)}	18.12	17.65
		変化量 ^{注27)}	-5.21	-0.09
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{注28)}	-5.13 [-5.80, -4.46]	
	UPSIT ^{注25)}	投与前 ^{注26)}	13.53	13.78
		変化量 ^{注27)}	9.71	-0.81
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{注28)}	10.52 [8.98, 12.07]	

評価項目			本剤 Q2W群 (150例)	本剤 Q2W-Q4W群 (145例)	プラセ ボ群 (153例)
投与後 52週時点	鼻茸スコア ^{注25)}	投与前 ^{注26)}	6.07	6.29	5.96
		変化量 ^{注27)}	-2.24	-2.06	0.15
		プラセボ群 との差 [95%信頼区 間] ^{注28)}	-2.40 [-2.77, -2.02]	-2.21 [-2.59, -1.83]	
	鼻閉重症度 ^{注25)}	投与前 ^{注26)}	2.48	2.44	2.38
		変化量 ^{注27)}	-1.35	-1.48	-0.37
		プラセボ群 との差 [95%信頼区 間] ^{注28)}	-0.98 [-1.17, -0.79]	-1.10 [-1.29, -0.91]	
	LMKスコア ^{注25)}	投与前 ^{注26)}	18.42	17.81	17.65
		変化量 ^{注27)}	-6.83	-5.60	0.11
		プラセボ群 との差 [95%信頼区 間] ^{注28)}	-6.94 [-7.87, -6.01]	-5.71 [-6.64, -4.77]	
	UPSIT ^{注25)}	投与前 ^{注26)}	13.46	13.60	13.78
		変化量 ^{注27)}	9.53	9.99	-0.77
		プラセボ群 との差 [95%信頼区 間] ^{注28)}	10.30 [8.50, 12.10]	10.76 [8.95, 12.57]	

注24) 両側鼻茸スコアが5以上 (各鼻孔スコアは2以上)、鼻閉重症度スコアが2以上で週平均が1を超える、嗅覚障害や鼻漏 (前鼻漏/後鼻漏) といったその他の症状を有する患者

注25) 鼻茸スコア (0-8点); 鼻閉重症度 (0-3点); LMK (sinus opacification on the Lund-MacKay total CT) スコア (0-24点); UPSIT (University of Pennsylvania smell identification test) (0-40点)
鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。

注26) 平均値

注27) 調整平均

注28) WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。

注29) Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

本剤Q2W投与群での副作用は24.2% (36/149例)、Q2W-Q4W群では27.7% (41/148例)、プラセボ群では22.0% (33/150例)に認められ、本剤Q2W投与群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%、及び注射部位反応3.4%及び5.4%であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体 α サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカインである⁷⁾。

18.2 IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4R α に結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した⁷⁾。

18.3 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用

内因性マウスIL-4及びIL-4R α の外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性Type 2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デュピルマブ（遺伝子組換え）

Dupilumab (Genetical Recombination)

本 質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4鎖）2本及び219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152,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

22. 包装

2 mL×1本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：国内第I相単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 2) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 3) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34）

4) Simpson, E.L., et al. : N. Engl. J. Med. 2016 ; 375(24), 2335-2348

5) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、審査報告書p.15）

6) Bachert, C., et al. : Lancet 2019 ; 394(10209), 1638-1650

7) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26.2 提携先

リジェネロン社

ヒト化抗ヒトIL-31受容体Aモノクローナル抗体

ネモリズマブ(遺伝子組換え) 注射剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ミチーガ[®]皮下注用60mgシリンジ

承認番号	*****
販売開始	-

貯 法：室温保存
有効期間：24箇月

Mitchga[®] Syringes

最適使用推進ガイドライン対象品目

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・
経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は、デュアルチャンバーシリンジ(二室式のプレ
フィルドシリンジ)に凍結乾燥品及び溶解用の注射用水
を充填した注射剤である。

有効成分	1シリンジ中 ^{注1)} ネモリズマブ(遺伝子組換え) ^{注2)} 75mg
添加剤	1シリンジ中 ^{注1)} 精製白糖 63.9mg トロメタモール 0.24mg L-アルギニン塩酸塩 23.6mg ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン (30)グリコール 0.37mg その他添加剤としてpH調節剤を含有する。
溶解液	1シリンジ中 注射用水 0.654mL

注1) 本剤は、溶解した薬液の投与時の損失を考慮し、1シリンジか
らネモリズマブ(遺伝子組換え)60mgを注射するに足る量を確
保するために過量充填されている。

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	凍結乾燥品：白色の粉末又は塊 溶解液：無色澄明の液 溶解液で調製後の薬液：無色～微黄色の液
pH	6.7～7.3(溶解液で調製後)
浸透圧比	約2.2(溶解液で調製後の薬液、生理食塩液に対する 比)

4. 効能・効果

アトピー性皮膚炎に伴うそう痒(既存治療で効果不十分
な場合に限る)

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外
用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切
な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコント
ロールできない患者に投与すること。[17.1.1 参照]

5.2 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、そう痒が改善し
た場合も含め、本剤投与中はアトピー性皮膚炎に対して
必要な治療を継続すること。[8.1 参照]

5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変
部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。[8.1、
17.1.1 参照]

5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。[8.1、
17.1.1 参照]

6. 用法・用量

通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ(遺伝
子組換え)として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

本剤投与後に皮膚症状の悪化が認められているので、皮
膚症状が悪化した場合には、本剤の継続の可否について
慎重に検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 以下の点について患者に説明し、理解したことを確認
したうえで投与すること。[5.2-5.4、17.1.1 参照]

- ・本剤はそう痒を治療する薬剤であることから、アト
ピー性皮膚炎に対する治療を継続すること。
- ・そう痒が改善した場合もアトピー性皮膚炎に対する治
療を怠らないこと。

8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必
ず医師によるか、医師の直接の監督の下投与を行うこと。
自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に
検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による
危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に
投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下実
施すること。

自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や
自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合に
は、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理の下慎重に
観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後
に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡する
よう患者に指導を行うこと。

使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促
し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行う
と同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供する
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 長期ステロイド内服療法を受けている患者

本剤投与開始後に経口ステロイド剤を急に中止しないこ
と。経口ステロイド剤の減量が必要な場合には、医師の
管理の下徐々に行うこと。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上
の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与す
ること。動物実験(カニクイザル)において本剤の胎盤通
過性を示唆する報告がある。

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。動物実験(カニクイザル)
において本剤の乳汁移行がわずかに認められている。

9.7 小児等

13歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

重大な副作用の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医の診察を受けるよう患者に指導すること。

11.1.1 重篤な感染症(3.4%)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.2 重篤な過敏症(0.3%)

アナフィラキシー(血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等)などの重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
皮膚	アトピー性皮膚炎(18.5%)	脱毛症、紅斑、蕁麻疹、中毒疹、ざ瘡、湿疹、尋常性疣贅、自家感作性皮膚炎、落屑
感染症	皮膚感染症(ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等)(18.8%)、上気道炎	胃腸炎、結膜炎
注射部位		注射部位反応(内出血、紅斑、腫脹等)
その他		血清TARC上昇、好酸球増加、頭痛、末梢性浮腫、アレルギー性結膜炎、咳嗽、腹痛、倦怠感、回転性めまい、血中CPK増加、高尿酸血症、発熱

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、アトピー性皮膚炎の炎症症状とは一致しない一過性の血清TARC値の上昇が認められている。本剤投与開始から一定期間は血清TARC値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 デュアルチャンバーシリンジの使用にあたっては、巻末の【操作方法】を熟読すること。シリンジに損傷がみられた場合には使用しないこと。

14.1.2 溶解後の薬液が均質になるように、注射針側を上に向けて60秒以上左右に振とうし、溶解させること。薬剤の溶け残りがある場合は、再度左右に振とうし、溶解させること。

14.1.3 溶解後、直ちに投与すること。直ちに投与できない場合は、室温で保存し、4時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解液で調製後の薬液は無色～微黄色の液となる。変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 注射針は22～27ゲージを使用すること。

14.2.3 投与部位は腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.4 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.5 本剤の使用は1回限りとし、使用後は廃棄すること。

14.3 薬剤交付時の注意

患者が家庭で保管する場合は、光曝露を避けるため外箱に入れたまま保存するよう指導すること。[20. 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性を対象にネモリズマブを0.003～3mg/kg(各群6例)単回皮下投与したとき^(注1)の血中ネモリズマブ濃度推移は次のとおりであった。なお、0.003及び0.01mg/kg群はすべて定量下限値未満(<0.1 µg/mL)であった。

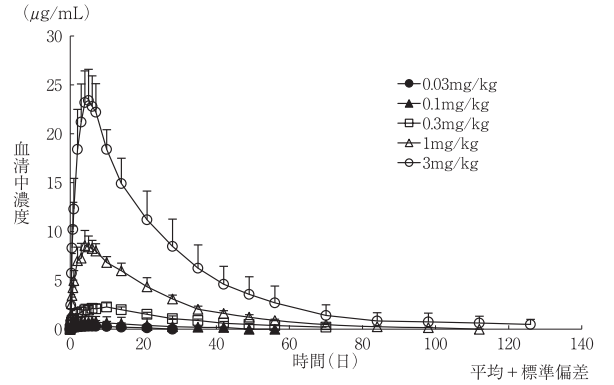


図 単回投与時の血中濃度推移
また、0.03～3mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁾。

表 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg・day/mL)	t _{max} (day)	CL/F (mL/day)	Vz/F (mL)	t _{1/2} (day)
0.03	0.315 (0.0352)	7.01 (1.20)	6.50 (4.00 - 11.0)	274 (35.1)	4960 (1150)	12.7 (3.38)
0.1	0.782 (0.143)	19.7 (5.16)	7.00 (6.00 - 10.0)	331 (122)	6510 (1620)	14.5 (4.22)
0.3	2.33 (0.486)	75.7 (12.0)	10.0 (4.00 - 10.0)	264 (37.3)	5690 (697)	15.1 (1.71)
1	8.82 (1.23)	226 (24.5)	4.00 (4.00 - 7.00)	269 (47.7)	5840 (842)	15.2 (1.81)
3	23.9 (3.40)	634 (199)	5.00 (4.00 - 6.00)	319 (75.9)	7250 (1200)	16.4 (3.92)

平均(標準偏差)、t_{max}は中央値(範囲)、n=5-6

16.1.2 反復投与

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する日本人アトピー性皮膚炎患者143例にネモリズマブを60mgの4週間隔で反復皮下投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータは次のとおりであった。

表 初回投与後の薬物動態パラメータ

C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	AUC _{last} (µg・day/mL)
5.74 (1.79)	7.0 (5 - 28)	103.57 (31.48)

平均(標準偏差)、t_{max}は中央値(範囲)

血中ネモリズマブ濃度の平均は、投与7日後に最高値に達し、その後は4週後まで緩やかに低下した。血中トラフ濃度の平均は、16週後及び32週後で、3.65 µg/mL及び3.77 µg/mLであり、投与16週後には定常状態に到達した²⁾。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

母集団薬物動態解析の結果、見かけの分布容積の母集団平均は7.46Lであった。

16.3.2 組織移行性

雄性カンクイザルに[¹²⁵I]ネモリズマブを1mg/kgの用量で単回皮下投与し、全身オートラジオグラフィにより評価した。放射能濃度は甲状腺を除くと血液で最も高く、血液以外では血液が豊富な組織(肺、肝臓、腎臓など)で比較的高かった³⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ(遺伝子組換え)として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。」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

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する^(注1)13歳以上のアトピー性皮膚炎患者215例を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験及び非対照長期投与試験を実施した²⁾。既存外用療法^(注2)との併用下で、本剤60mg又はプラセボを4週間隔で16週間皮下投与した後、本剤60mgを52週間皮下投与した。主要有効性評価項目とした投与開始16週後のそう痒VAS変化率は次のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間で統計的に有意な改善効果を示した。

表 そう痒VASの成績

	本剤群 (143例)	プラセボ群 (72例)
ベースライン ^{a)}	74.92 (10.48)	75.30 (10.46)
投与16週後 ^{a)}	39.91 (21.24)	56.76 (21.42)
投与16週後のそう痒VAS 変化率 ^{b)}	-42.84% (2.57%)	-21.39% (3.61%)
群間差 [95%信頼区間] p値 ^{c)}	-21.45% [-30.19%, -12.71%] p<0.0001	

a) 平均(標準偏差)
b) 最小二乗平均(標準誤差)
c) 混合効果モデル(MMRM: mixed effect model for repeated measures)

副次評価項目とした投与開始16週後のEASI^{注3)}変化率(平均)は本剤群で-45.85%、プラセボ群で-33.24%であった。
投与開始68週後の本剤群及びプラセボから本剤に移行した群のそう痒VAS(平均)はそれぞれ-65.87%及び-69.46%、EASI変化率(平均)はそれぞれ-78.22%及び-73.79%であった。
副作用は58.1%(122/210例)で認められ、主な副作用はアトピー性皮膚炎16.2%(34/210例)、サイトカイン異常5.2%(11/210例)、好酸球数増加及び上咽頭炎各3.8%(8/210例)、蜂巣炎及び蕁麻疹各3.3%(7/210例)であった。[5.1、5.3、5.4、8.1 参照]
注1) そう痒VAS(0~100)が50以上、かゆみスコアが3(中等度)以上。
注2) 初回投与日の28日以上前からストロングクラスのステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤を固定の用法で継続した。生物製剤、免疫抑制剤、経口ステロイド剤等の全身療法及び光線療法の併用は禁止した。
注3) EASI(スコア0~72): Eczema area and severity index。ベースラインの平均は本剤群で27.55、プラセボ群で25.67であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ネモリズマブは、ヒト化抗ヒトIL-31受容体A(IL-31RA)モノクローナル抗体であり、IL-31と競合的にIL-31RAに結合することにより、IL-31の受容体への結合及びそれに続く細胞内へのシグナル伝達を阻害し、そう痒を抑制する⁴⁾。

18.2 IL-31結合阻害作用

ネモリズマブは、可溶性IL-31RAに高い親和性で結合し、IL-31RAを発現させた組換え細胞へのIL-31の結合を濃度依存的に阻害した⁴⁾(*in vitro*)。

18.3 そう痒抑制作用

カニクイザルIL-31で全身性のそう痒を誘発させたカニクイザルモデルにおいて、ネモリズマブはそう痒抑制効果を示した⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ネモリズマブ(遺伝子組換え)
Nemolizumab(Genetical Recombination)(JAN)
分子量: 約147,000
本質: ネモリズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。[14.3 参照]

22. 包装

シリンジ: 60mg×1

23. 主要文献

- 1) 社内資料: 健康成人を対象とした単回投与試験(202X年X月X日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 2) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相比較/長期継続投与試験(202X年X月X日承認、CTD2.7.6.3)
- 3) 社内資料: カニクイザルにおける単回皮下投与後の定量的全身オートラジオグラフィー(202X年X月X日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 4) Oyama S., et al.: Exp. Dermatol. 2018; 27(1): 14-21

24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL: 0120-12-2834

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

 **マルホ株式会社**
大阪市北区中津1-5-22

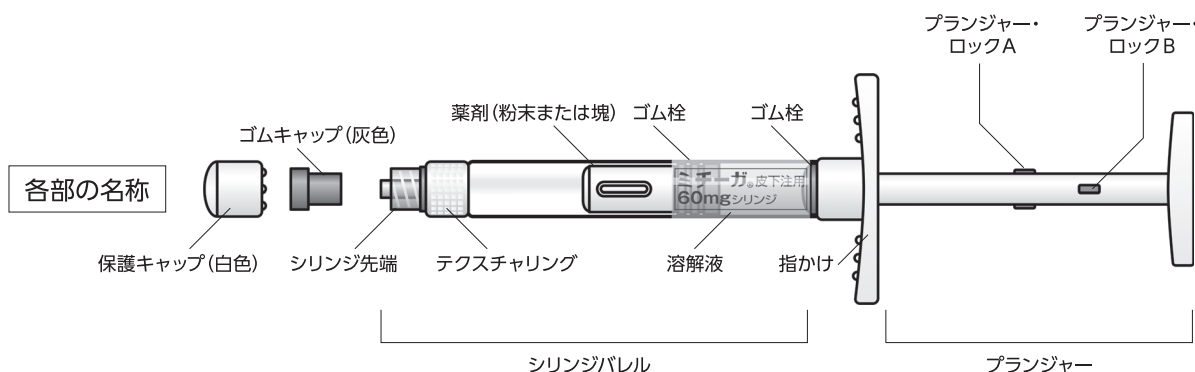
26.2 提携

 **中外製薬株式会社**
東京都中央区日本橋室町2-1-1
 ロシュグループ

デュアルチャンバーシリンジ (DCS)

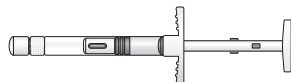
操作方法

ミチーガ®皮下注用60mg シリンジ



1 清潔な手で容器からデュアルチャンバーシリンジ (DCS) を取り出し、DCSに異常がないか確認ください

■容器に入っているもの



■容器に入っていないもの (ご準備ください)

- 注射針: 22~27ゲージ、1/2インチ (13mm)
- アルコール綿
- 脱脂綿

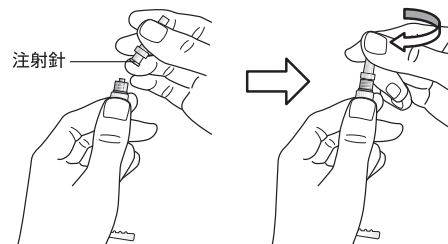
DCSについて、下記の項目を確認し、異常が認められた場合は使用せず、新しいDCSをご使用ください。

- ☐ 使用期限内である
- ☐ 薬剤が白色である
- ☐ 溶解液が透明で異物が混入していない
- ☐ 損傷がない
- ☐ 液漏れがない
- ☐ 白色の保護キャップがついている

※シリンジバレル内壁に無色～白色の薬剤のスポットを認めることがありますが、異常ではありません。

3 先端部を上向きに持ち、注射針を取り付けてください

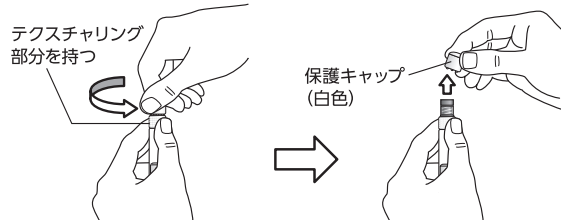
シリンジ先端部を上にして持ち、注射針末端部をシリンジ先端部に、図の矢印の方向にねじ込みながら、回らなくなるまでしっかりと装着します。



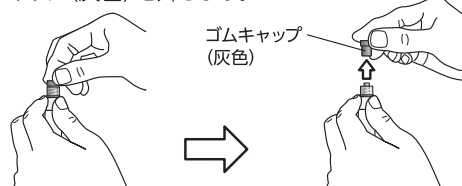
- 注射針のキャップは、投与直前に外してください。
- 液が漏れる可能性があるのでDCSは上向きに持ってください。

2 DCSの2つのキャップを取り外してください

①シリンジ先端を上に向けて持ち、片方の手で保護キャップ (白色) を、もう片方の手でテクスチャリング部分を持って、保護キャップ (白色) をひねって外します。

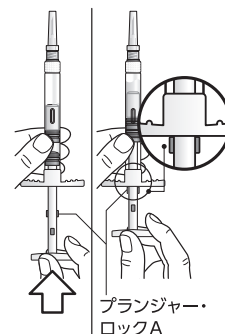


②ゴムキャップ (灰色) を外します。



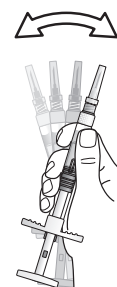
4 薬剤を溶かしてください

- ①注射針側を上に向けてDCSを持ちます。
- ②プランジャーをプランジャー・ロックAで止まるまで押し込み、溶解液を薬剤の部分へ流し込みます。



- プランジャーは押し込んだままにしておいてください。
- 液が漏れる可能性があるのでDCSは上向きに持ってください。

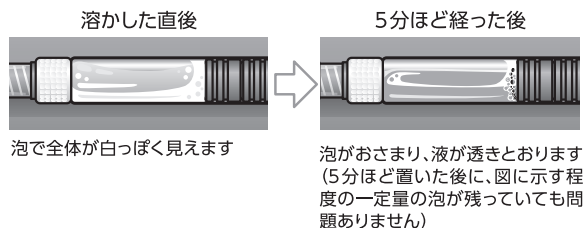
③そのまま注射針側を上に向けた状態で、DCSを60秒以上左右に振とうして、薬剤を溶かしてください。液が泡立っても問題ありません。



- 液が漏れる可能性があるので、針先を水平よりも下向きにして振らないでください。

次頁に続く

5 DCSを平らな場所に5分ほど置き、泡が減り、薬剤が完全に溶けるのを待ちます



●5分ほど待っても、薬剤が完全に溶けていない場合は、DCSを60秒以上左右に振とうしてから、さらに5分ほど時間を置いてください。それでも溶けていない場合は、もう1度振とうし、5分ほど置くことを繰り返してください。

●次のような場合、使用しないでください。

- ☐ 薬剤を溶かした際に、薬液が変色している(正常な色は無色～微黄色です)
- ☐ 振とうと5分ほど置くことを、3回以上繰り返しても、薬液に不溶物が認められる

※ゴム栓部へ巻き込まれた薬剤の溶け残りは問題ありません。

●薬剤を溶かした後は直ちに使用してください。直ちに使用できない場合は30度以下の室温で保存し、4時間以内に投与してください。

6 空気(気泡)を抜いてください

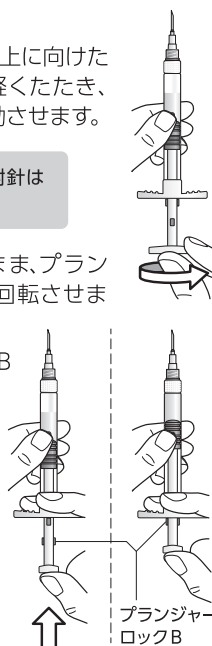
①注射針のキャップを外し、注射針を上に向けた状態で、シリンジバレルを指先で軽くたたき、気泡をシリンジバレルの先端に移動させます。

薬液が漏れる可能性がありますので、注射針は上に向けてください。

②片手でシリンジバレルを持ったまま、プランジャーを図の矢印の方向に90度回転させます。

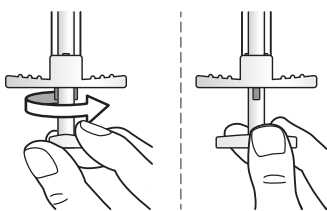
③プランジャーをプランジャー・ロックBで止まるまで押し込みます。

- シリンジバレル内に小さな気泡が残っていても問題ありません。
- プランジャーを押し込んだときに、針先からの薬液の漏れや、プランジャー側へわずかに薬液が残る可能性があります、問題ありません。



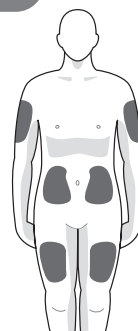
7 投与の前に、ロックを解除してください

注射針を上に向けた状態で、プランジャーを図の矢印の方向に90度回転させてください。こうすることでプランジャーのロックが解除されます。



ロックを解除した後、薬液を投与するとき(注射するとき)にプランジャーを押してください。

8 注射する部位を選んでください



- 腹部(へそから5cm以上離れた部位)
- 大腿部
- 上腕部外側

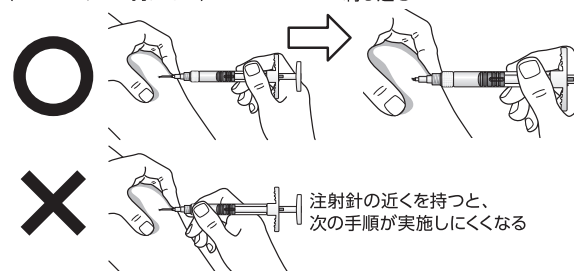
- 正常な皮膚の部位に注射してください。
- 次のような部位への注射は避けてください。
 - ☐ 皮膚が敏感な部位
 - ☐ 皮膚に損傷、打撲や傷のある部位
 - ☐ アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位
- 毎回、部位を変えて注射してください。

9 注射針を皮膚に刺してください

- ①注射する部位をアルコール綿でふいて消毒した後、DCSの指かけの近くを持ちます(プランジャーは持たない)。
- ②注射する部位の皮膚を、片方の手で優しくつまみ、そこに注射針を刺します。
- ③注射針は皮膚に対して約45度の角度で刺し込んでください。

DCSの指かけの近くを持つ(プランジャーは持たない)

皮膚に対して約45度の角度で刺し込む



注射針を刺した後は、同じ角度で刺したままにしておいてください。

10 薬液を注入してください

- ①注射針を刺した後、図のように、DCSを人差し指と中指で挟むような形で指かけに両指をかけ、プランジャーを親指でゆっくり押し下げます。
- ②薬液がすべて注入されるまでプランジャーをゆっくりと押し下げてください。

注射針を刺した後は、同じ角度で刺したままにしておいてください。

③注射後は、注射針を挿入時と同じ角度を保ちながら、人差し指と中指で指かけを引っ張るようにして抜いていきます。

- 投与部位はもまないでください。
- 出血した場合は、脱脂綿で軽く押さえてください。

11 使用済みの注射針つきDCSとキャップは各市区町村の廃棄ルールなどに従い廃棄してください

DCSや注射針の使用は1回限りとしてください。

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

[効能・効果]

アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[設定根拠]

アトピー性皮膚炎（以下、AD）は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患であり、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018に示された診断基準では、そう痒及び特徴的な皮疹が慢性的である場合は、症状の軽重を問わず、ADと診断される。

ADのそう痒は、皮膚の無髄C線維の自由神経終末に存在する受容体に、内因性又は外因性のそう痒惹起物質が作用し、中枢神経系に伝達されることで惹起される。Interleukin-31（以下、IL-31）は、主にTh2細胞から産生されるサイトカインであり、主なADの起痒物質の1つとして知られている。IL-31の受容体は、末梢神経、後根神経節細胞、表皮角化細胞などに発現し、そう痒の惹起に関与している。更には、IL-31は、そう痒のシグナルを伝達する小型の後根神経節細胞の神経線維の伸長を選択的に促進されている。

