ドプテレット錠 20mg
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についての責任はSwedish Orphan Biovitrum Japan 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出来ません。

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯....3
1.5.1　起原又は発見の経緯....3
1.5.2　申請適応症....3
1.5.2.1　慢性肝疾患に伴う血小板減少症....3
1.5.2.2　治療法....4
1.5.3　開発の経緯....4
1.5.3.1　臨床開発の経緯....10
1.5.3.1.1　他の適応症での開発状況....10
1.5.4　開発計画に対する規制当局による助言と合意事項....10
1.5.5　臨床的位置づけ....11
1.5.6　予定する効能又は効果、用法及び用量....12
1.5.7　参考文献....12

図目次

図 1.5-1　製造・品質・安定性の開発の経緯....5
図 1.5-2　非臨床開発の経緯....6
図 1.5-3　臨床開発の経緯....9

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

アバトロンボパグマレイン酸塩（別名 E5501、AKR-501 モノマレイン酸塩、YM477 モノマレイン酸塩、及び YM-301477 モノマレイン酸塩）（以下、アバトロンボパグ）は、山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）で創製された、経口投与可能な低分子（非ペプチド）化合物のトロンボポエチン（TPO）受容体（c-Mpl とも呼ばれる）作動薬である。in vitro 及び in vivo で TPO と同様の生物学的効果を発揮することで、血小板数の増加をもたらす。TPO は造血幹細胞、巨核球系統の細胞、及び血小板の表面に発現する c-Mpl に結合し、巨核球生成及び血小板産生に作用する。アバトロンボパグは、TPO と競合することなく c-Mpl と結合することによりシグナル伝達を刺激し、血小板産生を促進する。

1.5.2　申請適応症

1.5.2.1　慢性肝疾患に伴う血小板減少症

血小板減少症は慢性肝疾患の患者に多くみられる合併症であり、発現機序には門脈圧上昇に伴う脾腫（血小板貯留）、肝機能低下に伴う TPO 産生低下（血小板産生の低下）、肝炎ウイルスによる骨髄抑制など複数の要因が関与しており（Afdhal, 2008）、肝疾患の進行に伴って悪化する。血小板産生の主要な生理的調節因子である TPO は肝臓で産生されるため、慢性肝疾患の肝障害が進行すると、TPO 産生量が減少して血小板産生の減少、そして血小板減少症に至る。通常、慢性肝疾患患者では診断及び治療のため年に 1～3 回の侵襲的処置を必要とし、このような処置は出血リスクを伴うことから、慢性肝疾患患者を管理する上で血小板減少症は重大な課題である。臨床的に必要な処置には、肝生検、胸腔穿刺、消化管・大腸内視鏡、気管支鏡検査（生検の有無は問わない）、肝細胞癌の化学的及び高周波アブレーション、肝臓内シャント留置、血管カテーテル挿入、歯科処置などがある。処置の種類や慢性肝疾患患者で合併することの多い血小板減少症や血液凝固障害の程度によって出血リスクは様々である。

慢性肝疾患に伴う血小板減少症の標準治療は血小板輸血であり、出血リスクを予防的に低減するために診断的又は治療的処置の直前に行うことが多い。待機的処置に対する予防的な血小板輸血の選択は、血小板数や臨床ガイドライン、更に実施する処置の出血リスクに基づいて医師が臨床的に判断する。このような患者では、血小板減少症に対して有効な治療が行われなければ、待機的処置に伴って重大で止血困難な出血が起き、入院期間が延長したり合併症を発症する可能性がある。

また、慢性肝疾患患者では、凝固障害や食道・胃静脈瘤を合併していることが多く、これに伴って自然出血が起きるリスクが高いことも考慮すべき重要なポイントであり、このような止血困難な出血時に緊急的に対処するための主な治療法の 1 つが血小板輸血である。しかし、待機的処置に対して予防的な血小板輸血を繰り返すと血小板輸血不応状態という重大な結果に至ることがあり、その場合は止血困難な自然出血に対する重要な治療手段を失うことになる。