ADの執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらし、生活の質（以下、QOL）を著しく低下させる。米国と欧州7カ国の中等症から重症のAD患者及びその保護者2,002人を対象に行った調査では、患者全体では年平均67日、重症患者では年平均162日、そう痒のために睡眠が妨げられていた。患者が小児の場合、患児のみならず保護者への負担も大きく、中等症ないし重症の患児の保護者は、毎日3時間を治療処置に費やし、毎日1～2時間の睡眠時間が損なわれている。更に、学童期の小児AD患者では、難治性の皮疹が広範囲にある状態や強いそう痒による掻破が激しい状態が持続すると、精神的ストレスも加わり、休学、引きこもりといった社会生活上の弊害をきたし、集団生活への影響も懸念されている。

また、そう痒に伴う掻破は、皮膚症状を悪化させ、更にそう痒が増強するという悪循環（Itch-scratch cycle）を繰り返すとともに、皮膚感染症や眼症状等の合併症を誘引するなど、ADの病態形成にも関与している重要な症状である（2.5.1.1）。

このように、ADの主要な症状であるそう痒は、掻破を誘発させ、皮膚症状の悪化、睡眠障害及びQOLの低下を招くことから、そう痒のコントロールはAD治療で重要となる。そう痒に対しては、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏の併用の下で、抗ヒスタミン薬の内服が推奨されているが、そう痒を軽減する効果は患者個人の重症度や病像等によって異なるため、補助療法と位置づけられる。

AD患者を対象としたインターネット調査の結果、止痒効果を目的に使用される経口薬に対して満足している患者は、28.4%に留まっている。そして抗ヒスタミン薬に期待することは、半数以上の患者が「かゆみによく効く」と答え、30%の患者が「かゆみを早く取る」と答えており、多くの患者が抗ヒスタミン薬の内服治療に満足していないことが示唆された。また、シクロスポリン内服薬は、投与後速やかにそう痒が軽快することが知られているが、安全性の観点から、対象患者は限定され、使用期間も8～12週間に制限されている（2.5.1.2）。

上記のように、従来の治療法では、ADのそう痒を適切にコントロールすることができないことから、より安全で効果の高い治療法が求められる。

本剤は、ADの主要な症状であるそう痒を誘発する原因の1つであるIL-31が受容体に結合することを競合的に阻害する抗ヒトInterleikin-31受容体A（以下、IL-31RA）抗体である。非臨床試験の結果から強い止痒作用を有することが示され、本剤が新たなAD治療薬になるものと考え、臨床開発を計画した。

中外製薬株式会社が日本人健康成人男性、白人健康成人男性及び日本人AD患者を対象とした第I相試験を実施した後、18歳以上65歳以下の外用療法に効果不十分又は忍容性のない中等症及び重症のAD患者を対象に第II相試験（国際共同試験）を実施した。その後、第II相試験の結果を踏まえ、国内では本剤の予定効能・効果を、ADに伴う既存治療では効果不十分なそう痒としてマルホ株式会社が臨床開発を実施した（2.5.1.4）。

ADに伴う既存治療では効果不十分なそう痒に対するnemolizumabの有効性評価は、第II相試験、第III相試験及び長期投与試験を対象に実施した。

第II相試験は、既存の外用療法（potent若しくはvery potentのステロイド外用薬又は外用カルシニューリン阻害剤）で効果が不十分又は既存の外用療法が実施できない18歳以上65歳以下のAD患者を対象に、nemolizumabを0.1 mg/kg 4週間隔投与（以下、Q4W）、0.5 mg/kg Q4W、2.0 mg/kg Q4W又は2.0 mg/kg 8週間隔投与（以下、Q8W）で皮下投与したときの有効性及び安全性を確認するために、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、国際共同で実施した。

第III相試験は、既存の外用療法（strongクラス以上のステロイド外用薬又はタクロリムス軟膏）及び内服治療（抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬）ではそう痒がコントロールできない又は既存の外用療法及び内服治療に不耐性の13歳以上のAD患者を対象に、nemolizumab 60 mg Q4Wの有効性及び安全性を評価するために、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、多施設共同で実施した。

第II相試験及び第III相試験は、プラセボ対照期間（それぞれ12週間及び16週間）終了後、nemolizumabを52週間継続投与し、長期投与時の安全性及び有効性を確認した。

長期投与試験は、第III相試験と同様のAD患者を対象に、nemolizumab 60 mg Q4Wを52週間投与したときの安全性及び有効性を確認するため、非対照、多施設共同で実施した（2.5.4.1）。

第III相試験では、既存治療を実施しても中等度以上のそう痒（かゆみスコアが3以上）を有する13歳以上のAD患者に、nemolizumab 60 mgを4週間隔で4回投与した結果、投与開始16週後のそう痒VAS（Visual analogue scale）変化率は-42.84%となり、プラセボ群（-21.39%）との間で統計学的に有意な差がみられた。また、そう痒NRS（Numerical rating scale）が4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群が32.2%となったが、プラセボ群は12.5%であった。かゆみスコアが1以下になった割合は、nemolizumab群が16.8%に対してプラセボ群は5.6%であった。そう痒に対する各評価項目の結果は一貫したものであり、既存治療では効果不十分なそう痒に対するnemolizumabの有効性が示された。そして、性別、年齢、体重並びに投与開始時のそう痒VAS、EASI（Eczema area and severity index）、sIGA（Static investigator's global assessment）及び痒疹数の部分集団では、いずれの部分集団もそう痒の改善がみられた。

そう痒VAS変化率の経時推移をみると、投与翌日にはnemolizumab群が-10.33%に対して、プラセボ群は-4.36%であり、nemolizumabは投与後速やかにそう痒を改善することが示された。

投与開始16週後のEASI変化率は、nemolizumab群が-45.85%、プラセボ群が-33.24%であり、両群間で統計学的に有意な差が認められた。また、POEM（Patient-oriented eczema measure）合計スコ

アが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群が73.2%に対してプラセボ群は44.4%であり、EASI変化率の結果を支持するものであり、nemolizumabは皮疹に対しても有効性が示された。

そう痒VAS変化率及びEASI変化率は、投与開始16週後以降も改善傾向を示しており、投与開始68週後にはそれぞれ-65.87%及び-78.22%となり、長期投与による耐薬性はみられなかった。そして、投与終了後もそう痒VAS及びEASIの改善は維持された。

QOL指標であるDLQI（Dermatology life quality index）及びISI（Insomnia severity index）では、投与開始16週後のDLQI総合スコアが4以下になった被験者の割合及びISI合計スコアが7以下になった被験者の割合は、いずれもnemolizumab群がプラセボ群に比べて高い値を示し、nemolizumabは、AD患者のQOLを改善することが示唆された。また、WPAI-AD（Work productivity and activity impairment-atopic dermatitis）の出勤時の障害率、労働生産性の損失率及び活動性の障害率は、いずれもnemolizumab群がプラセボ群に比べて低い値を示し、nemolizumabは、AD患者の低下した労働生産性を改善することが示唆された。

長期投与試験では、投与開始12週後以降は被験者自身が投与する自己注射群と医療従事者群のそう痒VAS変化率及びEASI変化率の推移は類似しており、自己投与は本剤の投与方法の1つとして有用であると考え（2.5.4.9）。

安全性評価の対象は、第I相試験、第II相試験、第III相試験及び長期投与試験の4試験とした。有害事象の発現状況は、第I相試験を除く3試験を解析した結果（第II相試験は、0.1 mg/kg Q4Wを除く、0.5 mg/kg Q4W、2.0 mg/kg Q4W及び2.0 mg/kg Q8Wを対象）に基づいて評価した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は、個々の試験の結果に基づき評価した（2.5.5）。

第II相試験（nemolizumab 0.1 mg/kg除く）、第III相試験及び長期投与試験でnemolizumabを投与された被験者を対象に安全性評価を行った。プラセボ対照期間でみられた有害事象の発現割合及び重症度別発現割合は、nemolizumab群とプラセボ群は同程度であった。全治療期間でみられた有害事象の発現割合は、91.3%（439/481例）であった。これら有害事象の発現時期を見ると、その多くは投与開始以降85日目以前に発現しており、それ以降の発現割合は低かった。

死亡に至った有害事象はみられなかった。プラセボ対照期間でみられたその他の重篤な有害事象の発現割合は、nemolizumab群とプラセボ群は同程度であった。全治療期間でみられたその他の重篤な有害事象の発現割合は10.0%（48/481例）であり、その多くは回復した。全治療期間でみられた治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象の発現割合は12.7%（61/481例）であり、その多くは回復又は軽快した。全治療期間で注目すべき有害事象がみられた被験者の割合は、皮膚以外の感染症が54.9%（264/481例）、ADの悪化及び皮膚感染症が27.7%（133/481例）、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇が10.2%（49/481例）、注射関連の反応が6.7%（32/481例）、喘息が2.5%（12/481例）であり、ADの悪化を除き、多くの有害事象は軽度であった。因果関係が否定されなかったADの悪化（73例）で、重症度が中等度又は高度のADの悪化は42例であり、9例を除き、回復又は軽快した。

性別、年齢区分別及びアレルギー疾患の合併の有無別の有害事象の発現状況に臨床的に意味のある差はみられなかった。また、投与開始前のTARC値との関係については、治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象の発現割合は、TARC値が高い区分で高くなる傾向を示した。注目すべき有害事象のうち、ADの悪化及び皮膚感染症の発現割合は、TARC値が高い区分で高くなる傾向を示したが、その他の注目すべき有害事象の発現割合は、TARC値に依存した傾向はみられなかった。

Nemolizumabを投与した被験者でみられた有害事象の多くは、回復又は軽快しており、転帰が生命の危機に至る有害事象はみられなかった。また、nemolizumab投与後にみられたTARCの一過性の上昇は、その後経時的に減少し、ベースライン値に戻った以降は、再び上昇することはなかった。更に、nemolizumabの長期投与による安全性上の懸念はみられないことから、既存治療では効果不十分なそう痒を伴う13歳以上のAD患者に、ステロイド外用薬及びタクロリムス軟膏の併用下で、nemolizumab 60 mgを4週間隔で投与したときの安全性は許容できるものであり、忍容性は良好であったと考える。そして、自己注射したときの有害事象の発現状況は、医療従事者が投与したときと類似しており、自己注射による安全性の問題は認められなかったことから、自己投与は本剤の投与方法の1つとして有用であると考え（2.5.5.15）。

以上のとおり、本剤のADに伴う既存治療では効果不十分なそう痒に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本製造販売承認申請における効能・効果は「アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

[用法・用量]

通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。

[設定根拠]

第II相試験では、0.1 mg/kg、0.5 mg/kg又は2.0 mg/kgのnemolizumabを4週間隔で投与した結果、nemolizumabの血中トラフ濃度は、用量に依存して高くなったが、そう痒VAS変化率は、0.5 mg/kgと2.0 mg/kgで同程度であった。また、有害事象の発現割合は、用量に依存した変化がみられず、2.0 mg/kgまでの忍容性が確認されたことから、nemolizumabの臨床用量は0.5 mg/kgから2.0 mg/kgの範囲であると考えた。実臨床での利便性を考慮すると、体重換算ではなく、固定用量が適していると考え、第III相試験は固定用量とした。第I相試験及び第II相試験で得られた血清中nemolizumab濃度とそう痒VASのデータを用いて構築したPK/PDモデルを用いたシミュレーションにより、13歳以上の日本人AD患者のほとんどが、0.5 mg/kg～2.0 mg/kgとなる用量として60 mgを設定した。

第III相試験の投与開始16週後のそう痒VAS変化率は、血清nemolizumab濃度、 C_{max} 及び AUC_{last} に依存した変化がみられず、有効性を発揮するために必要な曝露量が確保されているものとする。また、第III相試験及び長期投与試験でみられた治験薬の投与中止（中断）に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、nemolizumabの曝露量に依存した変化はみられず、nemolizumab 60 mgの4週間隔投与は、安全性の観点からも適切な曝露量となる用量と考えられた。

Nemolizumab 60 mgを4週間隔で投与したときの有効性及び安全性は、血清nemolizumab濃度、 C_{max} 及び AUC_{last} に依存した変化がみられず、有効性及び安全性のいずれの観点からも適切な曝露が得られていると考えられることから、本剤の用法・用量は、60 mgの4週間隔皮下投与とすることが適しているとする。そして、nemolizumab 60 mgを腹部、上腕部又は大腿部に皮下投与したときの C_{max} 及び AUC は、腹部及び上腕部は同程度であり、大腿部も腹部及び上腕部に比べてわずかに高い値であったことから、本剤は、腹部、上腕部又は大腿部のいずれの部位にも投与可能と考える（2.5.3.7）。

以上により、本製造販売承認申請における用法・用量は「通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。	本剤の適正使用を推進するため、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師により本剤が投与されるよう設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品全般の一般的な注意事項として設定した。
5. 効能・効果に関連する注意 5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコントロールできない患者に投与すること。[17.1.1 参照] 5.2 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、そう痒が改善した場合も含め、本剤投与中はアトピー性皮膚炎に対して必要な治療を継続すること。[8.1 参照] 5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。[8.1、17.1.1 参照] 5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。[8.1、17.1.1 参照]	本剤の臨床試験のデザインに基づき設定した。 本剤は痒みを治療する薬剤であることからアトピー性皮膚炎の治療を中止しないよう設定した。 本剤投与時に適正に併用薬が使用されるよう設定した。 本剤投与時に適正に併用薬が使用されるよう設定した。
7. 用法・用量に関連する注意 本剤投与後に皮膚症状の悪化が認められているので、皮膚症状が悪化した場合には、本剤の継続の可否について慎重に検討すること。	皮膚症状が悪化した場合に漫然と投与が継続されないよう設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 以下の点について患者に説明し、理解したことを確認したうえで投与すること。[5.2-5.4、17.1.1 参照] ・本剤はそう痒を治療する薬剤であることから、アトピー性皮膚炎に対する治療を継続すること。 ・そう痒が改善した場合もアトピー性皮膚炎に対する治療を怠らないこと。	本剤は痒みを治療する薬剤であることからアトピー性皮膚炎の治療を中止しないよう設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下投与を行うこと。 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下実施すること。 自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理の下慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。	本剤は自己投与を可能とすることから、自己注射に関する一般的な注意事項として、国内で既承認の自己投与製剤の記載を踏まえ設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 長期ステロイド内服療法を受けている患者 本剤投与開始後に経口ステロイド剤を急に中止しないこと。経口ステロイド剤の減量が必要な場合には、医師の管理の下徐々に行うこと。	長期ステロイド内服療法を受けている患者に本剤を投与する際に、経口ステロイド剤が適正使用されるよう設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（カニクイザル）において本剤の胎盤通過性を示唆する報告がある。	本剤の非臨床試験成績を踏まえ設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（カニクイザル）において本剤の乳汁移行がわずかに認められている。	本剤の非臨床試験成績を踏まえ設定した。
9.7 小児等 13 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	本剤の臨床試験において13歳未満の小児には投与されていないことから設定した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 重大な副作用の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医の診察を受けるよう患者に指導すること。 11.1.1 重篤な感染症（3.4%） ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。 11.1.2 重篤な過敏症（0.3%） アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等）などの重篤な過敏症があらわれることがある。	投与間隔等を考慮して副作用に関する患者指導に関して設定した。 臨床試験において感染症の発現割合は本剤群とプラセボ群の間で差は認められていないものの、本剤との関連性が否定できない重篤な感染症が報告されていることを踏まえ設定した。 一般に生物製剤ではアナフィラキシー等の重篤な過敏症の発現の可能性があるため、本剤においてもそれらの事象が発現する可能性があることから設定した。なお、記載の頻度は第Ⅲ相試験で、本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症として認められた剥脱性皮膚炎（0.3%、1例/298例）による。

使用上の注意（案）			設定根拠
11.2 その他の副作用			第Ⅲ相試験及び長期投与試験で発現した因果関係が否定できない有害事象を元に記載した。
	5%以上	5%未満	
皮膚	アトピー性皮膚炎（18.5%）	脱毛症、紅斑、蕁麻疹、中毒疹、さ瘡、湿疹、尋常性疣贅、自家感作性皮膚炎、落屑	
感染症	皮膚感染症（ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等）（18.8%）、上気道炎	胃腸炎、結膜炎	
注射部位		注射部位反応（内出血、紅斑、腫脹等）	
その他		血清 TARC 上昇、好酸球増加、頭痛、末梢性浮腫、アレルギー性結膜炎、咳嗽、腹痛、倦怠感、回転性めまい、血中 CPK 増加、高尿酸血症、発熱	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響			本剤の投与後、皮疹炎症の変動と関連しない一過性の血清TARC値の上昇が認められている。血清TARC値はアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用されていることから一定期間使用できなくなる旨設定した。
本剤の投与により、アトピー性皮膚炎の炎症症状とは一致しない一過性の血清 TARC 値の上昇が認められている。本剤投与開始から一定期間は血清 TARC 値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。			
14. 適用上の注意			国内で既承認の皮下投与製剤の記載を踏まえ設定した。
14.1 薬剤調製時の注意			
14.1.1 デュアルチャンバーシリンジの使用にあたっては、巻末の【操作方法】を熟読すること。シリンジに損傷がみられた場合には使用しないこと。			
14.1.2 溶解後の薬液が均質になるように、注射針側を上に向けて 60 秒以上左右に振とうし、溶解させること。薬剤の溶け残りがある場合は、再度左右に振とうし、溶解させること。			
14.1.3 溶解後、直ちに投与すること。直ちに投与できない場合は、室温で保存し、4 時間以内に投与すること。			

使用上の注意（案）	設定根拠
14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 溶解液で調製後の薬液は無色～微黄色の液となる。変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。 14.2.2 注射針は22～27ゲージを使用すること。 14.2.3 投与部位は腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。 14.2.4 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。 14.2.5 本剤の使用は1回限りとし、使用後は廃棄すること。 14.3 薬剤交付時の注意 患者が家庭で保管する場合は、光曝露を避けるため外箱に入れたまま保存するよう指導すること。 [20. 参照]	

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.29, No.3, 2015, List 74, p.411に掲載された。

r-INN : nemolizumab

1.9.2 JAN

「医薬品の一般的名称について（平成30年7月3日付薬生薬審発0703第4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、以下のよう定められた。

JAN（日本名）：ネモリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Nemolizumab（Genetical Recombination）

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 74

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 74

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 74

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

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) 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*

abemaciclibum

abemaciclib

N-{5-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine

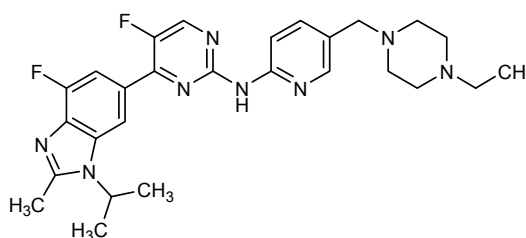
abémaciclib

N-{5-[(4-éthylpipérazin-1-yl)méthyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-méthyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine

abemaciclib

N-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-6-il]pirimidin-2-amina

C₂₇H₃₂F₂N₈



amiselimodum

amiselimod

2-amino-2-{2-[4-(heptyloxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}propane-1,3-diol

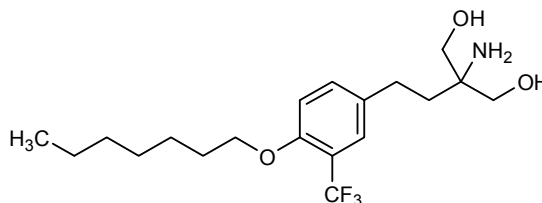
amiséli-mod

2-amino-2-{2-[4-(heptyloxy)-3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl}propane-1,3-diol

amiselimod

2-amino-2-{2-[4-(heptiloxi)-3-(trifluorometil)fenil]etil}propano-1,3-diol

C₁₉H₃₀F₃NO₃



atezolizumabum #

atezolizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (programmed death ligand 1, PDL1, PD-L1, B7 homolog 1, B7H1)], humanized monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 R120>K (215) (119-216), hinge (217-231), CH2 N84.4>A (298) (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (87.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (227-227":230-230")-bisdisulfide

atézolizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligand 1 de mort programmée, PDL1, PD-L1, homologue 1 de B7, B7H1)], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma1 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 R120>K (215) (119-216), charnière (217-231), CH2 N84.4>A (298) (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (87.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure

atezolizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligando 1 de muerte programada, PDL1, PD-L1, homólogo 1 de B7, B7H1)], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena pesada gamma1 (1-448) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 R120>K (215) (119-216), bisagra (217-231), CH2 N84.4>A (298) (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (87.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DSWIHWVRQA PGKGLEWVAV 50
ISPYGGSSTY ADSVKGRFTI SADTSKNTAI LQMNSLRAED TAVIYCARRH 100
WPGGFDVWGQ GTILTVSSAS TRGFSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVFP SSSLGTGTI 200
CNVNHKPSNT KVDKVEPKS CDKTHCTPCP DAEVLLGGPS VLEFPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSH DPEVKFNWVY DGEVFNHAKT KPREQVAST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK 448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGRDVT ITCRASQDVS TAVAWYQKPK GKAPKLLIYS 50
ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYCCQ YLYHPATFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIPTP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWVK 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSPVTKSFN RGEK 214
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
 22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"

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

Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-214' 221"-214"

Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

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

H CH2 N84.4>A (298, 298'):

No N-glycosylation sites/pas de sites de N-glycosylation/ Ningun posición de N-glicosilación

avoralstatum

avoralstat

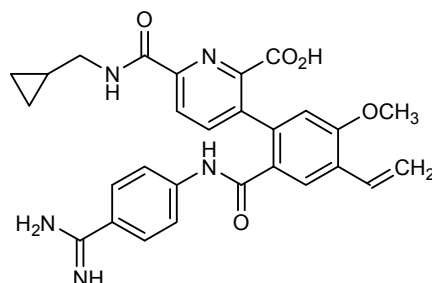
3-{2-[(4-carbamimidoylphenyl)carbamoyl]-4-ethenyl-5-methoxyphenyl}-6-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]pyridine-2-carboxylic acid

avoralstat

acide 3-{2-[(4-carbamimidoylphenyl)carbamoyl]-4-éthényl-5-méthoxyphényl}-6-[(cyclopropylméthyl)carbamoyl]pyridine-2-carboxylique

avoralstat

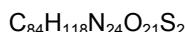
ácido 3-{2-[(4-carbamimidóilfenil)carbamoil]-4-etenil-5-metoxifenil}-6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]piridina-2-carboxílico

 $C_{28}H_{27}N_5O_5$
**axalimogenum filolisbacum #**

axalimogene filolisbac

A live attenuated recombinant strain of *Listeria monocytogenes* (*Lm*) bacterium bioengineered to secrete an antigen-adjuvant fusion (tLLO-E7) protein consisting of non-hemolytic listeriolysin O (truncated LLO, tLLO) fused to the human papilloma virus-16 (HPV-16) E7 protein, contained within the multi-copy plasmid pGG-55. The bacterial strain used, XFL-7, had been attenuated by excision of the essential transcription activator gene for virulence gene expression *prfA* (10403S Δ *prfA*) and complemented with a mutated, less active *prfA* to maintain *in vivo* retention. In plasmid pGG-55, the *Lm hly* promoter drives the expression of fusion protein tLLO-E7, an approximately 67-kDa protein. The tLLO fragment of the fusion gene codes for the first 440 amino acids of full-length listeriolysin and is genetically fused to the E7 gene using the restriction site *Xho*I. The plasmid pGG55 is retained in XFL-7 *in vivo* due to the expression of the mutated PrfA protein.

axalimogène filolisbac	souche bactérienne vivante atténuée de <i>Listeria monocytogenes</i> (<i>Lm</i>) recombinante sécrétant une protéine de fusion antigène-adjuvant (tLLO-E7) qui comprend une listériolysine O non-hémolytique (LLO tronquée, tLLO), fusionnée à la protéine E7 du papillomavirus humain de type 16 (HPV-16), contenue dans le plasmide à copies multiples pGC-55. La souche bactérienne utilisée, XFL-7, a été atténuée par excision du gène <i>prfA</i> essentiel à l'activation de la transcription des gènes de virulence (10403S Δ <i>prfA</i>) et complété par un gène <i>prfA</i> muté, moins actif, afin de maintenir une rétention <i>in vivo</i> . Dans le plasmide pGC-55, le promoteur <i>Lm hly</i> contrôle l'expression de la protéine de fusion tLLO-E7, une protéine d'approximativement 67 kDa. Le fragment tLLO du gène de fusion code les premiers 440 acides aminés de la listériolysine et est génétiquement fusionné au gène E7 en utilisant le site de restriction <i>XhoI</i> . Le plasmide pGG55 est retenu dans XFL-7 <i>in vivo</i> par l'expression de la protéine PrfA mutée.
axalimogén filolisbac	Cepa bacteriana viva atenuada de <i>Listeria monocytogenes</i> (<i>Lm</i>) recombinante secretando una proteína de fusión antígeno-adyuvante (tLLO-E7) que consiste en una listeriolisina O no-hemolítica (LLO truncada, tLLO), fusionada con la proteína E7 del papilomavirus humano de tipo 16 (HPV-16) contenida en el plásmido multicopia pGC-55. La cepa bacteriana utilizada, XFL-7, se ha atenuado por escisión del gen <i>prfA</i> esencial a la activación de la transcripción de los genes de virulencia (10403S Δ <i>prfA</i>) y completada por un gen <i>prfA</i> mutado, menos activo, con el fin de mantener la retención <i>in vivo</i> . En el plásmido pGC-55, el promotor <i>Lm hly</i> controla la expresión de la proteína de fusión tLLO-E7, una proteína de aproximadamente 67 kDa. El fragmento tLLO del gen de fusión codifica los primeros 440 aminoácidos de la listeriolisina y se fusiona genéticamente con el gen E7 utilizando el sitio de restricción <i>XhoI</i> . El plásmido pGG55 es retenido en XFL-7 <i>in vivo</i> por la expresión de la proteína PrfA mutada.
balixafortidum balixafortide	cyclo[L-alanyl-L-cysteinyl-L-seryl-L-alanyl-D-prolyl-(2S)-2,4-diaminobutanoyl-L-arginyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-glutaminy-L-lysyl-D-prolyl-L-prolyl-L-tyrosyl-L-histidyl] (2-9)-disulfide
balixafortide	(2-9)-disulfure de cyclo[L-alanyl-L-cystéinyl-L-séryl-L-alanyl-D-prolyl-(2S)-2,4-diaminobutanoyl-L-arginyl-L-tyrosyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-glutaminy-L-lysyl-D-prolyl-L-prolyl-L-tyrosyl-L-histidyl]
balixafortida	(2-9)-disulfuro de ciclo[L-alanil-L-cisteinil-L-seril-L-alanil-D-prolil-(2S)-2,4-diaminobutanoil-L-arginil-L-tirosil-L-cisteinil-L-tirosil-L-glutaminil-L-lisil-D-prolil-L-prolil-L-tirosil-L-histidil]



brolucizumab

immunoglobuline scFv, anti-[*Homo sapiens* VEGFA (facteur de croissance A de l'endothélium vasculaire, VEGF-A, VEGF)], anticorps monoclonal humanisé à chaîne unique;
 scFv (1-252) [méthionyl (1) -V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (87.60%)- IGKJ2*01 E125>T (108), I126>V (109), K127>L (110) [6.3.12] (2-111) -21-mer (glycyl-tétrakis(tétraglycyl-séryl)) linker (112-132) -VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (80.40%)-(IGHD)-IGHJ1*01 [9.7.13] (133-252)

brolucizumab

inmunoglobulina scFv, anti-[VEGFA de *Homo sapiens* (factor de crecimiento A del endotelio vascular, VEGF-A, VEGF)], anticuerpo monoclonal humanizado monocatenario;
 scFv (1-252) [metionil (1) -V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (87.60%)- IGKJ2*01E125>T (108), I126>V (109), K127>L (110) [6.3.12] (2-111) -21-mer (glicil-tetrakis(tetraglicil-seril)) conector (112-132) -VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (80.40%)-(IGHD)-IGHJ1*01 [9.7.13] (133-252)

```
MEIVMTQSPS  TLSASVGRV  IITCQASEII  HSWLAWYQQK  PGKAPKLLIY  50
LASTLASGVP  SRFSGSGSGA  EFTLTISLQ  PDDFATYYCQ  NVYLASTNGA  100
NFGQGKTLTV  LGGGGGSGGG  GSGGGGSGGG  GSEVQLVESG  GGLVQPGGSL  150
RLSCTASGFS  LTDYYMTWV  RQAPGKGLEW  VGFIDPDDDF  YYATWAKGRF  200
TISRDNKNT  LYLQMNSLRA  EDTAVYYCAG  GDHNSGWGLD  IWQGTLVTV  250
SS                                                    252
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-chain C23 C104 24-89 154-228

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 None

centanafadinum

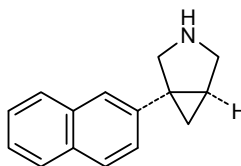
centanafadine

(1*R*,5*S*)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

centanafadine

(1*R*,5*S*)-1-(naphtalén-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

centanafadina

(1*R*,5*S*)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexaneC₁₅H₁₅N**crisaborolum**

crisaborole

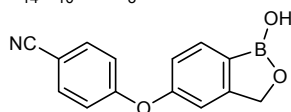
4-[(1-hydroxy-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-5-yl)oxy]benzonitrile

crisaborole

4-[(1-hydroxy-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-5-yl)oxy]benzonitrile

crisaborol

4-[(1-hidroxi-1,3-dihidro-2,1-benzoxaborol-5-il)oxi]benzonitrilo

C₁₄H₁₀BNO₃

dectrekumabum #

dectrekumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL13 (interleukin 13, IL-13)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (98.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*03 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-216')-disulfide with kappa light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (95.80%) -IGKJ2*01) [6.3.11] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide

dectrékumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL13 (interleukine 13, IL-13)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (98.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*03 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-216')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-216') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (95.80%) -IGKJ2*01) [6.3.11] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

dectrekumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[IL13 de *Homo sapiens* (interleukina 13, IL-13)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
 cadena pesada gamma1 (1-450) [VH de *Homo sapiens* (IGHV3-33*01 (98.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*03 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-216')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-216') [V-KAPPA de *Homo sapiens* (IGKV3-11*01 (95.80%) -IGKJ2*01) [6.3.11] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG VVQPGKSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAI 50
IWYDGSNKYY ADSVKGRTFI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARLW 100
FGDLDAFDIW GQGTMTVTSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNKKPS NTKVDKRVFP KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPPK 250
KDTLMISRTF EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIK KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400
LSDSGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAI LSCRAGQSVS SYLVWYQQKQ GPAPRLLIYD 50
ASNRAFGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSSWPPVYTF 100
GQGTKLEIKR TVAAPSVPFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW 150
KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSYISLSST LTLSKADYEK HKVYACEVTH 200
QGLSSPVTKS FNRGEC 216
```

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' 136'-196'
 23'"-88'" 136'"-196'"

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"

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales

H CHS K2 C-terminal lysine clipping:
 450, 450"

desfesoterodinium

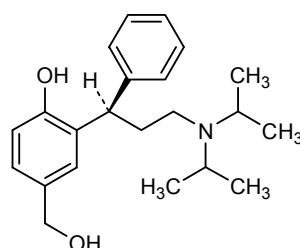
desfesoterodine

2-[(1*R*)-3-[bis(propan-2-yl)amino]-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol

desfésotérodine

2-[(1*R*)-3-[bis(propan-2-yl)amino]-1-phénylpropyl]-4-(hydroxyméthyl)phenol

desfesoterodina

2-[(1*R*)-3-[bis(propan-2-il)amino]-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenolC₂₂H₃₁NO₂**deutetrabenazinum**

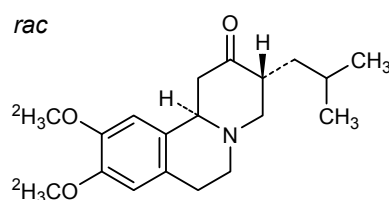
deutetrabenazine

rac-(3*R*,11*bR*)-9,10-di[(²H₃)methoxy]-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-one

deutétrabénazine

rac-(3*R*,11*bR*)-9,10-di[(²H₃)méthoxy]-3-(2-méthylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinoléin-2-one

deutetrabenazina

rac-(3*R*,11*bR*)-3-(2-metilpropi)-9,10-di[(²H₃)metoxi]-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolein-2-onaC₁₉H₂₁(²H₆)NO₃**durvalumabum #**

durvalumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (programmed death ligand 1, PDL1, PD-L1, B7 homolog 1, B7H1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) - IGHG1*03 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344) L1.3>F (238), L1.2>E (239), P116>S (335), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (96.90%) - IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') - IGKC*01 (109'-215')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

durvalumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligand 1 de mort programmée, PDL1, PD-L1, homologue 1 de B7, B7H1)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344) L1.3>F (238), L1.2>E (239), P116>S (335), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (96.90%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

durvalumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligando 1 de muerte programada, PDL1, PD-L1, homólogo 1 de B7, B7H1)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), bisagra (220-234), CH2 (235-344) L1.3>F (238), L1.2>E (239), P116>S (335), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (96.90%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	RYWMSWVRQA	PGKGLEWVAN	50
IKQDGSSEKYY	VDSVKGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAREG	100
GWFGELAFDY	WGQGTLLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV	150
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ	200
TYICNVNHKP	SNTKVDKRV	PKSCDKHTC	PPCPAPEFEG	GPSVFLFPPK	250
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY	300
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPASIEKTI	SKAKGQPREP	350
QVYTLPPSRE	EMTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTTTP	400
VLDSDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG	450
K					451

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQRV	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY	50
DASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGSPLWTFG	100
QGTKVEIKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCLLNNE	YPREAKVQWK	150
VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYSLSTL	TLSKADYEKH	KVYACEVTHQ	200
GLSSPVTKSF	NRGEC				215

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

Intra-H (C23-C104)	22-96	148-204	265-325	371-429
	22"-96"	148"-204"	265"-325"	371"-429"
Intra-L (C23-C104)	23'-89'	135'-195'		
	23'''-89'''	135'''-195'''		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	224-215'	224"-215'"		
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"

elafibranorum

elafibranor

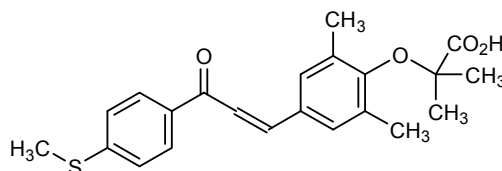
2-(2,6-dimethyl-4-{3-[4-(methylsulfanyl)phenyl]-3-oxoprop-1-en-1-yl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

éla fibranor

acide 2-(2,6-diméthyl-4-{3-[4-(méthylsulfanyl)phényl]-3-oxoprop-1-én-1-yl}phénoxy)-2-méthylpropanoïque

elafibranor

ácido 2-(2,6-dimetil-4-{3-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)-2-metilpropanoico

 $C_{22}H_{24}O_4S$ 

eleclazinum

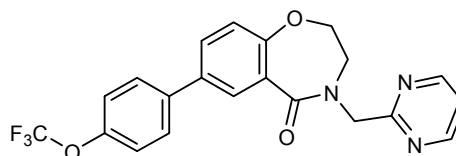
eleclazine

4-[(pyrimidin-2-yl)methyl]-7-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-one

éléclazine

4-[(pyrimidin-2-yl)méthyl]-7-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-3,4-dihydro-1,4-benzoxazépin-5(2*H*)-one

eleclazina

4-[(pirimidin-2-il)metil]-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$ 

elgemtumabum #

elgemtumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*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 (94.70%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (226-226":229-229")-bisdisulfide

elgemtumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (récepteur à activité tyrosine kinase erbB-3, HER3)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*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 (94.70%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

elgemtumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[ERBB3 de *Homo sapiens* (receptor tirosina-proteína kinasa erbB-3, HER3)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*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 (94.70%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESQGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSA 50
INSQKGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARWG 100
DEGFDIWQGG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSS SLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPFSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLD 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK 447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS NWLAWYQQKP GKAPKLLIYG 50
ASSLQSGVPS RFGSGSGGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSFPPTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 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"

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

H CH2 N84.4:
 297, 297"

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales

H CHS K2 C-terminal lysine clipping:
 447, 447"

emeramidum

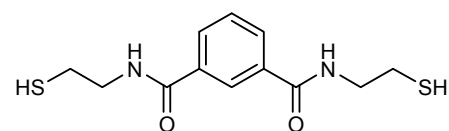
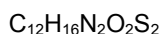
emeramide

 N^1, N^3 -bis(2-sulfanylethyl)benzene-1,3-dicarboxamide

éméramide

 N^1, N^3 -bis(2-sulfanyléthyl)benzène-1,3-dicarboxamide

emeramida

 N^1, N^3 -bis(2-sulfaniletil)benceno-1,3-dicarboxamida


epetraborolum

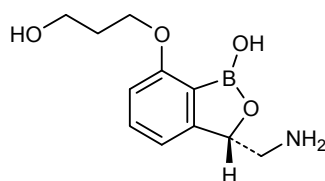
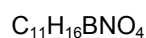
epetraborole

(3*S*)-3-(aminomethyl)-7-(3-hydroxypropoxy)-
 2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol

épétraborole

(3*S*)-3-(aminométhyl)-7-(3-hydroxypropoxy)-
 2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol

epetraborol (3*S*)-3-(aminometil)-7-(3-hidroxiopropoxi)-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol



eprociclovirum

eprociclovir

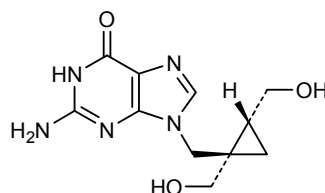
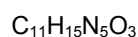
2-amino-9-[[[(1*S*,2*R*)-1,2-bis(hydroxymethyl)cyclopropyl]methyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one

éprociclovir

2-amino-9-[[[(1*S*,2*R*)-1,2-bis(hydroxyméthyl)cyclopropyl]méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one

eprociclovir

2-amino-9-[[[(1*S*,2*R*)-1,2-bis(hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona



eptacogum beta (activatum) #

eptacog beta (activated)

recombinant DNA derived blood-coagulation factor VII (activated), extracted from transgenic rabbits' milk: blood-coagulation factor VII (EC 3.4.21.21, proconvertin, serum prothrombin conversion accelerator), human factor VII light chain (135-262)-disulfide with human factor VII heavy chain

eptacog bêta (activé)

facteur VII de la coagulation sanguine (activé) à partir d'ADN recombinant, extrait du lait de lapins transgéniques: facteur VII de la coagulation sanguine (EC3.4.21.21, proconvertine, accélérateur de conversion de la prothrombine sérique), (135-262) disulfure entre la chaîne légère et la chaîne lourde du facteur VII humain, glycoforme beta

eptacog beta (activado)

factor VII de la coagulación sanguínea (activado) a partir de ADN recombinante, extraído de leche de conejas transgénicas: factor VII de la coagulación sanguínea (EC 3.4.21.21, proconvertina, acelerador de conversión de la protrombina sérica), (135-262) disulfuro entre la cadena ligera y la cadena pesada del factor VII humano, glicoforma beta

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

Digit (anti) / Chancr regere / Caudica ngera

A N AFLLELRP	GSLRECKEE	QCSFEEAREI	FKDAERTKLF	WISYSDGDQC	50
A S SPCQNGGS	CKDQLQSYTC	FCLPAFEGRN	CETHKDDQLI	CVNENGCGEQ	100
YCSDHTGTGR	SCRCHEGYSL	LADGWVCTPT	VEYPGKIPI	LEKR N ASKPO	150
GR					152

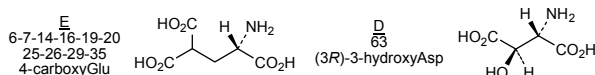
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

Heavy chain / Chain source / Cadenza pesada		
IVGGKVGCP	KGCEPKQVLL	LVNQAQGLCGG
WRNLIAVLGE	HDLSEHDGDE	QSRRAVQVII
PVVLTDHVP	FLQPERTFSE	PTSTVPGTNI
NVPRMLTQDC	LQPSRRKVGDS	RNLIAVFRFSL
HYRGTYWLTG	IVSWGQGCAT	VSGWGQLLDR
IRAPFP		GATDELMLVL
		KGDSGGPHAT
		MRSEPRPGVL
		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, N) / Sites de glycosylation (S, N) / Posiciones de glicosilación (S, N)
Ser-52 Ser-60 Asn-145 Asn-322

etelcalcetidum

etelcalcetide

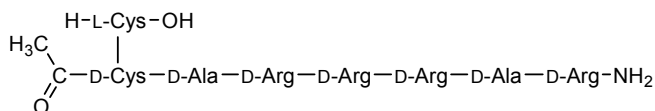
N-acetyl-D-cysteinyl-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide disulfide with L-cystein

ételcalcétide

disulfure entre le *N*-acétyl-D-cystéinyl-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide et la L-cystéine

etelcalcetida

disulfuro entre el *N*-acetil-D-cisteinil-D-alanil-D-arginil-D-arginil-D-arginil-D-alanil-D-argininamida y la L-cisteína



evinacumabum #

evinacumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* ANGPTL3 (angiopoietin-like 3)], human monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-43*02 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.19](1-126) - IGHG4*01 (CH1(127-224), hinge S10>P(234) (225-236), CH2 (237-346), CH3(347-451),CHS (452-453)) (127-453)], (140-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-5*03 (98.90%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]]; dimer (232-232'';235-235'')-bisdisulfide

évinacumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens*
ANGPTL3 (angiopoïétine-like 3)], anticorps monoclonal
humain;
chaîne lourde gamma4 (1-453) [*Homo sapiens* VH
(IGHV3-43*02 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.19]
(1-126) -IGHG4*01 (CH1 (127-224), charnière S10>P
(234) (225-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS
(452-453)) (127-453)], (140-214')-disulfure avec la chaîne
légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-
5*03 (98.90%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-
214'))]; dimère (232-232"-235-235")-bisdisulfure

evinacumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[ANGPTL3 (angiopoyetina-like 3) *de Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humano;
cadena pesada gamma4 (1-453) [VH de *Homo sapiens* (IGHV3-43*02 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.19] (1-126) -IGHG4*01 (CH1 (127-224), bisagra S10>P (234) (225-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (127-453)], (140-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-5*03 (98.90%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	VIQPGGSLRL	SCAASGFTFD	DYAMNWVRQG	PGKGLEWVSA	50
ISGDGGSTYY	ADSVKGRFTI	SRDNSKNSLY	LQMNSLRAED	TAFFYCAKDL	100
RNTIFGVVIP	DAFDIWGQGT	MVTVSSASTK	GPSVFPLAPC	SRSTSESTAA	150
LGCLVKDYFP	EPVTVSWNSG	ALTSGVHTFP	AVLQSSGLYS	LSSVVTVPSS	200
SLGKTYTCN	VDHKPSNTKV	DKRVESKYGP	PCPPCPAPEF	LGGPSVFLFP	250
PKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSQEDPEVQ	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE	300
QFNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKEYKCKVS	NKGLPSSIEK	TISKAKGQPR	350
EPQVYTLPPS	QEEMTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVEWESN	GQPENNYKTT	400
PPVLDSDGSF	FLYSRLTVDK	SRWQEGNVFS	CSVMHEALHN	HYTQKSLSL	450
LGK					453

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPST	LSASVGDRVT	ITCRASQSI	SWLAWYQQK	GKAPKLLIYK	50
ASSLESGVPS	RFGSGSGSTE	FTLTISSLQ	DDFATYYCQ	YNSYSYTFG	100
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGT	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 153-209 267-327 373-431

22"-96" 153"-209" 267"-327" 373"-431"

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

23"-88" 134"-194"

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 140-214' 140"-214"

Inter-H-H (h 8, h 11) 232-232" 235-235"

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

H CH2 N84.4:

303, 303"

flutafuranolum (¹⁸F)

flutafuranol (¹⁸F)

2-{2-[¹⁸F]fluoro-6-(methylamino)pyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-ol

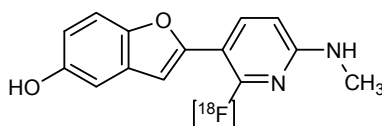
flutafuranol (¹⁸F)

2-{2-[¹⁸F]fluoro-6-(méthylamino)pyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-ol

flutafuranol (¹⁸F)

2-{2-[¹⁸F]fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il}-1-benzofuran-5-ol

C₁₄H₁₁¹⁸FN₂O₂



follitropinum delta

follitropin delta

recombinant DNA derived heterodimer of human glycoprotein hormones alpha chain and follitropin subunit beta (FSH-beta) follicle-stimulating hormone, expressed in PER.C6 cells, glycoform delta

follitropine delta

hétérodimère constitué de la chaîne alpha des hormones glycoprotéiques et de la sous-unité bêta de la follitropine (HFS-bêta) humaines, hormone folliculostimulante, exprimée dans les cellules PER.C6 à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée delta

folitropina delta

heterodímero constituido por la cadena alfa de las hormonas glicoproteicas y la subunidad beta de la folitropina (HFS-beta) humanas, hormona estimulante del folículo, expresada en células PER.C6 a partir de ADN recombinante, forma glicosilada delta

alpha chain / chaîne alpha / cadena alfa

APDVQDCPEC TLQENFFFSQ PGAPILQCMG CCFSRAYPTP LRSKKTMLVQ 50
KNVTSESTCC VAKSYNRVTV MGGFKVENHT ACHCSTCYH KS 92

beta chain / chaîne bêta / cadena beta

NSCELTNITI AIEKEECRFC ISINTTWCAG YCYTRDLVYK DPARPKIQKT 50'
CTFKELVYET VRVPGCAHHA DSYTYFPVAT QCHCGKCDSD STDCTVRGLG 100'
PSYCSFGEMK E 111'

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

7-31 10-60 28-82 32-84 59-87
3'-51' 17'-66' 20'-104' 28'-82' 32'-84' 87'-94'

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

Asn-52 Asn-78 Asn-7' Asn-24'

gepotidacinum

gepotidacin

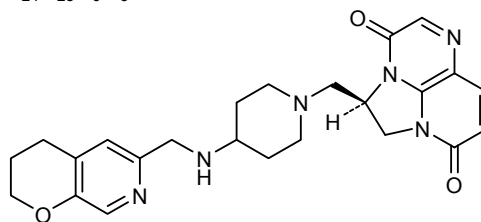
(2*R*)-2-[(4-[(3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-yl)methyl]amino)piperidin-1-yl)methyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-trizaacenaphthylene-3,8-dione

gépotidacine

(2*R*)-2-[(4-[(3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-yl)méthyl]amino)pipéridin-1-yl)méthyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-trizaacénaphthylène-3,8-dione

gepotidacina

(2*R*)-2-[(4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il)metil]amino)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-trizaacenaftileno-3,8-diona

C₂₄H₂₈N₆O₃

gilteritinibum

gilteritinib

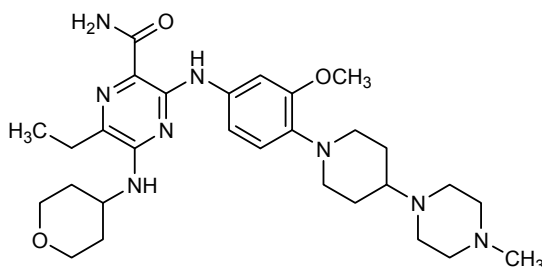
6-ethyl-3-{3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide

giltéritinib

6-éthyl-3-{3-méthoxy-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide

gilteritinib

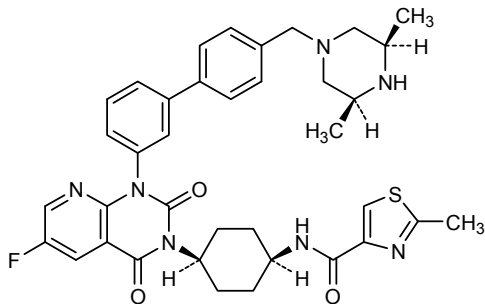
6-etil-3-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-3-metoxianilino}-5-[(oxan-4-il)amino]pirazina-2-carboxamida

 $C_{29}H_{44}N_8O_3$ indimilastum
indimilast*N*-{*cis*-4-[1-(4'-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl)[1,1'-biphenyl]-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxamide

indimilast

N-{*cis*-4-[1-(4'-[(3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]méthyl)[1,1'-biphényl]-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}-2-méthyl-1,3-thiazole-4-carboxamide

indimilast

N-{*cis*-4-[1-(4'-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]metil)[1,1'-bifenil]-3-il]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida $C_{37}H_{40}FN_7O_3S$ indusatumabum #
indusatumabimmunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* GUCY2C (guanylate cyclase 2C, guanylyl cyclase C, GCC, guanylate cyclase C, GC-C, heat-stable enterotoxin receptor, hSTAR, intestinal guanylate cyclase)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.13] (1-119)-IGHG1*01 (CH1 (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (95.80%) -IGKJ1*01 K123>N (103) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimer (228-228":231-231")-bisdisulfide

indusatumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* GUCY2C (guanylate cyclase 2C, guanylyl cyclase C, GCC, guanylate cyclase C, GC-C, récepteur d'entérotoxine résistante à la chaleur, hSTAR, guanylate cyclase intestinale)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.13] (1-119)-IGHG1*01 (CH1 (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (95.80%) -IGKJ1*01 K123>N (103) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

indusatumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[GUCY2C de *Homo sapiens* (guanilato ciclase 2C, guanilil ciclase C, GCC, guanilato ciclase C, GC-C, receptor de enterotoxina resistente al calor, hSTAR, guanilato ciclase intestinal)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-449) [VH de *Homo sapiens* (IGHV4-34*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.13] (1-119)-IGHG1*01 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA de *Homo sapiens* (IGKV3-15*01 (95.80%) -IGKJ1*01 K123>N (103) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQQWAG LLKPSETLSL TCAVFGGSFS GYYWSWIRQP PGKGLEWIGE 50
INHRGNTNDN PSLKSRVTIS VDTSKNQFAL KLSSVTAADT AVYYCARERG 100
YTYGNFDHWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVSVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKKEVPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPKPKK 250
DTLMISRTPE VTCVVDVDSH EDEPKVFNWY VDGVEVHNAK TKPREQYNS 300
TTRVVSRLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPEVL 400
DSDGSFPLYL KLTVDKSRWQ QGNVFSQSVN HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS RNLAWYQQKQ GPAPRLLIYG 50
ASTRATGIPA RFSGSGSGTE FTLTIGSLQS EDFAVYYCQQ YKTPWRTFGQ 100
GTNVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWQV 150
DNLQSGNSQ ESFTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEK 214

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

Intra-H (C23-C104) 22-95 146-202 263-323 369-427
22"-95" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"
23"-88" 134"-194"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-214' 222"-214"
Inter-H-H (h 11, h 14) 228-228" 231-231"

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

H CH2 N84.4:
299, 299"

indusatumabum vedotinum #
indusatumab vedotin

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* GUCY2C (guanylate cyclase 2C, guanylyl cyclase C, GCC, guanylate cyclase C, GC-C, heat-stable enterotoxin receptor, hSTAR, intestinal guanylate cyclase)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.13] (1-119)-IGHG1*01 (CH1 (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (95.80%) -IGKJ1*01 K123>N (103) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'))]; dimer (228-228":231-231")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 to 4 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a cleavable maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-p-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) type linker
For the vedotin part, please refer to the document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

indusatumab védotine

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* GUCY2C (guanylate cyclase 2C, guanylyl cyclase C, GCC, guanylate cyclase C, GC-C, récepteur d'entérotoxine résistante à la chaleur, hSTAR, guanylate cyclase intestinale)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.13] (1-119)-IGHG1*01 (CH1 (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (95.80%) -IGKJ1*01 K123>N (103) [6.3.9](1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker clivable de type maléimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzoyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC)
Pour la partie *védotine*, veuillez-vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

indusatumab vedotina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[GUCY2C de *Homo sapiens* (guailato ciclase 2C, guanilil ciclase C, GCC, guanilato ciclase C, GC-C, receptor de enterotoxina resistente al calor, hSTAR, guanilato cyclase intestinale)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.7.13] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (95.80%) -IGKJ1*01 K123>N (103) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro; conjugada, en una media de 3 a 4 cisteinil, con monometilauristatina E (MMAE), mediante un conector escindible de tipo maleimidocaproil-valil-citrulinil-*p*-aminobenciloxycarbonil (mc-val-cit-PABC)
La fracción *vedotina*, pueden encontrarla en el documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQQWAG LLKPSETLSL TCAVFGGSFS GYWSWIRQP PGKGLEWIGE 50
INHRGNTNDN PSLKSRVTIS VDTSKNQFAL KLSSVTAADT AVYYCARERG 100
YTYGNFDHWG QGTLVTSSA STKGPSVFPPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTHWG NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNKKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDVLNGKE YKCKVSNKAL PAPIETISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPEVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS RNLAWYQQKP QAPRLLIYG 50
ASTRATGIPA RFGSGSGSTE FTLTIGSLQS EDFAVYYCQ YKTWPRTFGQ 100
GTNVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEK 214

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

Intra-H (C23-C104) 22-95 146-202 263-323 369-427
22"-95" 146"-202" 263"-323" 369"-427"

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

Inter-H-L* (h 5-CL 126) 222-214' 222"-214"

Inter-H-H* (h 11, h 14) 228-228" 231-231"

*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 3 to 4 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.

*Deux ou trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 3 à 4 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.

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

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

H CH2 N84.4:
299, 299"

infigratinibum

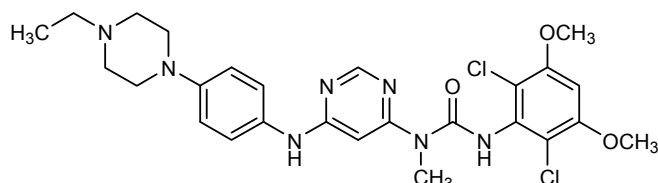
infigratinib

N'-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-*N*-{6-[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}-*N*-methyleurea

infigratinib

N'-(2,6-dichloro-3,5-diméthoxyphényl)-*N*-{6-[4-(4-éthylpipérazin-1-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}-*N*-méthylurée

infigratinib

N'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-*N*-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)anilino]pirimidin-4-il}-*N*-metilurea $C_{26}H_{31}Cl_2N_7O_3$ **isatuximabum #**

isatuximab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD38 (ADP-ribosyl cyclase 1, cyclic ADP-ribose hydrolase 1, cADPr hydrolase 1, T10)], chimeric monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV1-7*01 (80.60%) -(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)], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-17*01 (89.50%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide

isatuximab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD38 (ADP-ribosyl cyclase 1, ADP-ribose cyclique hydrolase 1, cADPr hydrolase 1, T10)], anticorps monoclonal chimérique; chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV1-7*01 (80.60%) -(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)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-17*01 (89.50%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

isatuximab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CD38 de *Homo sapiens* (ADP-ribosil ciclaza 1, hidrolaza 1 de ADP-ribosa cíclica, cADPr hidrolaza 1, T10)], anticuerpo monoclonal quimérico; cadena pesada gamma1 (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV1-7*01 (80.60%) -(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)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-17*01 (89.50%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT 50
 IYPGDGDTGY AQKFQGGKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD 100
 YYGNSLDYW GQGTSTVTSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
 YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKP 250
 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
 STYRVVSVLT VILHQQDLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPDSI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400
 LQSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRLIYS 50
 ASYRYIGVDP RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG 100
 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY BREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

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

lanopepdenum

lanopepden

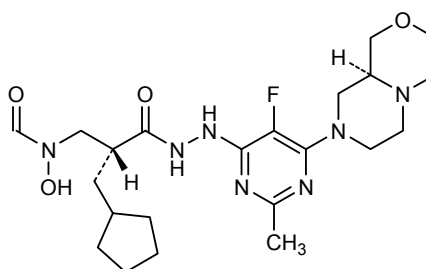
N-[(2*R*)-2-(cyclopentylmethyl)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9*a*S)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}hydrazin-1-yl)-3-oxopropyl]-*N*-hydroxyformamide

lanopepdène

N-[(2*R*)-2-(cyclopentylméthyl)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9*a*S)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-yl]-2-méthylpyrimidin-4-yl}hydrazin-1-yl)-3-oxopropyl]-*N*-hydroxyformamide

lanopepdén

N-[(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9*a*S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-2-metilpirimidin-4-il}hidrazin-1-il)-3-oxopropil]-*N*-hidroxiformamida

C₂₂H₃₄FN₇O₄**lascufloxacinum**

lascufloxacin

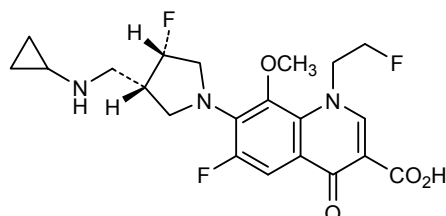
7-[(3*S*,4*S*)-3-[(cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

lascufloxacine

acide 7-[(3*S*,4*S*)-3-[(cyclopropylamino)méthyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)-8-méthoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

lascefloxacin

ácido 7-[(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinoleína-3-carboxílico

C₂₁H₂₄F₃N₃O₄

lavamilastum

lavamilast

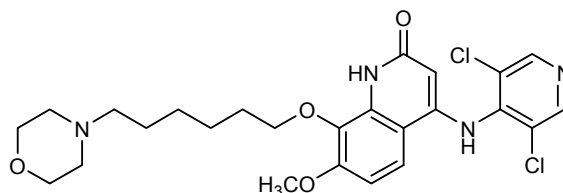
4-[(3,5-dichloropyridin-4-yl)amino]-7-methoxy-8-[[6-(morpholin-4-yl)hexyl]oxy]quinolin-2(1H)-one

lavamilast

4-[(3,5-dichloropyridin-4-yl)amino]-7-méthoxy-8-[[6-(morpholin-4-yl)hexyl]oxy]quinoléin-2(1H)-one

lavamilast

4-[(3,5-dicloropiridin-4-il)amino]-7-metoxi-8-[[6-(morfolin-4-il)hexil]oxi]quinolein-2(1H)-ona

C₂₅H₃₀Cl₂N₄O₄

lilotomabum #

lilotomab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD37(TSPAN26, tetraspanin-26)], *Mus musculus* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-443) [*Mus musculus* VH (IGHV1S135*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 E84>Q (177), P95>T (193), R96>W (194) (120-216), hinge (217-229), CH2 (230-336), CH3 N84.2>D (395), N84.4>D (397) (337-441), CHS (442-443)) (120-443)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-25*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (223-223'':226-226'':228-228'')-trisdisulfide

lilotomab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD37 (TSPAN26, tétraspanine-26)], *Mus musculus* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-443) [*Mus musculus* VH (IGHV1S135*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 E84>Q (177), P95>T (193), R96>W (194) (120-216), charnière (217-229), CH2 (230-336), CH3 N84.2>D (395), N84.4>D (397) (337-441), CHS (442-443)) (120-443)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-25*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (223-223":226-226":228-228")-trisdisulfure

lilotomab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CD37 de *Homo sapiens* (TSPAN26, tetraspanina-26)], anticuerpo monoclonal de *Mus musculus*;
cadena pesada gamma1 (1-443) [VH de *Mus musculus* (IGHV1S135*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 E84>Q (177), P95>T (193), R96>W (194) (120-216), bisagra (217-229), CH2 (230-336), CH3 N84.2>D (395), N84.4>D (397) (337-441), CHS (442-443)) (120-443)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-25*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (223-223":226-226":228-228")-trisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EIQLLQSGPE	LVKPGASVKV	SCKASGYSFT	DYNMYWVKQS	HGKSLIEWIGY	50
IDPYNGDTTP	NQKFKGKATL	TVDKSSSTAF	IHLNSLTSED	SAVYYCARSP	100
YGHYAMDYWG	QGTSTVTSSA	KTTTPPSVYPL	APGSAAQTNS	MVTLGCLVKG	150
YFPEPVTVTW	NSGSLSSGVH	TFFPAVLQSDL	YTLSSSVTVP	SSTWPSETVT	200
CNVAHPASST	KVDKKIVPRD	CGCKPCICTV	PEVSSVFIFP	PKPKDVLITIT	250
LTPKVTCCVV	DISKDDPEVQ	FSWFVDDDEV	HTAQTQPREE	QFNSTFRSVS	300
ELPIMHQDWL	NGKEFKCRVN	SAAFPAPIEK	TISKTKGRPK	APQVYTIPTP	350
KEQMAKDKVS	LTCMITDFFP	EDITVEWQWN	GQPAENYKNT	QPIMDTDGSY	400
FVYSKLNQVK	SNWEAGNTFT	CSVLHEGLHN	HTEKSLSHS	PGK	443

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIVMTQSHKL	LSTSVGDRVS	ITCKASQDVS	TAVDWYQQKP	GQSPKLLINW	50
ASTRHTGVDP	RFTGSGSGTD	YTLTISMQA	EDLALYYCRQ	HYSTPFTFFGS	100
GTKLEIKRAD	AAPTVISIFPP	SSEQLTSGGA	SVVCFLLNPFY	PKDINVKWKI	150
DGSEKQNGVL	NSWTDQDSKD	STYSMSSTLT	LTKEDEYERHN	SYTCEATHKT	200
STSPIVKSFN	RNEC				214

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

Intra-H (C23-C104)	22-96	146-201	257-317	363-421
	22"-96"	146"-201"	257"-317"	363"-421"
Intra-L (C23-C104)	23"-88"	134"-194"		
	23"-88"	134"-194"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)		221-214'	221"-214"	
Inter-H-H (h 7, h 10, h 12)		223-223"	226-226"	228-228"

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

H CH2 N84.4:
293, 293"

lokivetmabum #
lokivetmab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Canis lupus familiaris* IL31 (interleukin 31)], caninized monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-452) [caninized VH (*Canis lupus familiaris* IGHV-E2RCC8 (85.90%) -(IGHD)-IGHJ) [8.8.11] (1-118) -*Canis lupus familiaris* IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge (217-234), CH2 (235-344), CH3 (345-451), CHS (452)) (119-452)], (133-217')-disulfide with kappa light chain (1'-217') [caninized V-KAPPA (*Canis lupus familiaris* IGKV-F1PNY2 (56.00%) -IGKJ) [10.3.9] (1'-111') -*Canis lupus familiaris* IGKC*01 (112'-217')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

lokivetmab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Canis lupus familiaris* IL31 (interleukine 31)], anticorps monoclonal caninisé; chaîne lourde gamma2 (1-452) [VH caninisé (*Canis lupus familiaris* IGHV-E2RCC8 (85.90%) -(IGHD)-IGHJ) [8.8.11] (1-118) -*Canis lupus familiaris* IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière (217-234), CH2 (235-344), CH3 (345-451), CHS (452)) (119-452)], (133-217')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-217') [V-KAPPA caninisé (*Canis lupus familiaris* IGKV-F1PNY2 (56.00%) -IGKJ) [10.3.9] (1'-111') -*Canis lupus familiaris* IGKC*01 (112'-217'')]; dimère (230-230'':233-233'')-bisdisulfure

lokivetmab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Canis lupus familiaris* IL31 (interleukina 31)], anticuerpo monoclonal caninizado; cadena pesada gamma2 (1-452) [VH caninizado (*Canis lupus familiaris* IGHV-E2RCC8 (85.90%) -(IGHD)-IGHJ) [8.8.11] (1-118) -*Canis lupus familiaris* IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra (217-234), CH2 (235-344), CH3 (345-451), CHS (452)) (119-452)], (133-217'')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-217') [V-KAPPA caninizado (*Canis lupus familiaris* IGKV-F1PNY2 (56.00%) -IGKJ) [10.3.9] (1'-111') -*Canis lupus familiaris* IGKC*01 (112'-217'')]; dímero (230-230'':233-233'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGD LVKPGGSLRL SCVASGFTFS NYGMSWVRQA PGKGLQWVAT 50
ISYGGSTYY PDNIKGRFTI SRDRAKNTLY LQMNSLRAED TAMYVCVRGY 100
GYDTMDYWGQ GTLVTVSSAS TTAPSVFPLA PSCGSTSGST VALACLVSGY 150
FPEPTVSWN SGLTSGVHT FFSVLQSSGL YSLSSMVTVP SSRWPSETFT 200
CNVAHPASKT KVDKPVPKRE NGRVPRPPDC PKCPAPEMLG GPSVFIFPPK 250
PKDTLLIART PEVTCVVVDL DPEDPEVQIS WFDGKQMQT AKTQPREEQF 300
NGTYRVVSVL PIGHQDWLKG KQFTCKVNNK ALPSPIERTI SKARGQAHP 350
SVYVLPFSRE ELSKNTVSLT CLIKDFFPPD IDVEWQSNQ QEPESKYRTT 400
PPQLDEGDSY FLYSKLSVDK SRWQRGDTFI CAVMHEALHN HYTQESLSHS 450
PG 452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVMTQSPAS LSLSQEEKVT ITCKASQSVS FAGTGLMHWY QQKPGQAPKL 50
LIYRASNL EA GVPSPRFGSG SGTDFSTIS SLEPEDVAVY YCQGSREYPW 100
TFGQGTKEI KRNDAPPAVY LFQPSDQLH TGSASVCLL NSFYPKDIVN 150
KWKVDGVIQD TGIQESVTEQ DKDSTYSLSS TLTMSSTEYL SHELVSCEIT 200
HKSLPSTLIK SFQRSEC 217
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 265-325 371-431
 22"-96" 145"-201" 265"-325" 371"-431"
 Intra-L (C23-C104) 23'-92' 138'-197"
 23'''-92''' 138'''-197'''

Inter-H-L (CH1 11-CL 126) 133-217' 133"-217"
 Inter-H-H (h 14, h 17) 230-230" 233-233"

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

H CH2 N84.4:
 301, 301"

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales

Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

lutetium (¹⁷⁷Lu) lilotomabum satetraxetanum #
 lutetium (¹⁷⁷Lu) lilotomab satetraxetan

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD37 (TSPAN26, tetraspanin-26)], *Mus musculus* monoclonal antibody, lutetium (Lu 177) radiolabelled satetraxetan (DOTA derivative) conjugate;
 gamma1 heavy chain (1-443) [*Mus musculus* VH (IGHV1S135*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 E84>Q (177), P95>T (193), R96>W (194) (120-216), hinge (217-229), CH2 (230-336), CH3 N84.2>D (395), N84.4>D (397) (337-441), CHS (442-443)) (120-443)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-25*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214'')]; dimer (223-223'':226-226'':228-228'')-trisdisulfide, an average of 1 to 2 amino groups (N⁶ of lysines) are substituted:
 N-[rac-(4-[(2R)-1,4,7,10-tetrakis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-2-yl)methyl]phenyl)carbamothioyl] (¹⁷⁷Lu)lutetium(3+) chelate

lutécium (^{177}Lu) lilotomab satétraxétan

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD37 (TSPAN26, tétraspanine-26)], *Mus musculus* anticorps monoclonal; conjugué au satétraxétan (dérivé DOTA) radiomarké au lutécium (Lu 177); chaîne lourde gamma1 (1-443) [*Mus musculus* VH (IGHV1S135*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 E84>Q (177), P95>T (193), R96>W (194) (120-216), charnière (217-229), CH2 (230-336), CH3 N84.2>D (395), N84.4>D (397) (337-441), CHS (442-443)) (120-443)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-25*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (223-223":226-226":228-228")-trisdisulfure, une moyenne de 1 à 2 groupes amino (N^6 de lysines) sont substitués: *N*-[*rac*-(4-[(2*R*)-1,4,7,10-tétrakis(carboxyméthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-2-yl]méthyl)phényl]carbamoithoyl] chélate de (^{177}Lu)lutécium(3+)

lutecio (^{177}Lu) lilotomab satetraxetán

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CD37 de *Homo sapiens* (TSPAN26, tetraspanina-26)], anticuerpo monoclonal de *Mus musculus*, conjugada al satetraxetán (derivado DOTA) radiomarcado con lutecio (Lu 177); cadena pesada gamma1 (1-443) [VH de *Mus musculus* (IGHV1S135*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 E84>Q (177), P95>T (193), R96>W (194) (120-216), bisagra (217-229), CH2 (230-336), CH3 N84.2>D (395), N84.4>D (397) (337-441), CHS (442-443)) (120-443)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-25*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (223-223":226-226":228-228")-trisdisulfuro; pro termino medio, 1 a 2 grupos amino (N^6 de lisinas) están sustituidos: *N*-[*rac*-(4-[(2*R*)-1,4,7,10-tetrakis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-2-il]metil]fenil]carbamoitiol] quelato de (^{177}Lu)lutecio(3+)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EIQLQSGPE	LVKPGASVKV	SCKASGYSFT	DYNMYWVKQS	HGKSLEWIGY	50
IDPYNGDTTY	NQKFKGKATL	TVDKSSSTAF	IHLNLSLTSED	SAVYYCARSP	100
YGHYAMDYWG	QGTSTVTSSA	KTPPFSVYPL	APGSAQAQTSN	MVTGLGCLVKG	150
YFPEPVTVTW	NSGSLSSGVH	TFFAVLQSDL	YTLSSSVTVTP	SSTWPSSETVT	200
CNVAHPASST	KVDKKIVPRD	CGCKPCICTV	PEVSSVFIEF	PKPKDVLITIT	250
LTPKVTCVVV	DISKDDPEVQ	FSWFDVDDVEV	HTAQTPQFREE	QFNSTFRSVS	300
ELPIMHQDWL	NGKEFKCRVN	SAFFAPFIEK	TISKTKGRPK	APQVYTIFFP	350
KEQMAKDKVS	LTCMITDFFP	EDITVEWQWN	GQPAENYKNT	QPIMDTDGSY	400
FVYSKLVNQK	SNWEAGNTFT	CSVLHEGLHN	HTEKSLSHS	PGK	443

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIVMTQSHKL	LSTSVGDRVS	ITCKASQDVS	TAVDWYQQKP	GQSPKLLINW	50
ASTRHTGVPD	RFTGSGSGTD	YTLTISSMQA	EDLALYYCRQ	HYSTPFTFGS	100
GTKLEIKRAD	AAPTVSIFPP	SSEQLTSGGA	SVVCFLLNFF	PKDINVKWKI	150
DGSEKQNGVL	NSWTDQDSKD	STYSMSSTLT	LTKDEYERHN	SYTCEATHKT	200
STSPIVKSEF	RNEC				214

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

Intra-H (C23-C104)	22-96	146-201	257-317	363-421
	22"-96"	146"-201"	257"-317"	363"-421"

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

Inter-H-L (h 5-CL 126)	221-214'	221"-214"
------------------------	----------	-----------

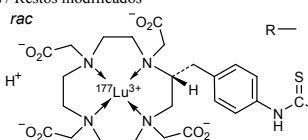
Inter-H-H (h 7, h 10, h 12)	223-223"	226-226"	228-228"
-----------------------------	----------	----------	----------

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

H CH2 N84.4:
293, 293"

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

An average of 1 to 2 are *N*-substituted by R
Environ 1 à 2 sont *N*-substitués par R
Una medida de 1 a 2 están *N*-substituados por R



motolimodum

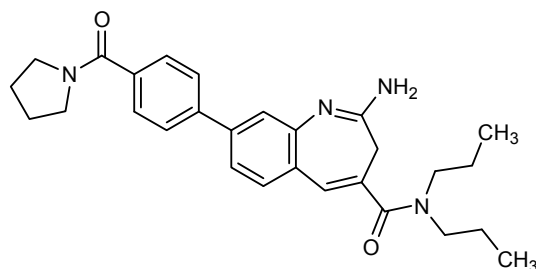
motolimod

2-amino-*N,N*-dipropyl-8-[4-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl]-3*H*-1-benzazepine-4-carboxamide

motolimod

2-amino-*N,N*-dipropyl-8-[4-(pyrrolidine-1-carbonyl)phényl]-3*H*-1-benzazépine-4-carboxamide

motolimod

2-amino-*N,N*-dipropil-8-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-3*H*-1-benzazepina-4-carboxamida $C_{28}H_{34}N_4O_2$ **necuparanibum**

necuparanib

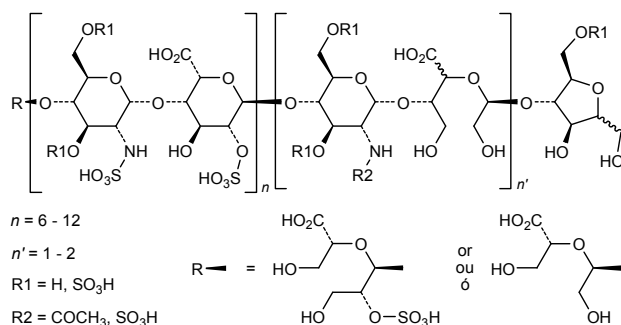
low molecular mass heparan sulfate mimetic compound that is obtained by nitrous sodium depolymerization of heparin from porcine intestinal mucosa, sodium periodate glycol split oxidation of uronic acids elements and sodium borohydride reduction of aldehydes produced during oxidation; the majority of the components have a split uronic acid structure at the non-reducing end and a 2,5-anhydromannitol structure at the reducing end of their chain; the average molecular weight range is 5000 to 8000 Da; the degree of sulfatation is about 2 per disaccharidic unit

nécuparanib

dérivé de basse masse moléculaire à action mimétique du sulfate d'héparane, obtenu par dépolymérisation d'héparine de muqueuse intestinale de porc, catalysée par du nitrite de sodium, puis dégradation oxydative des glycols des unités uroniques par le périodate de sodium et réduction, par le borohydrure de sodium, des aldéhydes produits ; la majorité des composants ont, une structure éclatée d'acide uronique à leur extrémité non-réductrice et une structure 2,5-anhydromannitol à leur extrémité réductrice, une masse molaire comprise entre 4500 et 7200 daltons et un degré de sulfatation d'environ de 2 par unité disaccharide

necuparanib

derivado de baja masa molecular de acción mimética de la del sulfato de heparán, obtenido por despolimerización de heparina de mucosa intestinal de cerdo, catalizada por nitrito de sodio, seguida de degradación oxidativa, con peryodato de sodio, de los glicoles de las unidades urónicas y reducción, con borohidruro de sodio, de los aldehídos producidos; la mayoría de los componentes tienen una estructura abierta de ácido urónico en su extremo no-reductor y una estructura 2,5-anhidromanitol en el reductor, el peso molecular medio está comprendido entre 4500 y 7200 daltons y el grado de sulfatación es aproximadamente de 2 por unidad de disacárido



neloniclinum

nelonicline

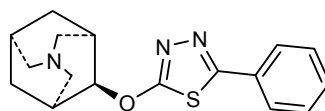
(3*R*,4*s*,5*S*)-4-[(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-1-azaadamantane

nélonicline

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-[(5-phényl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-1-azaadamantane

neloniclina

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]-1-azaadamantano

C₁₇H₁₉N₃OS

nemolizumabum #

nemolizumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL31RA (interleukin 31 receptor subunit alpha)], humanized monoclonal antibody;
 gamma2 heavy chain (1-445) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 C10>S (135), R12>K (137), E16>G (141), S17>G (142) (122-219), hinge C4>S (223) (220-231), CH2 H30>Q (268) (232-340), CH3 R11>Q (355), Q98>E (419) (341-445)) (122-445)], (224-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.10%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (227-227":230-230")-bisdisulfide

némolizumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL31RA (sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 31)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 (1-445) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 C10>S (135), R12>K (137), E16>G (141), S17>G (142) (122-219), charnière C4>S (223) (220-231), CH2 H30>Q (268) (232-340), CH3 R11>Q (355), Q98>E (419) (341-445)) (122-445)], (224-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.10%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure

nemolizumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[IL31RA de *Homo sapiens* (subunidad alfa del receptor de la interleukina 31)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-445) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 C10>S (135), R12>K (137), E16>G (141), S17>G (142) (122-219), bisagra C4>S (223) (220-231), CH2 H30>Q (268) (232-340), CH3 R11>Q (355), Q98>E (419) (341-445)) (122-445)], (224-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.10%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SKKASGYTFT GYIMNWVRQA PGQGLEWMGL 50
INPYNGGTDY NPQFQDRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG 100
YDDGPLYLET WGQGLTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV 150
KDYFFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ 200
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPFC PAPPVAGPSV FLFPKPKDPT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNATK PREEQFNSTF 300
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT 350
LPSPQEEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSP 445

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASEDIY SFVAWYQQKP GKAPKLLIYN 50
AQTEAAGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH HYDSPLTFGG 100
GTEKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 261-321 367-425
22"-96" 148"-204" 261"-321" 367"-425"
Intra-L (C23-C104) 23'-88" 134'-194'
23"-88" 134"-194"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-214' 224"-214"
Inter-H-H (h 8, h 11) 227-227" 230-230"

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

H CH2 N84.4:

297, 297"

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales

Lacking H chain C-terminal glycine and lysine (CHS G1>del, K2>del)

nusinersenum

nusinersen

all-P-ambo-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-(2-methoxyethyl)guanosine

nusinersen

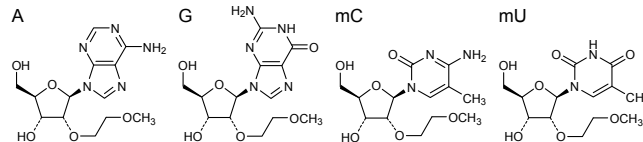
tout-P-ambo-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-(2-méthoxyéthyl)guanosine

nusinersén

todo-P-ambo-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-(2-metoxietil)guanosina

$C_{234}H_{340}N_{61}O_{128}P_{17}S_{17}$

[2'-O-(2-methoxyethyl)](3'-5')(P-thio)(mU-mC-A-mC-mU-mU-mU-mC-A-mU-A-A-mU-G-mC-mU-G-G)

**onalespibum**

onalespib

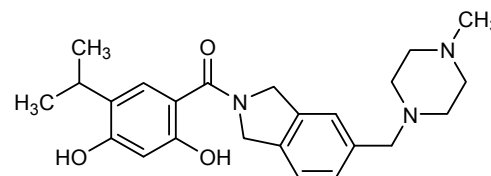
[2,4-dihydroxy-5-(propan-2-yl)phenyl]{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl}methanone

onalespib

[2,4-dihydroxy-5-(propan-2-yl)phényl]{5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl}méthanone

onalespib

[2,4-dihidroxi-5-(propan-2-il)fenil]{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il}metanona

 $C_{24}H_{31}N_3O_3$
**ozanimodum**

ozanimod

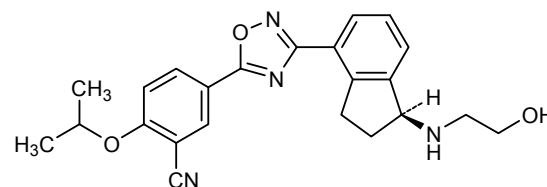
5-(3-((1*S*)-1-[(2-hydroxyethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]benzonitrile

ozanimod

5-(3-((1*S*)-1-[(2-hydroxyéthyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-indén-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]benzonitrile

ozanimod

5-(3-((1*S*)-1-[(2-hidroxietil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[(propan-2-il)oxi]benzonitrilo

 $C_{23}H_{24}N_4O_3$


pegpleranibum
pegpleranib

5'-O-[[[6-{N²,N⁶-bis[α-carbonyl-ω-methoxypoly(oxyethane-1,2-diyl)]-DL-lysylamido}hexyl]oxy]hydroxyphosphoryl]-2'-deoxycytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→17)-hydroxy[(17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)oxy]phosphoryl-(1→5')-2'-deoxycytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→17)-hydroxy[(17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)oxy]phosphoryl-(1→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→3')-thymidine

pegpléranib

5'-O-[[[6-{N²,N⁶-bis[α-carbonyl-ω-méthoxypoly(oxyéthane-1,2-diyl)]-DL-lysylamido}hexyl]oxy]hydroxyphosphoryl]-2'-déoxycytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénylyl-(3'→5')-2'-déoxyguanylyl-(3'→5')-2'-déoxyguanylyl-(3'→5')-2'-déoxycytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→17)-hydroxy[(17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécyl)oxy]phosphoryl-(1→5')-2'-déoxycytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyguanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxycytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladénylyl-(3'→17)-hydroxy[(17-hydroxy-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécyl)oxy]phosphoryl-(1→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-déoxyguanylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→3')-thymidine

pegpleranib

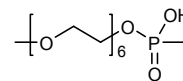
5'-O-[[[6-{N²,N⁶-bis[α-carbonil-ω-metoxipoli(oxietano-1,2-diil)]-DL-lisilamido}hexil]oxi]hidroxifosforil]-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→17)-hidroxi[(17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecil)oxi]fosforil-(1→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→17)-hidroxi[(17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecil)oxi]fosforil-(1→5')-timidilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→3')-timidina

(3'-5')-R-dC-dA-dG-dG-dC-dUfl-dA-dCfl-Gm3'-17Xp1-
5'dC-dG-dT-dA-Gm-dA-Gm-dC-dA-dUfl-dCfl-Am3'-
17Xp1-5'dT-dG-dA-dT-dCfl-dCfl-dUfl-Gm3'-3'dT

d (as prefix) = 2'-deoxy

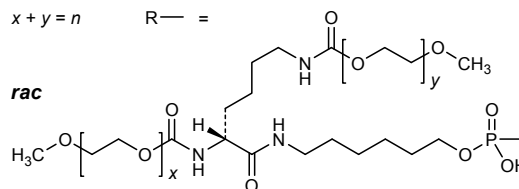
fl (as suffix) = 2'-fluoro

m (as suffix) = 2'-O-methyl



$x + y = n$ R — =

rac



pexidartinibum

pexidartinib

5-[(5-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)methyl]-
N-[[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]methyl]pyridin-2-amine

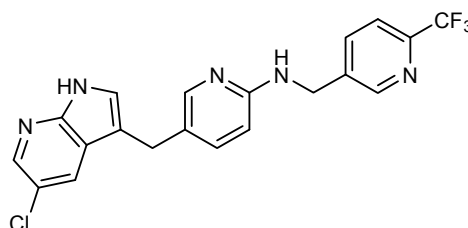
pexidartinib

5-[(5-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)méthyl]-
N-[[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]méthyl]pyridin-2-amine

pexidartinib

5-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il) metil]-
N-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]piridin-2-amina

C₂₀H₁₅ClF₃N₅



pinometostatum

pinometostat

9-{5-deoxy-5-[[*cis*-3-[2-(5-*tert*-butyl-1*H*-benzimidazol-
2-yl)ethyl]cyclobutyl](propan-2-yl)amino]-
β-D-ribofuranosyl}-9*H*-purin-6-amine

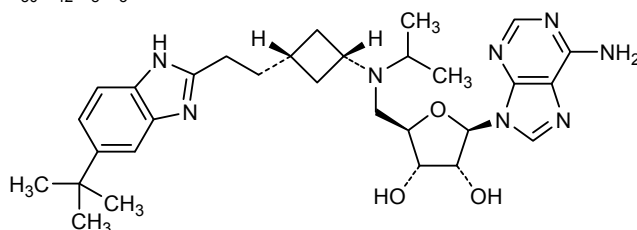
pinométostat

9-{5-déoxy-5-[[*cis*-3-[2-(5-*tert*-butyl-1*H*-benzimidazol-
2-yl)éthyl]cyclobutyl](propan-2-yl)amino]-
β-D-ribofuranosyl}-9*H*-purin-6-amine

pinometostat

9-{5-desoxi-5-[[*cis*-3-[2-(5-*terc*-butil-1*H*-benzoimidazol-
2-il)etil]ciclobutil](propan-2-il)amino]-β-D-ribofuranosil}-
9*H*-purin-6-amina

C₃₀H₄₂N₈O₃



radalbuvirum

radalbuvir

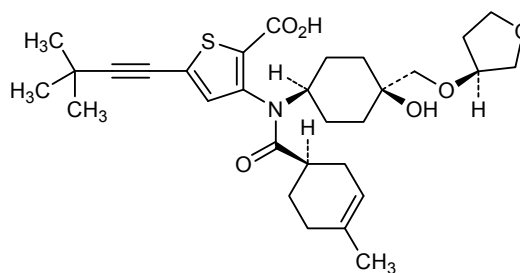
5-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)-3-[(1*R*)-*N*-[(1*s*,4*s*)-4-hydroxy-4-([[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy)methyl]cyclohexyl]-4-methylcyclohex-3-ene-1-carboxamido]thiophene-2-carboxylic acid

radalbuvir

acide 5-(3,3-diméthylbut-1-yn-1-yl)-3-[(1*R*)-*N*-[(1*s*,4*s*)-4-hydroxy-4-([[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy)méthyl]cyclohexyl]-4-méthylcyclohex-3-ène-1-carboxamido]thiophène-2-carboxylique

radalbuvir

ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3-[(1*R*)-*N*-[(1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-([[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi)metil]ciclohexil]-4-metilciclohex-3-eno-1-carboxamido]tiofeno-2-carboxílico

C₃₀H₄₁NO₆S**ralinepagum**

ralinepag

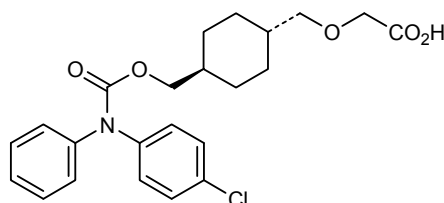
{[*trans*-4-([[(4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyl]oxy)methyl]cyclohexyl]methoxy}acetic acid

ralinépag

acide {[*trans*-4-([[(4-chlorophényl)(phényl)carbamoyl]oxy)méthyl]cyclohex-yl]methoxy}acétique

ralinepag

ácido {[*trans*-4-([[(4-clorofenil)(fenil)carbamoi]oxi)metil]ciclohexil]metoxi}acético

C₂₃H₂₆ClNO₅**relebactamum**

relebactam

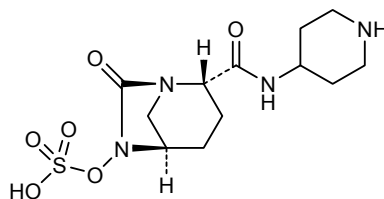
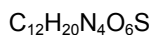
(1*R*,2*S*,5*R*)-7-oxo-2-[(piperidin-4-yl)carbamoyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate

rélebactam

hydrogénosulfate de (1*R*,2*S*,5*R*)-7-oxo-2-[(pipéridin-4-yl)carbamoyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yle

relebactam

hidrógenosulfato de (1*R*,2*S*,5*R*)-7-oxo-2-[(piperidin-4-il)carbamoi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo

**ridinilazolum**

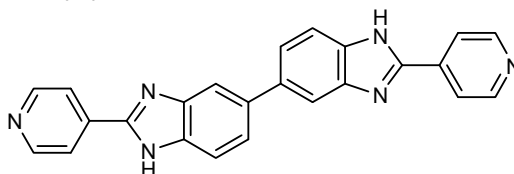
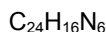
ridinilazole

2,2'-di(pyridin-4-yl)-1*H*,1'*H*-5,5'-bi(benzimidazole)

ridinilazole

2,2'-di(pyridin-4-yl)-1*H*,1'*H*-5,5'-bi(benzimidazole)

ridinilazol

2,2'-di(piridin-4-il)-1*H*,1'*H*-5,5'-bi(benzoimidazol)**roneparstatum**

roneparstat

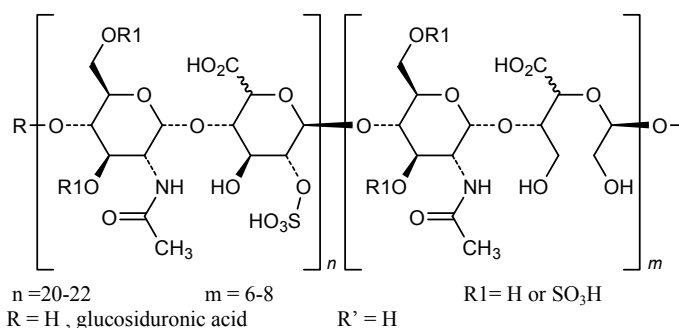
heparan sulfate mimetic compound that is obtained by *N*-des-sulfo and *N*-acetyl reactions on heparin from porcine intestinal mucosa, sodium periodate glycol split oxidation of uronic acids elements and sodium borohydride reduction of aldehydes produced during oxidation; the majority of the components have a glucuronic acid (coming from the heparin starting material) and glucosamine (formed via decomposition of the glucuronic acid) structure at the non-reducing end and iduronic acid 2-sulphate or glycol split structure at the reducing end of their chain; the average molecular weight range is 15000 to 25000 Da; the degree of glycol split is about 25% [$m/(n+m)$] and the degree of sulfatation is about 1.2 per disaccharidic unit

ronéparstat

dérivé à action mimétique du sulfate d'héparane, obtenu par des réactions conduisant à la *N*-acétyl-*N*-désulfohéparine de muqueuse intestinale de porc, puis dégradation oxydative des glycols des unités uroniques par le périodate de sodium et réduction, par le borohydrure de sodium, des aldéhydes produits ; la majorité des composants ont, une structure acide glucuronique (présente dans l'héparine de départ) et glucosamine (formé par décomposition de l'acide glucuronique) à leur extrémité non-réductrice et une structure dérivée de l'acide iduronique soit l'ester sulfurique soit sa forme acyclique à leur extrémité réductrice, une masse molaire comprise entre 15000 et 25000 daltons, la proportion d'acide uronique ouvert [$m/(n+m)$] est d'environ 25% et un degré de sulfatation d'environ de 1.2 par unité disaccharide

roneparstat

derivado de acción mimética de la del sulfato de heparán, obtenido por reacciones que producen *N*-acetil-*N*-desulfoheparina de mucosa intestinal de cerdo, que se somete a degradación oxidativa con peryodato de sodio de los glicoles de las unidades urónicas y a reducción, por borohidruro de sodio de los aldehídos producidos; la mayoría de cuyos componentes tienen una estructura de ácido glucurónico (presente en la heparina de partida) y glucosamina (formado por descomposición del ácido glucurónico) en su extremo no-reductor y una estructura derivada del ácido idurónico que puede ser su éster sulfúrico o su forma acíclica en su extremo reductor, masa molar comprendida entre 15000 y 25000 daltons, la proporción de ácido urónico abierto $[m/(n+m)]$ es de alrededor de 25% y el grado de sulfatación de alrededor de 1.2 por unidad de disacárido



sacrosidasum #

sacrosidase

invertase 2 (beta-fructofuranosidase 2, saccharase, EC=3.2.1.26) from *Saccharomyces cerevisiae* (strain ATCC 204508 / S288c, Baker's yeast)

sacrosidase

invertase 2 (bêta-fructofuranosidase 2, saccharase, EC=3.2.1.26) de *Saccharomyces cerevisiae* (souche ATCC 204508 / S288c, levure de boulanger)

sacrosidasa

invertasa 2 (beta-fructofuranosidasea 2, sacarasa, EC=3.2.1.26) de *Saccharomyces cerevisiae* (cepa ATCC 204508 / S288c, levadura de cerveza)

Sequence / Séquence / Secuencia

```
SMTNETSDRP LVHFTPNKGW MNDPNGLWYD EKDAKWHLYF QYNPNDTVWG 50
TPLFWGHATS DDLTNWEDQP IAIAPKRNDG GAFSGSMVVD YNNTSGFFND 100
TIDPRQRCVA IWTYNTPESE EQYISYSLDG GYTFTEYQKN PVLAANSTQF 150
RDPKVFWEPE SQKWIMTAAS SQDYKIEIYS SDDLKSWKLE SAFANEGFLG 200
YQYECPLGLE VPTEQDPSKS YWVMFISINP GAPAGGSFNQ YFVGSEFNGTH 250
FEAFDNQSRV VDFGKDYIAL QTFNTDPTY GSALGIAWAS NWEYSAFVPT 300
NPWRSSMSLV RKFSLNTEYQ ANPETELINL KAEPILNIN AGPWSRFATN 350
TTLTKANSYN VDLNSTGTLE EFELVYAVNT TQTISKSVFA DLSLWFKGLE 400
DPEEYLRMGF EVSASSFFLD RGNSKVKFVK ENPYFTNRMS VNNQPFKSEN 450
DLSYYKVYGL LDQNILELYF NDGDVVSNT YFMTTGNAIG SVNMTTGVDN 500
LFYIDKFQVR EVK 513
```

Glycosylation sites (potential) / Sites potentiels de glycosylation / Posiciones potenciales de glicosilación

Asn-4 Asn-45 Asn-78 Asn-92 Asn-99 Asn-146 Asn-247
 Asn-256 Asn-337 Asn-350 Asn-365 Asn-379 Asn-493

sapanisertibum

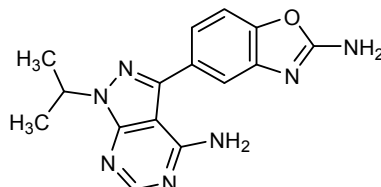
sapanisertib

3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-yl)-1-(propan-2-yl)-
 1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine

sapanisertib

3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-yl)-1-(propan-2-yl)-
1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine

sapanisertib

3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1-(propan-2-il)-
1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina $C_{15}H_{15}N_7O$ **seletalisibum**

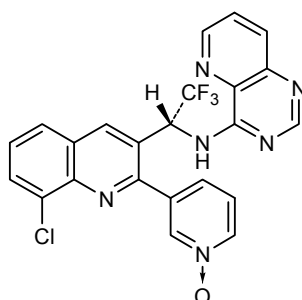
seletalisib

3-(8-chloro-3-((1*R*)-1-[(pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]-
2,2,2-trifluoroethyl)quinolin-2-yl)pyridine *N*-oxide

sélétalisib

N-oxyde de 3-(8-chloro-3-((1*R*)-1-[(pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-
4-yl)amino]-2,2,2-trifluoroéthyl)quinoléin-2-yl)pyridine

seletalisib

N-óxido de 3-(8-cloro-3-((1*R*)-1-[(pirido[3,2-*d*]pirimidin-
4-il)amino]-2,2,2-trifluoroetil)quinolein-2-il)piridina $C_{23}H_{14}ClF_3N_6O$ **setmelanotidum**

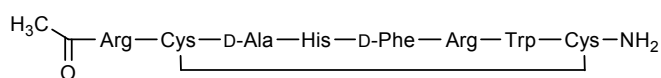
setmelanotide

*N*²-acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidyl-
D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophyl-L-cysteinamide, cyclic
(2-8)-disulfide

setmélanotide

(2-8)-disulfure cyclique du *N*²-acétyl-L-arginyl-L-cystéinyl-
D-alanyl-L-histidyl-D-phénylalanyl-L-arginyl-L-tryptophyl-
L-cystéinamide

setmelanotida

(2-8)-disulfuro cíclico del *N*²-acetil-L-arginil-L-cisteinil-
D-alanil-L-histidil-D-fenilalanil-L-arginil-L-triptofil-
L-cisteinamida $C_{49}H_{68}N_{18}O_9S_2$ 

solcitinibum

solcitinib

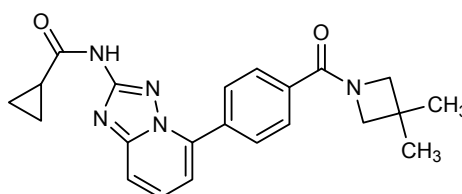
N-{5-[4-(3,3-dimethylazetidine-1-carbonyl)phenyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide

solcitinib

N-{5-[4-(3,3-diméthylazétidine-1-carbonyl)phényl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide

solcitinib

N-{5-[4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida

C₂₂H₂₃N₅O₂**somapacitanum #**

somapacitan

[101-{S-[(8*S*,22*S*,27*S*)-8-carbamoyl-22,27-dicarboxy-2,10,19,24,29,38,42,42,44-nonaixo-59-(1*H*-tetrazol-5-yl)-12,15,31,34-tetraoxa-42-λ⁶-thia-3,9,18,23,28,37,43-heptaazanonapentacontyl]-L-cysteine}]human somatropin

somapacitan

[101-{S-[(8*S*,22*S*,27*S*)-8-carbamoyl-22,27-dicarboxy-2,10,19,24,29,38,42,42,44-nonaixo-59-(1*H*-tétrazol-5-yl)-12,15,31,34-tétraoxa-42-λ⁶-thia-3,9,18,23,28,37,43-heptaazanonapentacontyl]-L-cystéine}]somatropine humaine

somapacitán

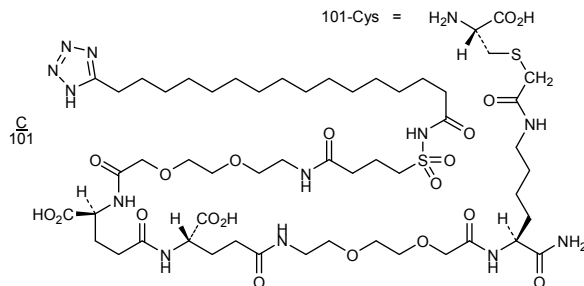
[101-{S-[(8*S*,22*S*,27*S*)-8-carbamoil-22,27-dicarboxi-2,10,19,24,29,38,42,42,44-nonaixo-59-(1*H*-tetrazol-5-il)-12,15,31,34-tetraoxa-42-λ⁶-tia-3,9,18,23,28,37,43-heptaazanonapentacontil]-L-cisteina}]somatropina humana

Sequence / Séquence / Secuencia

FPTIPLSRLE DNAMLRHRL HQLAFDTYQE FEEAYIPKEQ KYSFLQNPQT 50
SLCFSESIPT PSNRRETOOK SNLELLRISL LLIQSWLEPV QFLRSVFANS 100
CVYGASDSNV YDLLKDLEEG IOTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS 150
HNDALLKNY GLLYCFRKDM DKVETFLRIV QCRSVEGSCG F 191

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
53-165 182-189

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado



somavaratanum #

somavaratan

rDNA derived human somatropin (growth hormone of 191 residues) fusion protein with a hydrophilic amino acid sequence* (913 residues) at the *N*-terminus and another** (146 residues) at the *C*-terminus, produced in *Escherichia coli*.

*starting with alanine plus 76 dodecapeptides: EPAGSPTSTEEG (AE₃G₂P₂S₂T₂), three different sequences of AG₃P₂S₄T₂ and 72 of 4 different sequences of AE₂G₂P₂S₃T₂

** starting with glycylglycine plus 12 dodecapeptides of 4 different sequences of AE₂G₂P₂S₃T₂

somavaratan

Protéine de fusion entre la somatropine humaine (facteur de croissance de 191 résidus) et deux protéines hydrophiles, l'une*, de 913 résidus, sur son acide aminé *N*-terminal, et l'autre**, de 146 résidus, sur son acide aminé *C*-terminal, obtenue par la technique de l'ADN recombinant à partir de culture d'*Escherichia coli*.

*constituée d'alanine suivie de 76 dodécapeptides, EPAGSPTSTEEG (AE₃G₂P₂S₂T₂) puis trois différentes séquences de AG₃P₂S₄T₂ et 72 de 4 différentes séquences de AE₂G₂P₂S₃T₂

**constituée de glycylglycine suivie de 12 dodécapeptides de 4 différentes séquences de AE₂G₂P₂S₃T₂

somavaratán

proteína de fusión entre la somatropina humana (factor de crecimiento 191 restos) y dos proteínas hidrófilas, una*, de 913 restos, en el extremo *N*-terminal, y otra**, de 146 restos, en el extremo *C*-terminal, obtenida por técnicas de ADN recombinante en cultivos d'*Escherichia coli*.

*constituída por alanina seguida de 76 dodecapéptidos, EPAGSPTSTEEG (AE₃G₂P₂S₂T₂) tres secuencias diferentes de AG₃P₂S₄T₂ y 72 de 4 secuencias diferentes de AE₂G₂P₂S₃T₂

**constituída por glicilglicina seguida de 12 dodecapéptidos de 4 secuencias diferentes de AE₂G₂P₂S₃T₂

Sequence / Sequence / Secuencia

```

AEPAGSPTST EEGTPGSGTA SSSPGSSTPS GATGSPGASP GTSSTGSPGS 50
PAGSPTSTEE GTSESATPES GPGTSTEPSE GSAPGSPAGS PTSTEEGTST 100
EPSEGSAPGT STEPSEGSAP GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGSEPAT 150
SGSETPGSPA GSPTSTEEGT SESATPESGP GTSTEPSEGS APGTSTEPSE 200
GSAPGSPAGS PTSTEEGTST EPSEGSAPGT STEPSEGSAP GTSESATPES 250
GPGTSTEPSE GSAPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT STEPSEGSAP 300
GTSTEPSEGS APGTSESATP ESGPGTSESA TPESGPGSPA GSPTSTEEGT 350
SESATPESGP GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAPTST 400
EPSEGSAPGT STEPSEGSAP GTSTEPSEGS APGTSTEPSE GSAPGTSTEP 450
SEGSAPGSPA GSPTSTEEGT STEPSEGSAP GTSESATPES GPGSEPATSG 500
SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP GTSTEPSEGS 550
APGTSESATP ESGPGSPAGS PTSTEEGSPA GSPTSTEEGS PAGSPTSTEE 600
GTSESATPES GPGTSTEPSE GSAPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT 650
SESATPESGP GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAAGSPA 700
GSPTSTEEGT SESATPESGP GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGSPAGS 750
PTSTEEGSPA GSPTSTEEGT STEPSEGSAP GTSESATPES GPGTSESATP 800
ESGPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGS EPATSGSETP GSPAGSPTST 850
EEGTSTEPSE GSAPGTSTEP SEGSAAGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 900
GTSTEPSEGS APGFPTIPLS RLFDNAMLRA HRLHQLAFDT YQEFEEAYIP 950
KEQKYSLQON PQTSLCFSES IPTPSNREET QOKSNLELLR ISLLLIQSWL 1000
EPVQFLRSVF ANSLVYGASD SNVYDLLKDL EEGIQTLMGR LEDGSPRTGQ 1050
IRKQTYSKFD TNSHNDALL KNYGLLYCFR KMDKVTFTL RIVQCRSVBG 1100
SCGFGGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG TSTEPSEGSA PGTSESATPE 1150
SGPGTSTEPS EGSAAGTSTE PSEGSAPGTS ESATPESGPG TSTEPSEGSA 1200
PGTSTEPSEG SAPGTSTEPS EGSAAGSPAG SPTSTEEGTS TEPSEGSAPG 1250

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
966-1078 1095-1102

spanlecortemlocelum

spanlecortemlocel

Consists of human expanded CD34+ haematopoietic stem cells that have been isolated from umbilical cord blood and cultured *in vitro* in media supplemented with THPO (thrombopoietin), KITLG (KIT ligand, stem cell factor, SCF), IL6 (interleukin 6), FLT3LG (fms-related tyrosine kinase 3 (FLT3) ligand), and an antagonist of AHR (aryl hydrocarbon receptor); typically contains >10% of cells expressing CD34

spanlécortemlocel

cellules souches hématopoïétiques humaines exprimant CD34+ isolées du sang de cordon ombilical et mises en culture *in vitro* en milieu enrichi en THPO (thrombopoïétine), KITLG (ligand de KIT, facteur de cellules souches, SCF), IL6 (interleukine 6), FLT3LG (ligand de tyrosine kinase 3 fms-like (FLT3)) et un antagoniste d'AHR (récepteur des hydrocarbures aromatiques); typiquement, contient >10% de cellules exprimant CD34

espanlecortemlocel

células madre hematopoyéticas humanas que expresan CD34+ aisladas de sangre de cordón umbilical y cultivadas *in vitro* en un medio enriquecido en THPO (trombopoyetina), KITLG (ligante de KIT, factor de células madre, SCF), IL6 (interleukina 6), FLT3LG (ligando de tirosina kinasa 3 fms-like (FLT3)) y un antagonista de AHR (receptor de hidrocarburos arílicos); normalmente, contiene >10% de células que expresan CD34

spebrutinibum

spebrutinib

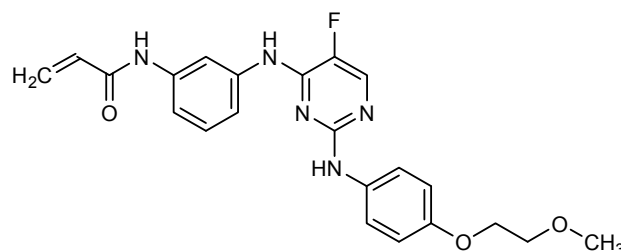
N-[3-({5-fluoro-2-[4-(2-methoxyethoxy)anilino]pyrimidin-4-yl}amino)phenyl]prop-2-enamide

spébrutinib

N-[3-({5-fluoro-2-[4-(2-méthoxyéthoxy)anilino]pyrimidin-4-yl}amino)phényl]prop-2-énamide

espebrutinib

N-[3-({5-fluoro-2-[4-(2-metoxietoxi)anilino]pirimidin-4-il}amino)fenil]prop-2-enamida

C₂₂H₂₂FN₅O₃**susoctocogum alfa #**

susoctocog alfa

recombinant DNA derived B-domain deleted porcine blood-coagulation factor VIII analogue, produced in BHK21 cells: des-(753-1418)-blood-coagulation factor VIII (procoagulant component) *Sus scrofa*, glycosylated

susoctocog alfa

analogue du facteur de coagulation VIII porcin dont le domaine B a été supprimé, produit dans des cellules BHK21, à partir d'ADN recombinant:
dès-(753-1418)-facteur VIII de coagulation (composant procoagulant) de *Sus scrofa* (porc), glycosylé

susoctocog alfa

análogo del factor de coagulación VIII porcino del cual se ha suprimido el dominio B, producido en células BHK21, a partir de ADN recombinante:
des-(753-1418)-factor VIII de coagulación (componente procoagulante) de *Sus scrofa* (cerdo) glicosilado

Sequence / Séquence / Secuencia

```

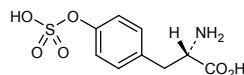
AIRRYYLGAVALSWDYRQSE LLRELHVDTR FPATAPGALP LGPSVLYKKT 50
VFVEFTDQLF SVARPRPPWM GLLGPTIQAE VYDTVVVTLK NMA$HPVSLH 100
AVGV$FWKSS EGA$EDH$TS QREKEDDKVL PGKSQTYVWQ VLKENGPTAS 150
DPPCLTYSYL SHVDLVKDLN SGLIGALLVC REGSLTRERT QNLHEFVLIF 200
AVFDEGK$WH SARND$WTRA MDPAPARAQP AMHTVNGYVN RSLPGLIGCH 250
KKS$VYWHVIG MGT$PEVHSI FLEGHTFLVR HHRQASLEIS PLTFLTAQTF 300
LMDLGQFLLF CHISSHHHGG MEAHVRVESC AE$EPQLRRKA DEED$YD$NL 350
YD$MDMVRL DGDDV$PFIQ IR$VAKKHPK TWVHYISAE EDWDYAPAPV 400
SP$DRSYKSL YLNSGPQRIG RKYKARFVA YTDVTFKTRK AIPY$SGILG 450
PLLYGEV$GT LLIIFKNKAS RPYNIYPHGI TDV$ALHPGR LLKGW$H$KD 500
MPILPGETFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSS$INLE KDLASGLIGP 550
LLICYKESVD QRG$Q$MSDK RNVLFSVFD ENQ$WYLAEN IQRFLPNPDG 600
LQPDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC L$EVAYWYIL SVGAQTD$FLS 650
VFFSGYTFKH KMYEDTLTL PPFSGETVFM SMENPGLWVL GCHNSDLRNR 700
GMTALLKVYS CDRDIGD$YD NT$EDIPGFL LSGKNVIEPR SFAQNSRPPS 750
ASAPKPPVLR RHQRDISLPT FQPEEDKMDY DDIFSTETKG EDFDIYGEDE 800
NQDPR$FQKR TRHYFIAAVE QLWDYGMSES PRALNRRAQN GEVPRFKKV 850
FRE$FADG$FT QPSYRGELNK HLGLLGPYIR AEVEDNIMVT FKNQASRPYS 900
FYSSLISYPD DQEQGAEP$RH NFVQPNETRT YFWKVQH$MA PTEDEFDCKA 950
WAYFSDVDLE KDVH$GLIGP LLICRANTLN AAHGRQVTVO EFALFFTFID 1000
ETK$WYFTEN VERNCRAPCH LQMEDPTLKE NYRFHAINGY VMDTLPGLVM 1050
AQNQIRIRWYL LSMGSNENIH SIHFSGHVFS VRKKEEYKMA VYNLYPGVFE 1100
TVEMLP$KVG IWRIECLIGE HLQAGMSTTF LVYSKECQAP LGMASGRIRD 1150
FQITASGQYG QWAPKLARLH YSG$INAWST KDPH$WIKVD L$APMIHGI 1200
MTQGARQKFS SLYISQFIIM YSLDGRNWQS YRGNSTGTLM VFFGNVDASG 1250
IKHNIFNPPI VARYIRLHPT HYSIRSTLRM ELMGCDLNSC SMP$GMQ$KA 1300
ISDSQITASS H$SNIFATWS PSQARLHLQG RTNAWRPRVS SAEWLQVDL 1350
QKTVKVTGIT TQGVK$LLSS MYVKEFLVSS SQDGRRTLF LQDGH$KVFQ 1400
GNQDSSTPVV NALDPLFTR YLRHPT$WA QHIALRLEVL GCEAQDLY 1448

```

Disulfide bridges location / Positions des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
154-180 249-330 528-554 630-711 948-974 1015-1019 1137-1285 1290-1442

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

Y
346-718-719-723-780-796
O-sulfoTyr



Glycosylation sites (N,S,T) / Sites de glycosylation (N,S,T) / Posiciones de glicosilación (N,S,T)

Ser-44 Asn-214 Asn-240 Ser-353 Asn-582
Ser-741 Ser-752 Thr-770 Asn-926 Asn-1234

tazemetostat

tazemetostat

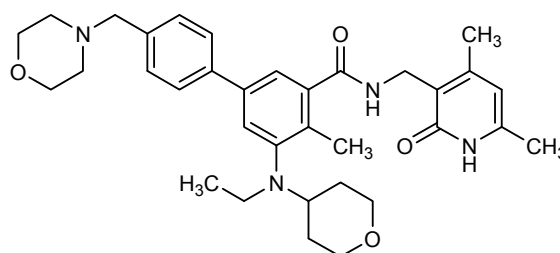
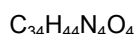
N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-[ethyl(oxan-4-yl)amino]-4-methyl-4'-[(morpholin-4-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-3-carboxamide

tazémétostat

N-[(4,6-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)méthyl]-5-[éthyl(oxan-4-yl)amino]-4-méthyl-4'-[(morpholin-4-yl)méthyl][1,1'-biphényl]-3-carboxamide

tazemetostat

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-4-metil-4'-[(morfolin-4-il)metil][1,1'-bifenil]-3-carboxamida

**temsavirum**

temsavir

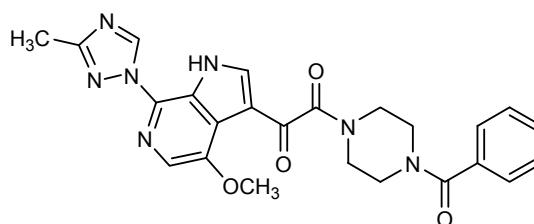
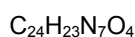
1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]ethane-1,2-dione

temsavir

1-(4-benzoylpipérazin-1-yl)-2-[4-méthoxy-7-(3-méthyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]éthane-1,2-dione

temsavir

1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]etano-1,2-diona

**tesidolumabum #**

tesidolumab

immunoglobulin G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* C5 (complement C5)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (96.90%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) - IGHG1*03 (CH1 (117-214), hinge (215-229), CH2 (230-339) L1.3>A (233), L1.2>A (234), CH3 (340-444), CHS (445-446) (117-446)], (219-213')-disulfide with lambda2 light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-9*01 (88.20%) - IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') - IGLC2*01 (109'-214')]; dimer (225-225":228-228")-bisdisulfide

tésidolumab

immunoglobuline G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* C5 (complément C5)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (96.90%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) - IGHG1*03 (CH1 (117-214), charnière (215-229), CH2 (230-339) L1.3>A (233), L1.2>A (234), CH3 (340-444), CHS (445-446) (117-446)], (219-213')-disulfure avec la chaîne légère lambda2 (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-9*01 (88.20%) - IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') - IGLC2*01 (109'-214')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure

tesidolumab

inmunoglobulina G1-lambda2, anti-[C5 (complemento C5) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03 (CH1 (117-214), bisagra (215-229), CH2 (230-339) L1.3>A (233), L1.2>A (234), CH3 (340-444), CHS (445-446) (117-446)], (219-213')-disulfuro con la cadena ligera lambda2 (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-9*01 (88.20%) -IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGTF S SYAISWVRQA PGQGLEWMGG 50
IGPFFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRS ED TAVYYCARDT 100
PYFDYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVTVTPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTTPVLDS 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK 446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
SYELTQPLSV SVALGQTARI TCSGDSIPNY YVYWYQQKPG QAPVLIYDD 50
SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRAQAG DEADYYCQSF DSSLNAEVFG 100
GGTKLTVLQK PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAV 150
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE 200
GSTVEKTVAP TECS 214
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 143-199 260-320 366-424
 22"-96" 143"-199" 260"-320" 366"-424"
 Intra-L (C23-C104) 22'-87' 136'-195'
 22"'-87"' 136"'-195"
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 219-213' 219"-213"
 Inter-H-H (h 11, h 14) 225-225" 228-228"

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

H CH2 N84.4:
 296, 296"

toreforantum
 toreforant

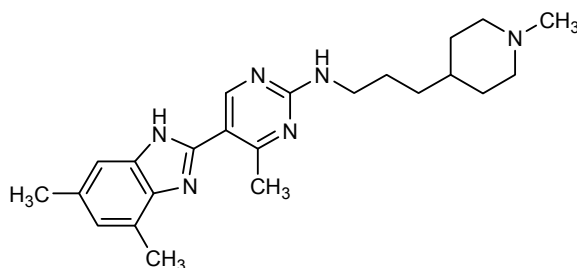
5-(4,6-dimethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-*N*-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl]pyrimidin-2-amine

toréforant

5-(4,6-diméthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-4-méthyl-*N*-[3-(1-méthylpipéridin-4-yl)propyl]pyrimidin-2-amine

toreforant

5-(4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-*N*-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propil]pirimidin-2-amina

C₂₃H₃₂N₆

trofinetidum

trofinetide

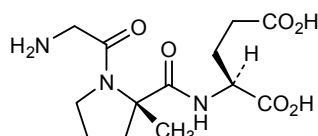
glycyl-2-methyl-L-prolyl-L-glutamic acid

trofinétide

acide glycyl-2-méthyl-L-prolyl-L-glutamique

trofinetida

ácido glicil-2-metil-L-prolil-L-glutámico

 $C_{13}H_{21}N_3O_6$ **vandortuzumabum vedotinum #**

vandortuzumab vedotin

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* STEAP1 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 1, PRSS24, STEAP)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-454) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-48*03 (80.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 R120>K (221) (125-222), hinge (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (81.20%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (114'-220')]; dimer (233-233":236-236")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 to 4 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a cleavable maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) type linker For the *vedotin* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

vandortuzumab védotine

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* STEAP1 (antigène épithélial 1 à six-transmembrane de la prostate, PRSS24, STEAP)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1(1-454) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-48*03 (80.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 R120>K (221) (125-222), charnière (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (81.20%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (114'-220')]; dimère (233-233":236-236")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker clivable de type maléimidocaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) Pour la partie *védotine*, veuillez-vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

vandortuzumab vedotina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[STEAP1 de *Homo sapiens* (antígeno epitelial 1 seis-transmembrana de la próstata, PRSS24, STEAP)], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena pesada gamma1 (1-454) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-48*03 (80.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (CH1 R120>K (221) (125-222), bisagra (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (81.20%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (114'-220')]; dímero (233-233":236-236")-bisdisulfuro;
 conjugado, en 3 – 4 restos cisteinil por término medio, con monometilauristatina E (MMAE), mediante una secuencia de conexión escindible de tipo maleimidocaproil-valil-citrulinil-*p*-aminobenciloxicarbonil (mc-val-cit-PABC)
 La fracción vedotina pueden encontrarla en el documento "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGYSIT SDYAWNVRQ APGKGLEWVG 50
 YISNDSGTSY NPSLSRFTI SRDTSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARER 100
 NYDYYDDYYA MDYWGQGTIV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150
 CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL 200
 GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF 250
 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNATKPRE 300
 EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYCKV SNKALPAPIE KTISKAKGP 350
 REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVENES NGQPENNYKT 400
 TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL 450
 SPGK 454
 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKSSQSL YRSNQKNYLA WYQQKPGKAP 50
 KLLIYWASTR ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLPEDFA TYYCQQYNY 100
 PRTFGQGTKV EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150
 KVQWKVDNAL QSGNSQESV EQDSKSTYS LSSTLTLSKA DYKHKYVAC 200
 EVTHQGLSPF VTKSFNRGEC 220

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"-94" 140"-200"
 23"-94" 140"-200"

Inter-H-L* (h 5-CL 126) 227-220' 227"-220"

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

*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, an average of 3 to 4 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.

*Deux ou trois des ponts disulfures inter-chaînes ne sont pas présents, 3 à 4 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.

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

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 304, 304'

verosudilum
 verosudil

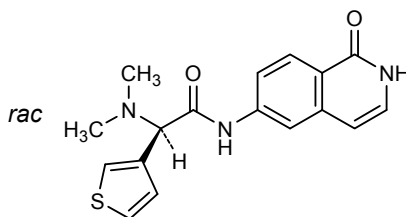
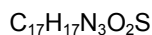
rac-(2*R*)-2-(dimethylamino)-*N*-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-2-(thiophen-3-yl)acetamide

vérosudil

rac-(2*R*)-2-(diméthylamino)-*N*-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-6-yl)-2-(thiophén-3-yl)acétamide

verosudil

rac-(2*R*)-2-(dimetilamino)-*N*-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida

**verubecestatum**

verubecestat

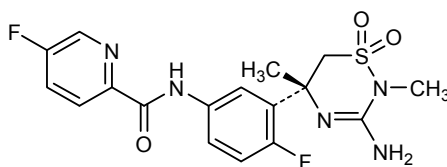
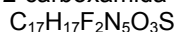
N-{3-[(5*R*)-3-amino-2,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1λ⁶,2,4-thiadiazin-5-yl]-4-fluorophenyl}-5-fluoropyridine-2-carboxamide

vérubécestat

N-{3-[(5*R*)-3-amino-2,5-diméthyl-1,1-dioxo-1,2,5,6-tétrahydro-1λ⁶,2,4-thiadiazin-5-yl]-4-fluorophényl}-5-fluoropyridine-2-carboxamide

verubecestat

N-{3-[(5*R*)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1λ⁶,2,4-tiadiazin-5-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridina-2-carboxamida

**vosoritidum**

vosoritide

A modified recombinant human C-type natriuretic peptide (CNP) consisting of 39 amino acids comprised of the 37 C-terminal amino acids of the human CNP sequence plus the addition of 2 amino acids (Pro-Gly) on the *N*-terminus, produced in *Escherichia coli*:

L-prolylglycyl-(human C-type natriuretic peptide-(17-53)-peptide (CNP-37)), cyclic-(23-39)-disulfide

vosoritide

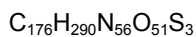
peptide natriurétique de type C humain modifié consistant en une séquence de 39 acides aminés comprenant les 37 acides aminés C-terminaux du peptide humain CNP plus deux acides aminés (Pro-Gly) *N*-terminaux, produit par *Escherichia coli*:

L-prolylglycyl-(peptide natriurétique de type C humain-(17-53)-peptide (CNP-37)), (23-39)-disulfure cyclique

vosoritida

péptido natriurético de tipo C humano modificado consistente en una secuencia de 39 aminoácidos que comprende los 37 aminoácidos C-terminales del péptido humano CNP más dos aminoácidos (Pro-Gly) *N*-terminales, producido por *Escherichia coli*:

L-prolilglicil-(péptido natriurético de tipo C humano-(17-53)-péptido (CNP-37)), (23-39)-disulfuro cíclico



Sequence / Séquence / Secuencia

PGQEHFNARK YKGANKKGLS KGCFLGLKLDL IGSMSSGLGC 39

Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro
23-39**zuretinoli acetas**

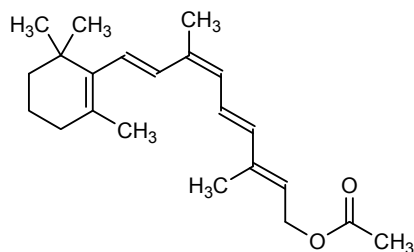
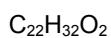
zuretinol acetate

(2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraen-1-yl acetate

acétate de zurétinol

acétate de (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-én-1-yl)nona-2,4,6,8-tétraén-1-yle

acetato de zuretinol

acetato de (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)nona-2,4,6,8-tetraen-1-ilo# Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/># Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/># Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>* <http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/>

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 29
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 29
Denominaciones Comunes Internacionales recomendadas (DCI Rec.): Lista 29
(WHO Drug Information, Vol. 3, No. 3, 1989)

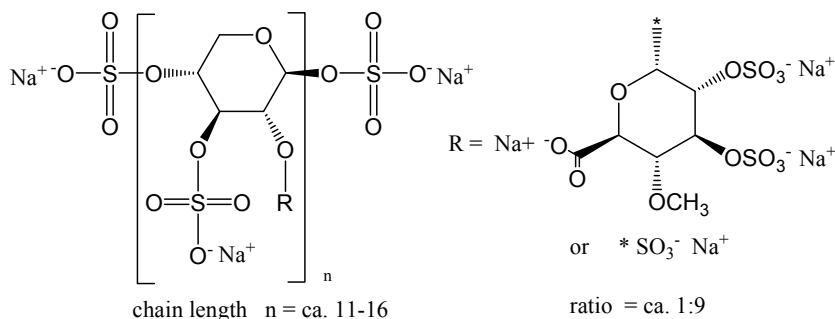
- p. 7 **natrii pentosani polysulfas**
 pentosan polysulfate sodium *replace the chemical name, the molecular formula by the following ones and insert the following structure*
 pentosane polysulfate sodique *remplacer le nom chimique, la formule moléculaire par les suivants et insérer la structure suivante*
 pentosano polisulfato de sodio *sustitúyase el nombre químico, la fórmula molecular por los siguientes y insértese la estructura siguiente*

a mixture of the sodium salts of linear polymers of (1→4)-β-D-xylopyranan usually sulfated at the 2-and 3-positions and occasionally (approximately 1 in every 10 residues) substituted at the 2-position with a (4-O-methyl-2,3-di-O-sulfo-α-D-glucopyranosyluronic acid) group; the average molecular weight lies between 4000 and 6000 with a total molecular weight range of 1000 to 40000

un mélange de sels de sodium de polymères linéaires de (1→4)-β-D-xylopyranane habituellement sulfatés en positions 2 et 3 et parfois (approximativement 1 résidu sur 10) substitué en position 2 avec un groupe acide 4-O-méthyl-2,3-di-O-sulfo-α-D-glucopyranosyluronique; le poids moléculaire moyen est compris entre 4000 et 6000 avec un poids moléculaire total compris entre 1000 et 40000

una mezcla de sales sódicas de polímeros lineales de (1→4)-β-D-xilopiranoano generalmente sulfatados en posiciones 2 y 3 y ocasionalmente (aproximadamente 1 resto cada 10) sustituido en posición 2 por un grupo ácido 4-O-metil-2,3-di-O-sulfo-α-D-glucopiranosilurónico; el peso molecular medio está comprendido entre 4000 y 6000 con un peso molecular total comprendido entre 1000 y 40000

$(C_5H_6Na_2O_{10}S_2)_n(C_7H_8Na_2O_9S)_0.1n(Na_2O_7S_2)$, average $n = ca$ 11 to 16



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 0703 第 4 号
平成 30 年 7 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

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

登録番号 29-4-B6

JAN (日本名) : エレヌマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Erenumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY
 DNNKRPSGIP DRFSGSKSGT STTLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSRLSAVV
 FGGGTKLTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV
 AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT
 HEGSTVEKTV APTECS

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SFGMHWVRQA PGKGLEWVAV
 ISFDGSIKYS VDSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARDR
 LNYDSSGYY HYKYYGMAVW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE
 STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT
 VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF
 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP
 REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG
 QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
 KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
 SLSPGK

L鎖 Q1, H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N306 : 糖鎖結合 ; H鎖 K456 : 部分的プロセッシング

L鎖 C215 – H鎖 C144, H鎖 C232 – H鎖 C232, H鎖 C233 – H鎖 C233,

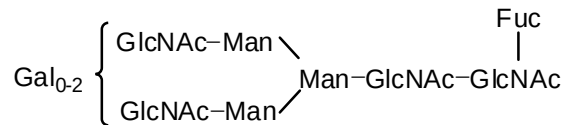
H鎖 C236 – H鎖 C236, H鎖 C239 – H鎖 C239 : 鎖間ジスルフィド結合

または

L鎖 C215 – H鎖 C144, L鎖 C215 – H鎖 C232, H鎖 C144 – H鎖 C232, H鎖 C233 – H鎖 C233,

H鎖 C236 – H鎖 C236, H鎖 C239 – H鎖 C239 : 鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$\text{C}_{6484}\text{H}_{10000}\text{N}_{1736}\text{O}_{2020}\text{S}_{50}$ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 $\text{C}_{2240}\text{H}_{3440}\text{N}_{598}\text{O}_{682}\text{S}_{20}$

L 鎖 $\text{C}_{1002}\text{H}_{1566}\text{N}_{270}\text{O}_{328}\text{S}_5$

エレヌマブは、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 1 型受容体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。エレヌマブは、チャイニーズハムスター卵巢細胞により産生される。エレヌマブは、456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 2$ 鎖) 2 本及び 216 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 149,000) である。

Erenumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human calcitonin gene-related peptide (CGRP) type 1 receptor. Erenumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Erenumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2H-chains ($\gamma 2$ -chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2L-chains (λ -chains) consisting of 216 amino acid residues each.

登録番号 29-4-B13

JAN（日本名）：クレネズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Crenezumab (Genetical Recombination)

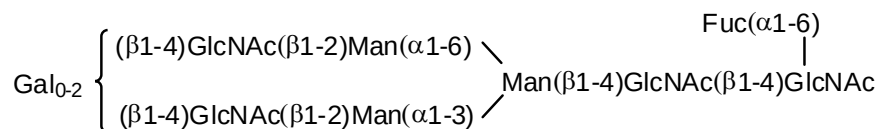
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLV YSNGDTYLHW YLQKPGQSPQ
LLIYKVSNRFS GVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHVP
WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYGMSWVRQA PGKGLELVAS
INSNGGSTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD
YWGQGTITVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT
VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT KTYTCNVDPHK
PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE
VTCVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSIVLTQ
LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM
TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLG

H鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 L437：部分的アミド化；H鎖 N289：糖鎖結合
L鎖 C219－H鎖 C126，H鎖 C218－H鎖 C218，H鎖 C221－H鎖 C221：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₃₄₈H₉₇₉₆N₁₆₈₈O₂₀₁₀S₄₄（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₁₁₂H₃₂₆₀N₅₆₀O₆₆₄S₁₆

L鎖 C₁₀₆₂H₁₆₄₂N₂₈₄O₃₄₁S₆

クレネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトアミロイドベータペプチド抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 定常部からなり、H 鎖の 220 番目のアミノ酸残基は Pro に置換され、C 末端の Lys は除去されている。クレネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。クレネズマブは、438 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 219 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 146,000) である。

Crenezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human amyloid beta peptide antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions, whose amino acid residue at position 220 is substituted by Pro, and C-terminal Lys is deleted in the H-chain. Crenezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Crenezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 438 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号 29-4-B14

JAN（日本名）：ネモリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Nemolizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

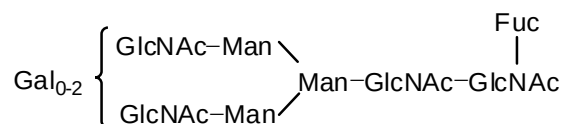
L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASEDIY SFVAWYQQKP GKAPKLLIYN
AQTEAQGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH HYDSPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYIMNWRQA PGQGLEWMGL
INPYNGGTDY NPQFQDRVIT TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG
YDDGPYTLET WGQGTLLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSVV TVPSSNFGTQ
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSP

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N297：糖鎖結合

L鎖 C214－H鎖 C224，H鎖 C227－H鎖 C227，H鎖 C230－H鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₃₈₄H₉₈₁₄N₁₆₇₈O₂₀₃₄S₄₈（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₁₆₃H₃₃₂₈N₅₆₆O₆₇₉S₁₈

L鎖 C₁₀₂₉H₁₅₈₃N₂₇₃O₃₃₈S₆

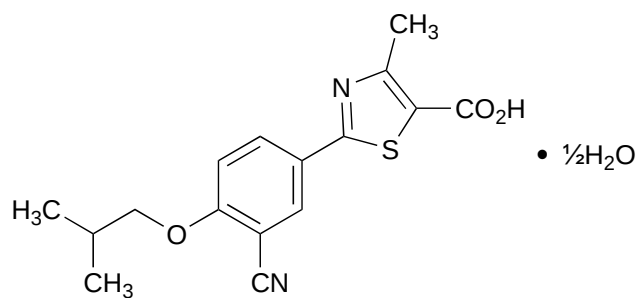
ネモリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-31 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の 134, 136, 140, 141, 222, 267, 354 と 418 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln と Glu に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。ネモリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ネモリズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 2 鎖）2 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。

Nemolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-31 receptor antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, amino acid residues at position 134, 136, 140, 141, 222, 267, 354 and 418 are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Nemolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nemolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 2-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 29-5-B4

JAN（日本名）：フェブキシスタット水和物

JAN（英 名）：Febuxostat Hydrate



$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸 ヘミ水和物

2-[3-Cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid hemihydrate

登録番号 29-5-B5

JAN（日本名）：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Anifrolumab (Genetical Recombination)

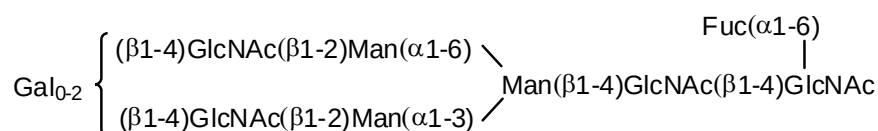
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPBREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVIACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

H鎖 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYIFT NYWIAWVRQM PGKGLESMGI
IYPGDSDIRY SPSFQGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYICARHD
IEGFDYWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APEFEGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDL
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK

H鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N297：糖鎖結合；H鎖 K447：部分的プロセシング
L鎖 C 215－H鎖 C220，H鎖 C226－H鎖 C226，H鎖 C229－H鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₄₄H₉₉₆₄N₁₇₁₂O₂₀₁₈S₄₄ (タンパク質部分，4本鎖)

H鎖 C₂₁₉₄H₃₃₉₂N₅₇₆O₆₇₃S₁₇

L鎖 C₁₀₂₈H₁₆₀₆N₂₈₀O₃₃₆S₅

アニフロルマブは、I型インターフェロン受容体1（インターフェロン アルファ、ベータ及びオメガ受容体1）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234、235と331番目のアミノ酸残基はそれぞれ Phe、Glu と Ser に置換されている。アニフロルマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。アニフロルマブは、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

Anifrolumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against type I interferon receptor 1 (interferon alpha, beta and omega receptor 1), whose amino acid residues at position 234, 235 and 331 are substituted by Phe, Glu and Ser, respectively, in the H-chain. Anifrolumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Anifrolumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号 29-5-B8

JAN（日本名）：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Brolucizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
MEIVMTQSPS TLSASVGDRV IITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY
      |
LASTLASGVP SRFSGSGSGA EFTLTISLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA
NFGQGTKLTV LGGGGSGGG GSGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL
RLSCTASGFS LTDYYYMTWV RQAPGKGLEW VGFIDPDDDP YYATWAKGRF
      |
TISRDN SKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD IWGQGT LVTV
SS
```

C₁₁₆₄H₁₇₆₈N₃₁₀O₃₇₂S₈

ブロルシズマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv）であり、2-111 番目はヒト化抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域、133-252 番目はヒト化抗ヒト VEGF モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域からなる。ブロルシズマブは、252 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Brolucizumab is a recombinant single-chain antibody (scFv) composed of variable regions of an L-chain derived from humanized anti-human vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody at positions 2-111, and an H-chain derived from humanized anti-human VEGF monoclonal antibody at positions 133-252. Brolucizumab is a protein consisting of 252 amino acid residues.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

薬生薬審発 0703 第 2 号
令和 2 年 7 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成18年3月31日薬食発第0331001号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添1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。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 30 年 7 月 3 日薬生薬審発 0703 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別添中、登録番号 29-4-B14 の記載内容について、別添2のとおり訂正するので御留意願います。

（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。）

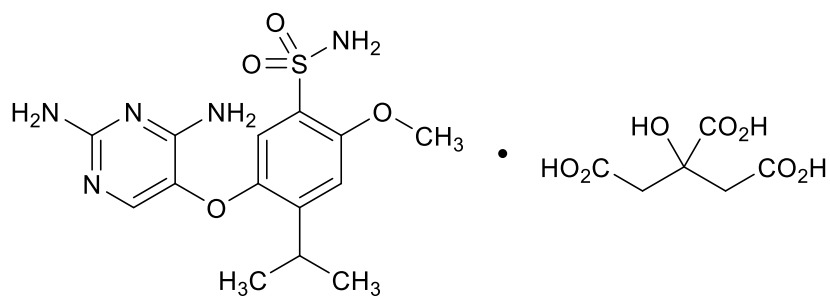
(別表 2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

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

登録番号 301-5-B1

JAN (日本名) : ゲーファピキサントクエン酸塩

JAN (英 名) : Gefapixant Citrate



$C_{14}H_{19}N_5O_4S \cdot C_6H_8O_7$

5-[(2,4-ジアミノピリミジン-5-イル)オキシ]-2-メトキシ-4-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1-スルホン
アミド ークエン酸塩

5-[(2,4-Diaminopyrimidin-5-yl)oxy]-2-methoxy-4-(propan-2-yl)benzene-1-sulfonamide monocitrate

登録番号 301-5-B3

JAN (日本名) : ファリシマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Faricimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 VEGF-A-L 鎖

DIQLTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCSASQDIS	NYLNWYQQKP	GKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDFATYYCQQ	YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

抗 Ang2-L 鎖

SYVLTQPPSV	SVAPGQTARI	TCGGNNIGSK	SVHWYQQKPG	QAPVLVVYDD
SDRPSGIPER	FSGSNSGNTA	TLTISRVEAG	DEADYYCQVW	DSSSDHWVFG
GGTKLTVLSS	ASTKGPSVFPP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK	DYFPEPPTVS
WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	YICNVNHKPS
NTKVDKKVEP	KSC			

抗 VEGF-A-H 鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGYDFT	HYGMNWVRQA	PGKGLEWVGW
INTYTGEPTY	AADFKRRFTF	SLDTSKSTAY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKYP
YYYGTSHWYF	DVWGQGTLVLT	VSSASTKGPS	VFPLAPSSKS	TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH	KPSNTKVDKK	VEPKSCDKTH	TCPPCPAPEA	AGGPSVFLFP
PKPKDTLMAS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS	VLTVLAQDWL	NGKEYKCKVS	NKALGAPIEK	TISKAKGQPR
EPQVYTLPPC	RDELTKNQVS	LWCCLKGFYP	SDIAVEWESN	GQPENNYKTT
PPVLDSGDSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	AYTQKSLSL

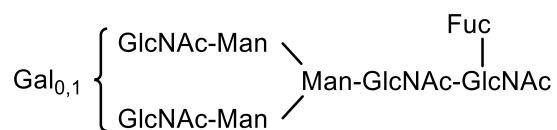
PGK

抗 Ang2-H 鎖

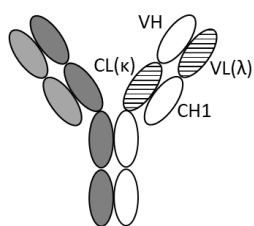
QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	GYMHWVRQA	PGQGLEWMGW
INPNSGGTNY	AQKFQGRVTM	TRDTSISTAY	MELSRLRSDD	TAVYYCARSP
NPYYVDSSGY	YYPGAFDIWG	QGTMTVSSA	SVAAPSVFIF	PPSDEQLKSG
TASVVCLLNN	FYPREAKVQW	KVDNALQSGN	SQESVTEQDS	KDSTYSLSST
LTLSKADYEK	HKVYACEVTH	QGLSSPVTKS	FNRGECDKTH	TCPPCPAPEA
AGGPSVFLFP	PKPKDTLMAS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV
HNAKTKPREE	QYNSTYRVVS	VLTVLAQDWL	NGKEYKCKVS	NKALGAPIEK
TISKAKGQPR	EPQVCTLPPS	RDELTKNQVS	LSCAVKGFYP	SDIAVEWESN
GQPENNYKTT	PPVLDSGGSF	FLVSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN
AYTQKSLSL	PGK			

抗 Ang2-H 鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; 抗 VEGF-A-H 鎖 N303, 抗 Ang2-H 鎖 N313 : 糖鎖結合 ;
 抗 VEGF-A-H 鎖 K453, 抗 Ang2-H 鎖 K463 : 部分的プロセシング
 抗 VEGF-A-L 鎖 C214 – 抗 VEGF-A-H 鎖 C226, 抗 Ang2-L 鎖 C213 – 抗 Ang2-H 鎖 C236,
 抗 VEGF-A-H 鎖 C232 – 抗 Ang2-H 鎖 C242, 抗 VEGF-A-H 鎖 C235 – 抗 Ang2-H 鎖 C245,
 抗 VEGF-A-H 鎖 C360 – 抗 Ang2-H 鎖 C365 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



模式図



C₆₅₀₆H₉₉₆₂N₁₇₂₄O₂₀₄₁S₄₅ (タンパク質部分, 4本鎖)

抗 VEGF-A-H 鎖 C₂₂₃₀H₃₃₉₃N₅₈₁O₆₇₇S₁₆

抗 Ang2-H 鎖 C₂₂₆₂H₃₄₆₈N₆₀₆O₇₀₇S₁₉

抗 VEGF-A-L 鎖 C₁₀₃₅H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₈S₅

抗 Ang2-L 鎖 C₉₇₉H₁₅₁₈N₂₆₄O₃₁₉S₅

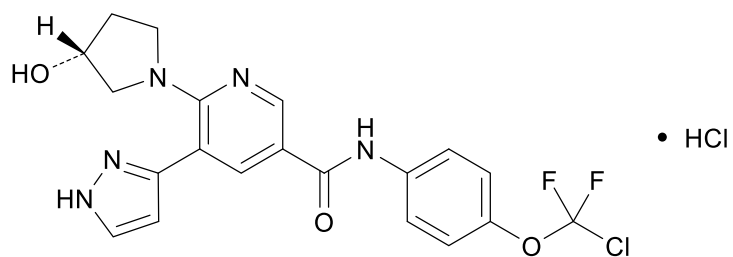
ファリシマブは、遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子 A (VEGF-A) 抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン 2 (Ang2) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部並びに抗 Ang2-L 鎖の CL ドメインと H 鎖の CH1 ドメインが交換されたヒト IgG1 の定常部からなる。抗 VEGF-A-H 鎖の 240, 241, 259, 316, 335, 360, 372 及び 441 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Trp 及び Ala に置換されている。抗 Ang2-H 鎖の 250, 251, 269, 326, 345, 365, 382, 384, 423 及び 451 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Ser, Ala, Val 及び Ala に置換されている。ファリシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ファリシマブは、453 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-H 鎖 (γ 1 鎖) 1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-L 鎖 (κ 鎖) 1 本、463 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-H 鎖 (γ 1- κ 鎖) 1 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-L 鎖 (λ - γ 鎖) 1 本で構成される糖タンパク質 (分子量約 149,000) である。

Faricimab is a recombinant bispecific humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) antibody and human anti-human angiopoietin 2 (Ang2), framework regions and human IgG1 constant regions in which the anti-Ang2, CL domain in L-chain and CH1 domain in H-chain are exchanged each other. In the anti-VEGF-A-H-chain, the amino acid residues at position 240, 241, 259, 316, 335, 360, 372 and 441 are substituted by Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Trp and Ala, respectively. In the anti-Ang2-H-chain, the amino acid residues at position 250, 251, 269, 326, 345, 365, 382, 384, 423 and 451 are substituted by Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Ser, Ala, Val and Ala, respectively. Faricimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Faricimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-VEGF-A-H-chain (γ 1-chain) consisting of 453 amino acid residues, an anti-VEGF-A-L-chain (κ -chain) consisting of 214 amino acid residues, an anti-Ang2-H-chain (γ 1- κ -chain) consisting of 463 amino acid residues and an anti-Ang2-L-chain (λ - γ -chain) consisting of 213 amino acid residues each.

登録番号 301-5-B5

JAN（日本名）：アシミニブ塩酸塩

JAN（英 名）：Asciminib Hydrochloride



$C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3 \cdot HCl$

N-[4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[(3*R*)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-5-(1*H*-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボキシアミド 一塩酸塩

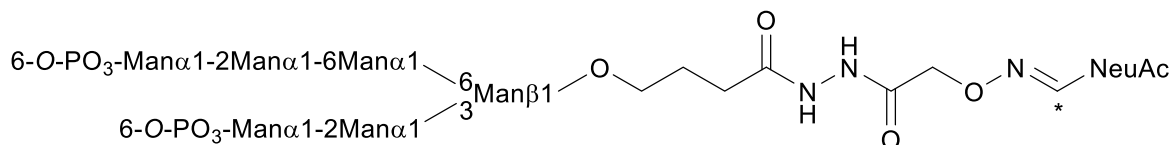
N-[4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine-3-carboxamide monohydrochloride

登録番号 301-5-B6

JAN（日本名）：アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Avalglucosidase Alfa (Genetical Recombination)

改変糖鎖の構造



* NeuAcの7位炭素原子

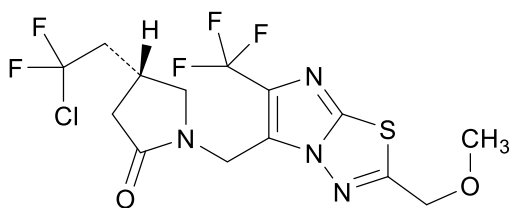
アバルグルコシダーゼ アルファはアルグルコシダーゼ アルファ糖鎖改変体（分子量：約 124,000）であり、アルグルコシダーゼ アルファが酸化され、糖鎖の平均 5～9 個の *N*-アセチルノイラミン酸部分が 5-アセトアミド-3,5,7-トリデオキシ-7-[(*E*)-(2-オキソ-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-ホスホノ- α -D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*- α -D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*- α -D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-ホスホノ- α -D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*- α -D-マンノピラノシル-(1→3)]- β -D-マンノピラノシル}オキシ)ブタノイル]ヒドラジニル}エトキシ)イミノ]- β -L-*arabino*-2-ヘプツロ-2,6-ピラノシロン酸基に化学的に変換されている。

Avalglucosidase alfa is a glycoengineered alglucosidase alfa analog (molecular weight: ca. 124,000) which is oxidized and its average of 5-9 *N*-acetylneuraminic acid portions are chemically modified to 5-acetamido-3,5,7-trideoxy-7-[(*E*)-(2-oxo-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-phosphono- α -D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*- α -D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*- α -D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-phosphono- α -D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*- α -D-mannopyranosyl-(1→3)]- β -D-mannopyranosyl}oxy)butanoyl]hydrazinyl}ethoxy)imino]- β -L-*arabino*-2-heptulo-2,6-pyranosylonic acid groups.

登録番号 301-5-B7

JAN（日本名）：パドセボニル

JAN（英 名）：Padsevonil



$C_{14}H_{14}ClF_5N_4O_2S$

(4*R*)-4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-1-{[2-(メトキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-*b*][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル}ピロリジン-2-オン

(4*R*)-4-(2-Chloro-2,2-difluoroethyl)-1-{[2-(methoxymethyl)-6-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]methyl}pyrrolidin-2-one

登録番号 301-5-B8

JAN（日本名）：コンシズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Concizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL ESDGKTYLNW YLQKPGQSPQ
LLIYLVSILD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEADVGV YYCLQATHFP
QTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNREGC

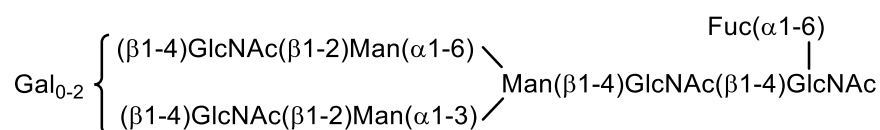
H鎖

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQT PEKRLEWVAT
ISRSGSYSYF PDSVQGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARLG
GYDEGDAMDS WGQGTITVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSVTV TVPSSSLGTK
TYTCNVDPKPKD SNTKVDKRVK SKYGPDPKPPC PAPEFLGGPS VFLFPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGLK

H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセシング

L鎖 C219－H鎖 C135，H鎖 C227－H鎖 C227，H鎖 C230－H鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₆₂H₁₀₀₀₄N₁₇₁₂O₂₀₄₆S₄₆（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₁₇₈H₃₃₆₀N₅₈₀O₆₈₂S₁₇

L鎖 C₁₀₅₃H₁₆₄₆N₂₇₆O₃₄₁S₆

コンシズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト組織因子経路インヒビター（TFPI）の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなり、H鎖 229 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。コンシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。コンシズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 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。

Concizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions, whose amino acid residue at position 229 in the H-chain is substituted by Pro. Concizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Concizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

平成 30 年 7 月 3 日薬生薬審発 0703 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別添

正	誤
(別表 2) 登録番号 29-4-B14 JAN (日本名) : ネモリズマブ (遺伝子組換え) JAN (英 名) : Nemolizumab (Genetical Recombination) (略) ネモリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-31 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の <u>135, 137, 141, 142, 223, 268, 355 と 419</u> 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln と Glu に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。ネモリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ネモリズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ2 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 147,000) である。 Nemolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-31 receptor antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, amino acid residues at position <u>135, 137, 141, 142, 223, 268, 355 and 419</u> are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Nemolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nemolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.	(別表 2) 登録番号 29-4-B14 JAN (日本名) : ネモリズマブ (遺伝子組換え) JAN (英 名) : Nemolizumab (Genetical Recombination) (略) ネモリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-31 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の <u>134, 136, 140, 141, 222, 267, 354 と 418</u> 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln と Glu に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。ネモリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ネモリズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ2 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 147,000) である。 Nemolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-31 receptor antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, amino acid residues at position <u>134, 136, 140, 141, 222, 267, 354 and 418</u> are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Nemolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nemolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

(下線部変更)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ネモリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-31受容体モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG2の定常部からなる。H鎖の135, 137, 141, 142, 223, 268, 355と419番目のアミノ酸残基はそれぞれSer, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, GlnとGluに置換されており、C末端のGlyとLysは除去されている。ネモリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ネモリズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。 （別名　ネモリズマブ（遺伝子組換え））及びその製剤				
構　　造　　式	別紙のとおり				
効　能　・　効　果	アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）				
用　法　・　用　量	通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60 mgを4週間の間隔で皮下投与する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：ネモリズマブ（遺伝子組換え） 製剤：ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ（1シリンジ中にネモリズマブ（遺伝子組換え）を75 mg含有）				
毒					

副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率： 172例/298例= 57.7% <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類</th><th>例数（%）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚感染症（ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等）</td><td>56（18.8%）</td></tr> <tr> <td>アトピー性皮膚炎の悪化</td><td>55（18.5%）</td></tr> <tr> <td>上気道炎</td><td>16（5.4%）</td></tr> <tr> <td>血清TARC上昇</td><td>13（4.4%）</td></tr> <tr> <td>注射部位反応（内出血、紅斑等）</td><td>13（4.4%）</td></tr> </tbody> </table> 等	副作用（臨床検査値異常を含む）の種類	例数（%）	皮膚感染症（ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等）	56（18.8%）	アトピー性皮膚炎の悪化	55（18.5%）	上気道炎	16（5.4%）	血清TARC上昇	13（4.4%）	注射部位反応（内出血、紅斑等）	13（4.4%）
副作用（臨床検査値異常を含む）の種類	例数（%）												
皮膚感染症（ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等）	56（18.8%）												
アトピー性皮膚炎の悪化	55（18.5%）												
上気道炎	16（5.4%）												
血清TARC上昇	13（4.4%）												
注射部位反応（内出血、紅斑等）	13（4.4%）												
会社	マルホ株式会社／共同開発会社 中外製薬株式会社												

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASEDIY SFVAWYQQKP GKAPKLLIYN
                        |
AQTEAQGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH HYDSPLTFGG
                        |
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
                        |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
                        |
LSSPVTKSFN RGEC

```

H鎖

```

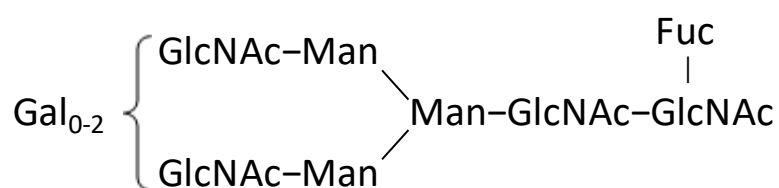
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYIMNWVRQA PGQGLEWMGL
                        |
INPYNGGTDY NPQFQDRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG
                        |
YDDGPYTLET WGQGTTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
                        |
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
|
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
|
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
|
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
|
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
|
DGSFFLYSKL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSP

```

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N297：糖鎖結合

L鎖C214 - H鎖C224, H鎖C227 - H鎖C227, H鎖C230 - H鎖C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	ネモリズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ミチーガ皮下注用60mg シリンジ
申請者：	マルホ株式会社
効能・効果：	アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法・用量：	通常，成人及び13歳以上の小児には，ネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。
生物由来原材料の使用の有無	☒ 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原材料	☐ 人由来細胞・組織、 ☐ 人由来成分（血液、尿、その他）、 ☒ 動物由来細胞・組織、 ☐ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞） 株
生物由来原料の使用目的	☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2参照
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	別紙様式2参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式2参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式2参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	チャイニーズハムスター卵巢細胞（CHO 細胞） ■■■■株
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	マスター・セル・バンク（MCB）及びワーキング・セル・バンク（WCB）の宿主細胞である CHO 細胞 ■■■■株は、ICH Q5A に従い MCB 及び WCB について試験を実施し問題がないことを確認している（別表1参照）。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添2参照

別表1 セル・バンクの特性解析試験及び純度試験の結果

試験項目		判定基準	MCB	WCB
特性解析試験				
			適合	適合
純度試験（非ウイルス試験）				
無菌試験		検出せず ^{*1}	適合	適合
マイコプラズマ否定試験		検出せず ^{*2}	適合	適合
純度試験（ウイルス試験）				
外来性ウイルス試験 (<i>in vitro</i>)		検出せず ^{*3}	適合	適合
試験 (<i>in vitro</i>)		検出せず ^{*4}	適合	適合
試験 (<i>in vitro</i>)		検出せず	適合	—
試験 (<i>in vitro</i>)		検出せず	適合	—
試験 (<i>in vitro</i>)		検出せず	適合	—
試験 (<i>in vitro</i>)		検出せず	適合	—
外来性ウイルス試験 (<i>in vivo</i>)		検出せず ^{*5}	適合	適合
抗体産生試験		検出せず	適合	—
ハムスター抗体産生試験		検出せず	適合	—
レトロウイルス試験	電子顕微鏡観察	検出せず ^{*6}	適合	—
	感染性試験 ()	検出せず	適合	—
	逆転写酵素活性	検出せず	適合	—

—：該当なし

*1：細菌及び真菌の発育を認めない

*2：培養法及びDNA染色法による検出にてマイコプラズマを認めない

*3：指示細胞として を用いた

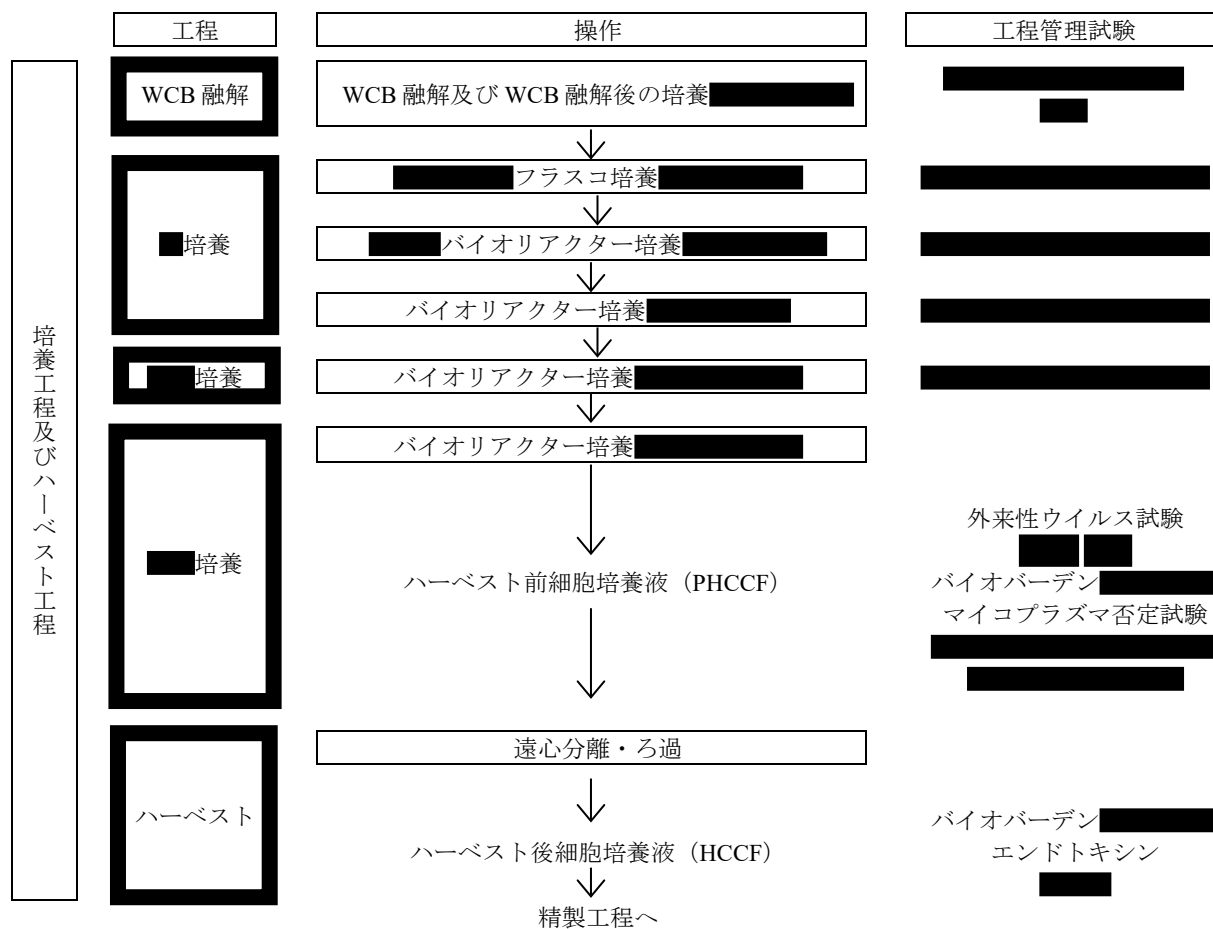
*4：指示細胞として を用いた

*5：動物種として を用いた

*6：A型及びC型レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めない

別添1

製造工程のフローチャート（1）（培養工程及びハーベスト工程）

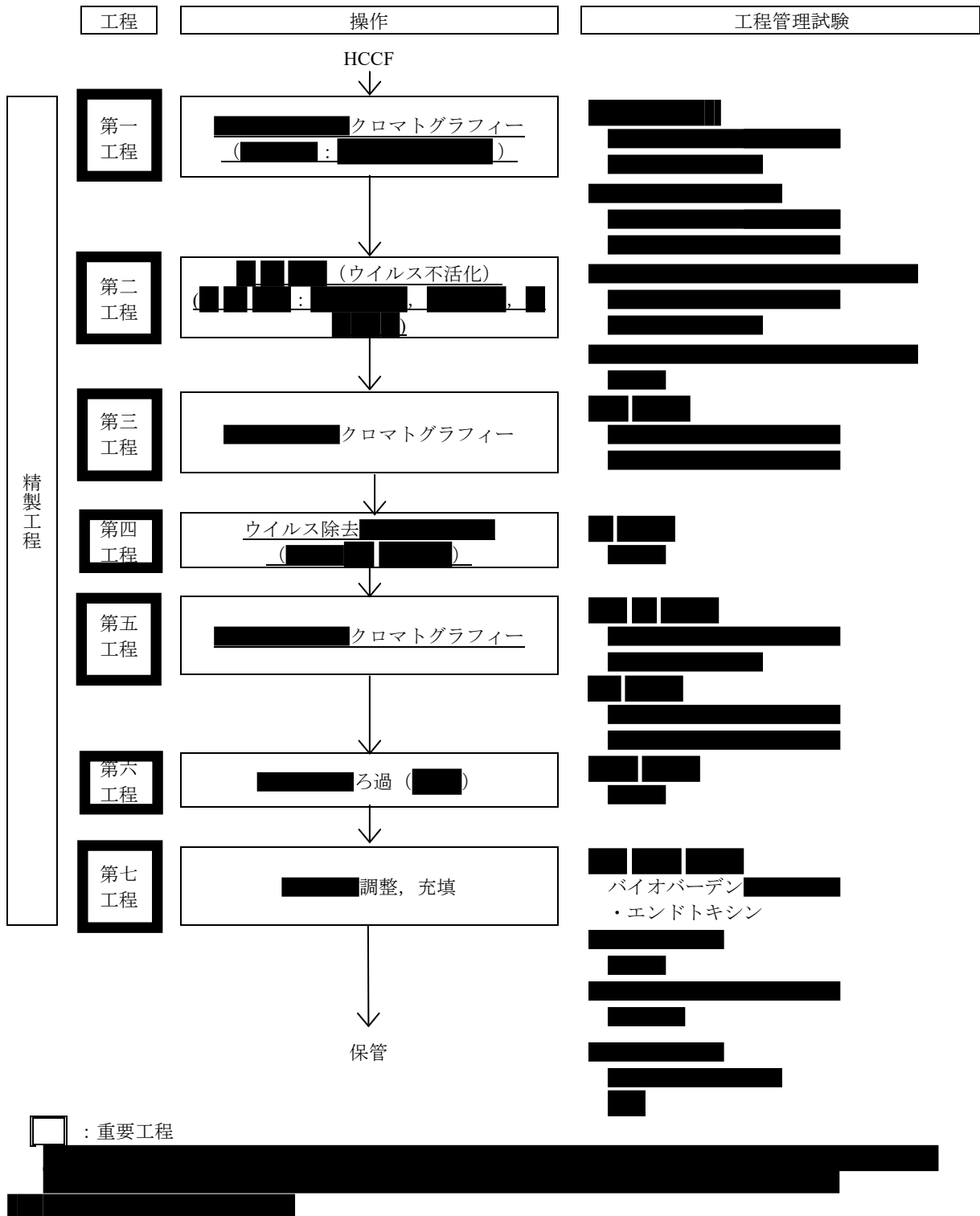


□：重要工程

HCCF = harvested cell culture fluid; PHCCF = preharvest cell culture fluid;

WCB = working cell bank

製造工程のフローチャート (2) (精製工程)



別添2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

1) ウイルスクリアランス試験による工程評価

ネモリズマブ精製工程において、以下の4つの工程についてスケールダウンモデルを用いて実施したウイルスクリアランス試験の結果を表 1に示す。

- 第一工程：クロマトグラフィー工程（ウイルス）
- 第二工程：（ウイルス不活化）工程（ウイルス不活化）
- 第四工程：ウイルス除去（ウイルス）
- 第五工程：クロマトグラフィー工程（ウイルス）

ネモリズマブの精製工程では複数の単位操作で xenotropic murine leukemia virus (X-MuLV), MMV 及び simian virus type 40 (SV40)の高い不活化又は除去能を有していることが確認された。各単位操作の試験において得られたクリアランス指数から、精製工程全体の総クリアランス指数を算出した。その結果、X-MuLV の総クリアランス指数は $\geq \log_{10}$ と算出された。更に、MMV 及び SV40の総クリアランス指数はそれぞれ $\geq \log_{10}$ 及び $\geq \log_{10}$ と算出された。

2) レトロウイルス様粒子に対するリスク評価

商用生産スケールで製造した原薬3ロットにおける PHCCF にて確認された retrovirus-like particle (RVLP)数の最大値と X-MuLV の総クリアランス指数を用いて、ミチーガ皮下注用60mg シリンジ最大投与時に RVLP が混入するリスクを評価した。その結果、最終製品に混入する可能性がある RVLP 数は1投与当たり 粒子以下（⁹回以上の投与につき1粒子未満に相当）であることを示し、ネモリズマブの精製工程は RVLP の除去能を十分に有していることが確認された。

表 1 ネモリズマブ精製工程における総クリアランス指数

精製工程	クリアランス指数 (LRV)		
	X-MuLV *1	MMV *1	SV40 *1
クロマトグラフィー			
（ウイルス不活化）			
ウイルス除去			
クロマトグラフィー			
精製工程全体の総クリアランス指数*2	(≥ 17.12)	(≥ 7.43)	(≥ 6.88)

NA = not applicable.

*1:
*2:

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.1 原薬

3.2.1.1 一般情報

3.2.1.1.1 名称

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.1.1.2 構造

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.1.1.3 一般特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.1.2 製造

3.2.1.2.1 製造業者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.1.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.1.2.3 原材料の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.1.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.1.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.1.2.6 製造工程の開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.2 特性

3.2.2.1 構造その他の特性の解明

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.2.2 不純物

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3.2.2.3 原薬の管理

3.2.2.3.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. S. 4. 2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. S. 4. 3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. S. 4. 4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. S. 4. 5 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. S. 5 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. S. 6 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. S. 7 安定性

3. 2. S. 7. 1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. S. 7. 2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. S. 7. 3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 2. P 製剤

3. 2. P. 1 製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.1-1	中外製薬株式会社	製剤及び処方	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 2 製剤開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2-1	中外製薬株式会社	製剤開発の経緯	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 3 製造

3. 2. P. 3. 1 製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.1-1	中外製薬株式会社	製造者	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 3. 2 製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.2-1	中外製薬株式会社	製造処方	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 3. 3 製造工程及びプロセス・コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.3-1	中外製薬株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 3. 4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.4-1	中外製薬株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 3. 5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.5-1	中外製薬株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 4 添加剤の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4-1	中外製薬株式会社	添加剤の管理	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 4. 1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.1-1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 4. 2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.2-1	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 4. 3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.3-1	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 4. 4 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.4-1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 4. 5 ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.5-1	中外製薬株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 4. 6 新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.6-1	中外製薬株式会社	新規添加剤	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 5 製剤の管理

3. 2. P. 5. 1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.1-1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 5. 2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.2-1	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 5. 3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.3-1	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 5. 4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.4-1	中外製薬株式会社	ロット分析	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 5. 5 不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.5-1	中外製薬株式会社	不純物の特性	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 5. 6 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.6-1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 6 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.6-1	中外製薬株式会社	標準品又は標準物質	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 7 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.7-1	中外製薬株式会社	容器及び施栓系	-	海外	社内資料	評価

3. 2. P. 8 安定性

3. 2. P. 8. 1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.1-1	中外製薬株式会社	安定性のまとめ及び結論	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 8. 2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.2-1	中外製薬株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. P. 8. 3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.3-1	中外製薬株式会社	安定性データ	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. A その他

3. 2. A. 1 製造施設及び設備

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.1-1	中外製薬株式会社	製造施設及び設備	-	海外	社内資料	評価

3. 2. A. 2 外来性感染性物質の安全性評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.2-1	中外製薬株式会社	外来性感染性物質の安全性評価	-	国内／海外	社内資料	評価

3. 2. A. 3 添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.3-1	中外製薬株式会社	添加剤	-	国内	社内資料	評価

3. 2. R 各極の要求資料

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

3. 3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第4部 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

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.1.1-1	中外製薬株式会社	表面プラズモン共鳴によるCIM331の解離定数測定	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-5109	評価
4.2.1.1-2	中外製薬株式会社	BaF/cyNR10cyOSMR-401, HNT15, CNT13のIL-31反応性確認	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-0208S	参考
4.2.1.1-3	中外製薬株式会社	BaF/2C6/16のIL-31依存性細胞増殖に対するCIM331の中和活性の評価	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-5133	評価
4.2.1.1-4	中外製薬株式会社	A549細胞におけるIL-31シグナリングに対するCH5427227の中和活性評価	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-0004S	参考
4.2.1.1-5	中外製薬株式会社	ケラチノサイトにおけるIL-31誘導性反応に対するCIM331の効果	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-5117	参考
4.2.1.1-6	中外製薬株式会社	OSM, IL-6, LIF により誘導されるヒトTF-1細胞増殖に対するCIM331の交差反応性の検討	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-5131	評価
4.2.1.1-7	中外製薬株式会社	表面プラズモン共鳴によるFcγレセプターに対するCIM331の結合活性	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-5105	評価
4.2.1.1-8	中外製薬株式会社	CIM331に対するC1qの結合活性の評価	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-5138	評価
4.2.1.1-9	中外製薬株式会社	Evaluation of the ability of CIM331 to induce ADCC, CDC and direct cell death	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-0162	評価
4.2.1.1-10	中外製薬株式会社	ヒトアトピー性皮膚炎組織におけるIL-31RA局在の解析	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-5130	参考
4.2.1.1-11	中外製薬株式会社	Effect of intravenous administration of CIM331 on cynomolgus IL-31-induced pruritus in cynomolgus monkey	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-0208	評価
4.2.1.1-12	中外製薬株式会社	カニクイザルにおけるIL-31 誘導性そう痒に及ぼすCH5427227皮下投与の影響	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-5004	評価
4.2.1.1-13	中外製薬株式会社	ダニ抗原誘発アトピー性皮膚炎モデルに及ぼすBM095の影響	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 PHM19-0248S	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

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

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.1-1	██████████	Synthesis of [¹²⁵ I]CH5427227	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 最終報告書 ADM19-5038	評価
4.2.2.1-2	██████████	Validation of High-sensitive Analytical Method for Determination of CH5427227 in Cynomolgus Monkey Plasma using ELISA	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 最終報告書 ADM19-0035	評価
4.2.2.1-3	██████████	Validation of Analytical Method for Determination of CH5427227 in Cynomolgus Monkey Plasma using ELISA	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 最終報告書 TOX19-0046	評価
4.2.2.1-4	██████████	Validation of an immunoassay for the determination of CH5427227 in cynomolgus monkey milk	2019年1月～2019年1月	国内	社内資料 最終報告書 TOX19-0014	評価

4.2.2.1-5		Validation of Analytical Method for Detection of Anti-CH5427227 Antibody in Cynomolgus Monkey Plasma using Immunoassays	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 TOX-0047	評価
4.2.2.1-6		Validation Study of the Analytical Method for Determination of IL-31 in Cynomolgus Monkey Plasma	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 ADM-5037	評価

4. 2. 2. 2 吸収

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.2-1		Plasma Concentration of CH5427227 after Single Intravenous or Subcutaneous Administration of CH5427227 in Cynomolgus Monkeys	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 ADM-5040	評価

4. 2. 2. 3 分布

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.3-1		Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Cynomolgus Monkeys after Single Subcutaneous Administration of [¹²⁵ I]CH5427227	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 ADM-5039	評価

4. 2. 2. 4 代謝

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4. 2. 2. 5 排泄

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4. 2. 2. 6 薬物動態学的薬物相互作用

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4. 2. 2. 7 その他の薬物動態試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4. 2. 3 毒性試験

4. 2. 3. 1 単回投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4. 2. 3. 2 反復投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.2-1		A 13-Week Intermittent Subcutaneous Dose (Once Every Two Weeks, Seven Times Total) Toxicity Study of CH5427227 in Cynomolgus Monkeys	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 TOX-5016	評価
4.2.3.2-2		A 26-Week Intermittent Subcutaneous Dose (Once Every Two Weeks, 14 Times Total) Toxicity Study of CH5427227 in Mature Cynomolgus Monkeys Followed by a 17-Week Recovery Period	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 TOX-0076	評価

4. 2. 3. 3 遺伝毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.4 がん原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

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

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.5.3-1		Intermittent Subcutaneous Dose (Once Every Two Weeks) Enhanced Study for Effects on Pre- and Postnatal Development of CIM331 in Cynomolgus Monkeys	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 TOX-0140	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.6-1		Local Tolerance Study of CIM331-100 by Subcutaneous Administration in Rabbits	20 年 月 ~ 20 年 月	国内	社内資料 最終報告書 TOX-0024	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.4 依存性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.7.7-1	████████	A Tissue Cross-Reactivity Study of CH5427227 with Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues	20██年██月～ 20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ████████	評価
4.2.3.7.7-2	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Whole blood cytokine assay for in vitro cytokine release from human whole blood after treatment with CH5427227	20██年██月～20██ 年██月	国内	社内資料 最終報告書 TOX██-0135S	参考

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.3-1	Zuberbier T, et al.	Patient perspectives on the management of atopic dermatitis	-	-	J Allergy Clin Immunol 2006; 118(1): 226-232.	参考
4.3-2	Wahlgren CF	Itch and atopic dermatitis: an overview	-	-	J Dermatol 1999; 26: 770-779.	参考
4.3-3	Homey B, et al.	Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation	-	-	J Allergy Clin Immunol 2006; 118(1): 178-189.	参考
4.3-4	Dillon SR, et al.	Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice	-	-	Nat Immunol 2004; 5(7): 752-760.	参考
4.3-5	Diveu C, et al.	Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling	-	-	Eur. Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302.	参考
4.3-6	Takaoka A, et al.	Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis	-	-	Exp Dermatol 2006; 15: 161-167.	参考
4.3-7	Sonkoly E, et al.	IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation	-	-	J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2): 411-417.	参考
4.3-8	Bilsborough J, et al.	IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis	-	-	J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2): 418-425.	参考
4.3-9	Neis MM, et al.	Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis	-	-	J Allergy Clin Immunol 2006; 118(4): 930-937.	参考
4.3-10	Gambichler T, et al.	Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy	-	-	Br J Dermatol 2008; 158: 1117-1120.	参考
4.3-11	Cheung PF, et al.	Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis	-	-	Int Immunol 2010; 22(6): 453-467.	参考
4.3-12	Wong CK, et al.	Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis	-	-	PLoS One 2012; 7(1): e29815.	参考
4.3-13	Horejs-Hoeck J, et al.	Dendritic cells activated by IFN-γ/STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment	-	-	J Immunol 2012; 188(11): 5319-5326.	参考
4.3-14	Kasraie S, et al.	Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins	-	-	Allergy 2010; 65: 712-721.	参考
4.3-15	Hanel KH, et al.	Control of the physical and antimicrobial skin barrier by an IL-31-IL-1 signaling network	-	-	J Immunol 2016; 196(8): 3233-3244.	参考
4.3-16	Cornelissen C, et al.	IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models	-	-	J Allergy Clin Immunol 2012; 129(2): 426-433.	参考
4.3-17	van Drongelen V, et al.	Reduced filaggrin expression is accompanied by increased Staphylococcus aureus colonization of epidermal skin models	-	-	Clin Exp Allergy 2014; 44(12): 1515-1524.	参考
4.3-18	████████	Cross-reactivity of CH5427227 with NR10 (IL-31RA) from mice, rats and rabbits	-	-	社内資料 TOX██-0198S	参考
4.3-19	Mariani G, et al.	Immunoglobulin metabolism. In: Metzger H, editor	-	-	Fc receptors and the action of antibodies 1990: 94-177	参考

4.3-20	Dirks NL, et al.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies	-	-	Clin Pharmacokinet 2010; 49:633-59	参考
4.3-21	Broxmeyer HE	Regulation of myeloid progenitor cell proliferation/survival by IL-31 receptor and IL-31	-	-	Exp Hematol 2007;35:78-86.	参考
4.3-22	Wing MG, et al.	Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells	-	-	J Clin Invest 1996;98:2819-26.	参考
4.3-23	Bugelski PJ, et al.	Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome	-	-	Expert Rev Clin Immunol 2009;5:499-521.	参考
4.3-24	Suntharalingam G, et al.	Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412	-	-	N Engl J Med 2006 Sep 7;355(10):1018-28.	参考
4.3-25	Chung CH	Managing Premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy	-	-	The Oncologist 2008;13:725-32.	参考

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
5.2-1	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—

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

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
5.3.1.4-1	■	Validation of an Immunoassay Method for the Measurement of CIM331 in Human Serum	2011年11月～ 2012年11月	国内	社内資料 最終報告書 ADM-0028	評価	—
5.3.1.4-2	■	Long-Term Storage Stability of CIM331 in Human Serum and Stock Standard Solution	2011年11月～ 2012年11月	国内	社内資料 最終報告書 ADM-0111	評価	—
5.3.1.4-3	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Validation of an immunoassay method for detection of anti-CIM331 antibody in human serum	2011年11月～ 2012年11月	国内	社内資料 最終報告書 ADM-0042	評価	—
5.3.1.4-4	中外製薬株式会社	Recalculation of normalization factors for the method to detect anti-CIM331 antibody in human serum	2011年11月～ 2012年11月	国内	社内資料 最終報告書 ADM-0014	評価	—
5.3.1.4-5	■	Validation of an Immunoassay Method for Detection of Anti-CIM331 Antibody in Human Serum	2011年11月～ 2012年11月	国内	社内資料 最終報告書 ADM-0067	評価	—
5.3.1.4-6	■	Validation of a cell-based assay method for detection of neutralizing activity of anti-CIM331 antibody in human serum	2011年11月～ 2012年11月	国内	社内資料 最終報告書 PRD-384	評価	—

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

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
5.3.3.1-1	中外製薬株式会社	CIM331の健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした第I相単回投与試験	2011年8月～ 2012年12月	国内	社内資料 治験総括報告書 CIM001JP	評価	有

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
5.3.3.5-1	中外製薬株式会社	Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Analysis Datamemo	—	国内	社内資料 最終報告書 PK-01	評価	有
5.3.3.5-2	マルホ株式会社	アトピー性皮膚炎患者を対象とした nemolizumab の臨床試験 (CIM001JP、CIM003JG及びM525101-01)における母集団薬物動態解析	2017年11月～ 2018年11月	国内	社内資料 最終報告書 KE030	評価	有
5.3.3.5-3	マルホ株式会社	母集団薬物動態解析に基づくnemolizumabの薬物動態の評価-バイアル製剤及びdual chamber syringe製剤の比較-	2017年11月～ 2018年11月	国内	社内資料 最終報告書 KH372	評価	有

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
5.3.5.1-1	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of CIM331 in Atopic Dermatitis Patients who are Inadequately Controlled by or Intolerant to Topical Therapy	2013年12月～ 2016年6月	国内／海外	社内資料 治験総括報告書 CIM003JG	評価	有
5.3.5.1-2	Maruho Co., Ltd.	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of nemolizumab in Japanese atopic dermatitis patients with moderate to severe pruritus	2017年10月～ 2018年11月	国内	社内資料 治験総括報告書 M525101-01	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
5.3.5.2-1	Maruho Co., Ltd.	A Phase III, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Long-term Safety of Nemolizumab in Japanese Atopic Dermatitis Patients With Moderate to Severe Pruritus	2017年11月～ 2018年11月	国内	社内資料 治験総括報告書 M525101-02	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
5.3.5.3-1	マルホ株式会社	安全性の併合解析	—	国内	社内資料 ISS	評価	有

5.3.5.4 その他の試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
5.3.7.1-1	—	症例一覧表[索引]	—	—	—	—	—
5.3.7.2-1	—	副作用が観察された症例の一覧表[索引]	—	—	—	—	—
5.3.7.3-1	—	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表[索引]	—	—	—	—	—
5.3.7.4-1	—	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表[索引]	—	—	—	—	—
5.3.7.5-1	—	臨床検査値の変動図[索引]	—	—	—	—	—

5.4 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子データ 提出の有無
5.4-1	加藤 則人, 大矢 幸弘, 池田 政 憲, 海老原 全, 片山 一朗, 佐伯 秀久, 他.	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018	—	—	日皮会誌 2018; 128: 2431-502	参考	—
5.4-2	Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al	Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: part 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis.	—	—	J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51.	参考	—
5.4-3	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al	Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.	—	—	J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 657-82.	参考	—
5.4-4	Furie M, Kadono T	New therapies for controlling atopic itch.	—	—	J Dermatol 2015; 42: 847-50	参考	—
5.4-5	古江 和久, 古江 増隆	IL-31/IL-31 receptorシグナルと掻痒-アト ピー性皮膚炎の痒み-	—	—	臨床免疫・アレ ルギー科. 2018; 69: 348-55	参考	—
5.4-6	Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G	Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out?	—	—	Clin Rev Allergy Immunol 2016; 51: 263-92	参考	—
5.4-7	Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, et al	The pruritus- and TH2-associated cytokine IL- 31 promotes growth of sensory nerves	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 500-8	参考	—
5.4-8	Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al	The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis	—	—	Arch Pediatr Adolesc Med. 2005; 159: 745-50	参考	—
5.4-9	Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al	Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey	—	—	J Dermatol. 2018; 45: 390-6	参考	—
5.4-10	Zuberbier T, Orlov SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al	Patient perspectives on the management of atopic dermatitis	—	—	J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 226-32.	参考	—
5.4-11	Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM	Atopic eczema: its impact on the family and financial cost.	—	—	Arch Dis Child 1997; 76: 159-62.	参考	—
5.4-12	五十嵐 敦之, 中川 秀己, 瀧川 雅浩, 古江 増隆, 大槻 マミ太郎, 川島 眞, 他	アトピー性皮膚炎治療におけるシクロス ポリンMEPCの使用指針	—	—	臨床皮膚科 2009; 63: 1049-54.	参考	—
5.4-13	Wahlgren CF	Itch and atopic dermatitis: an overview	—	—	J dermatol 1999; 26: 770-9.	参考	—
5.4-14	Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY	Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation	—	—	J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 178-89.	参考	—
5.4-15	厚生労働省	統計表（総患者数、性・年齢階級×傷病小 分類別）第62表	—	—	https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124801	参考	—
5.4-16	Furie M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, et al	Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis	—	—	Br J Dermatol 2003; 148: 128-33.	参考	—

5.4-17	中原 剛士, 藤田 浩之, 有馬 和彦, 田口 有里恵, 本山 聡平, 古江 増隆	アトピー性皮膚炎における疾病負荷と治療満足度に対する患者と医師の認識の相違—アンケート調査より	—	—	日皮会誌 2018; 128: 2843-55.	参考	—
5.4-18	古江 増隆	アトピー性皮膚炎患者は何に悩み、治療に何を望んでいるか—治療満足度に関する患者アンケート調査結果の解析	—	—	皮膚臨床 2004; 46: 73-9	参考	—
5.4-19	Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O	Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis.	—	—	Acta Derm Venereol. 1990; 70; 323-9.	参考	—
5.4-20	ネオオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会	成人の重症アトピー性皮膚炎患者を対象としたシクロスポリンMEPCとプラセボとの比較試験 多施設共同, ランダム化, 二重盲検並行群間比較試験	—	—	臨床皮膚科. 2009; 63: 73-82	参考	—
5.4-21	Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al	Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling	—	—	Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302	参考	—
5.4-22	Cheung PF, Wong CK, Ho AW, Hu S, Chen DP, Lam CW	Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis	—	—	Int Immunol. 2010; 22(6): 453-67.	参考	—
5.4-23	Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW	Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis	—	—	PLoS One. 2012; 7(1): e29815.	参考	—
5.4-24	Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al	Dendritic cells activated by IFN- γ /STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment	—	—	J Immunol. 2012; 188: 5319-26.	参考	—
5.4-25	Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T	Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins.	—	—	Allergy. 2010; 65: 712-21.	参考	—
5.4-26	Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et al	IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2): 426-33	参考	—
5.4-27	Hanel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, Amann PM, Marquardt Y, Czaja K, et al	Control of the physical and antimicrobial skin barrier by an IL-31-IL-1 signaling network	—	—	J Immunol. 2016; 196: 3233-44.	参考	—
5.4-28	van Drongelen V, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, El Ghalbzouri A	Reduced filaggrin expression is accompanied by increased Staphylococcus aureus colonization of epidermal skin models.	—	—	Clin Exp Allergy. 2014; 44: 1515-24	参考	—
5.4-29	Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al	Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus.	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2020; 145: 173-82	参考	—
5.4-30	加藤 則人, 佐伯 秀久, 中原 剛士, 田中 暁生, 梶島 健治, 菅谷 誠, 他	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016 年版	—	—	日皮会誌 2016; 126(2): 121-55	参考	—
5.4-31	Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, et	Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017	—	—	Allergol Int 2017; 66: 230-47	参考	—
5.4-32	Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al	Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus	—	—	Acta Derm Venereol 2012; 92: 502-7.	参考	—
5.4-33	Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al	Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative)	—	—	Br J Dermatol 2016; 175: 69-79.	参考	—
5.4-34	宗澤 岳史, Morin CM, 井上 雄一, 根建 金男	日本語版不眠重症度質問票の開発	—	—	精神科治療学 2009; 24(2): 219-25.	参考	—
5.4-35	Bastien CH, Vallières A, Morin CM	Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research	—	—	Sleep Med 2001; 2: 297-307.	参考	—

5.4-36	Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al	S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011	—	—	J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9(s2): s1-95.	参考	—
5.4-37	Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al.	Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 535-41.	参考	—
5.4-38	Kido-Nakahara M, Katoh N, Saeki H, Mizutani H, Hagihara A, Takeuchi S, et al.	Comparative cut-off value setting of pruritus intensity in visual analogue scale and verbal rating scale	—	—	Acta Derm Venereol. 2015; 95: 345-6.	参考	—
5.4-39	江畑 俊哉	アトピー性皮膚炎におけるかゆみの評価と最近の動向	—	—	皮膚の科学. 2015;14(suppl 23):1-5.	参考	—
5.4-40	Schram ME, Spuls PI, Leeftang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J	EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference	—	—	Allergy. 2012; 67: 99-106.	参考	—
5.4-41	Mariani G, Strober W	Immunoglobulin metabolism. In: Metzger H, editor	—	—	Fc receptors and the action of antibodies 1990: 94-177	参考	—
5.4-42	Dirks NL, Meibohm B	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	—	—	Clin Pharmacokinet 2010; 49:633-59.	参考	—
5.4-43	Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al.,	Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations.	—	—	AAPS J. 2014; 16: 658-73	参考	—
5.4-44	—	Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema (TA81), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline	—	—	2004 August 25.	参考	—
5.4-45	Saito T, Iida S, Terao K, Kumagai Y	Dosage optimization of nemolizumab using population pharmacokinetic and Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation	—	—	The Journal of Clinical Pharmacol. 2017;00(0):1-9	参考	—
5.4-46	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al	Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II	—	—	JEur Acad Dermatol Venereol 2018;32:850-78	参考	—
5.4-47	Schmitt J, Langan S, Williams HC	What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review	—	—	J Allergy Clin Immunol 2007;120:1389-98	参考	—
5.4-48	Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S et al	The harmonising outcome measures for eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):800-7	参考	—
5.4-49	Spuls PI, Gerbens LA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS et al	Patient-oriented eczema measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a harmonising outcome measures for eczema (HOME) statement	—	—	Br J Dermatol. 2017;176:979-84	参考	—
5.4-50	Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY	Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data.	—	—	Dermatology, 2015;230:27-33	参考	—
5.4-51	Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ et al	Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis	—	—	N Engl J Med 2016;375(24):2335-48	参考	—
5.4-52	川島眞, 原田昭太郎, 丹後俊郎	掻痒の程度の新しい判定基準を用いた患者日誌の使用経験	—	—	臨床皮膚科 2002;56: 692-7	参考	—

5.4-53	Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG et al	Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches	—	—	J Am Acad Dermatol. 2014;71(6):1218–33	参考	—
5.4-54	Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC	Translating patient-oriented eczema measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods	—	—	Br J Dermatol. 2013;169:1326-32	参考	—
5.4-55	Jones AR, Shusta EV.	Blood-Brain Barrier Transport of Therapeutics via Receptor-Mediation.	—	—	Pharm Res. 2007; 24(9):1759-71.	参考	—