さらに、血小板輸血不応状態となった患者では、入院期間の延長、出血リスクの増加、生存率の低下及び医療コストの増加を伴う。

1.5.2.2　治療法

慢性肝疾患患者での血小板減少症の治療法には、シャント術、脾臓摘出術、標準治療である血小板輸血、及び薬物治療がある。日本輸血・細胞治療学会がまとめた「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン : 2019 年改訂版」（高見, 2019）では、血小板が減少している患者の管理や抗がん化学療法・手術・処置の安全性確保、出血の予防・治療に対して、血小板製剤の有効性は高いことが示されている。一方、血小板製剤は副反応を来す恐れや重大な合併症、免疫性血小板輸血不応のリスクから、必要に応じ適切に使用すべきであり、最少にとどめる必要があるとされている。1 回の血小板輸血のリスクはおおむね容認できると考えられるものの、効果は一時的で重大なリスクを伴い、供給量も限られている。時として致命的となる輸血反応や感染症の潜在的リスクに加え、血小板輸血を繰り返すと抗血小板抗体が産生し血小板輸血不応状態が発現することがある。血小板輸血不応状態は、臨床経過中に複数回の侵襲的処置を必要とする慢性肝疾患患者や肝移植を控えた患者、及び併存する凝固障害や合併率の高い食道・胃静脈瘤に続発する自然出血のリスクが高い慢性肝疾患患者を適切に管理する際の大きな課題となる。したがって、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者で、血小板輸血の必要性及び関連する副反応やリスクを低減させ、優れたベネフィット・リスクプロファイルを有する、標準治療である血小板輸血に代わる治療選択肢が望まれている。

厚生労働省が発行した「血液製剤の使用指針」の血小板濃厚液の適正使用では、待機的手術患者の使用ついて「TPO 受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する」とされている（厚生労働省, 2019）。さらに、「肝硬変診療ガイドライン 2020」の Q&A として「待機的な観血的手技を予定している肝硬変患者における血小板減少症に対して TPO 受容体作動薬の投薬を推奨する」と記載され、推奨レベルは強（合意率 100%）、エビデンスレベルは B とされている（Yoshiji, 2021）。日本では、TPO 受容体作動薬としてルストロンボパグ［商品名：ムルプレタ錠（塩野義製薬）］が「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」の適応で承認されており、現時点では唯一の経口の治療薬となっている。

1.5.3　開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1（製造・品質・安定性）、図 1.5-2（非臨床）及び図 1.5-3（臨床）に示す。

図 1.5-1　製造・品質・安定性の開発の経緯

分類	試験項目		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
品質試験	原薬	特性解析	[redacted]																			
		製造																				
		規格及び試験方法																				
		安定性																				
	製剤	製剤開発																				
		製造																				
		規格及び試験方法																				
		安定性																				

図 1.5-2　非臨床開発の経緯

分類	試験項目					20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける試験	In vitro	ヒトc-Mpl発現Ba/F3細胞の増殖促進作用	SK-971417	[redacted]												
				前駆細胞の分化	SK-971454, SK-971453, SK-971628, Fukushima-Shintani, 2008													
				c-Mplの活性化を介したシグナル伝達	SK-971447, SK-971493													
				種特異性	SK-971447, SK-010015, SK-010014, SK-971484, SK-971444, SK-971462													
				結合部位	SK-971417, CRE140019, SK-971455, SK-971718													
			In vivo	血小板産生	SK-971447, SK-010014, SK-971462, SK-971435, SK-971433, D20[redacted]01145-01													
		副次的薬理試験	In vitro	結合パネルアッセイ	929084													
				血小板凝集	SK-971615													
				血小板活性化	SK-971614													
			In vivo	血小板活性化	SK-971507													
		安全性薬理試験	In vitro	hERGカリウム電流に対する作用	SP-0358													
				単離モルモット乳頭筋活動電位	SP-0372													
			In vivo	イヌ心血管系及び呼吸機能	SP-0351													
				ラット中枢神経系機能	SP-0350													
				イヌ腎機能	[redacted]03-4108													

分類	試験項目					20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
非臨床試験	薬物動態	分析法	血漿中濃度定量法バリデーション	マウス	501-ME-508	[redacted]																			
				ラット	A-1503, [redacted]16-97, 1742, 10732																				
				イヌ	A-1508, 6478-391																				
				サル	A-1509, [redacted]16-96, 1749																				
		吸収	単回静脈内及び経口投与	マウスPK	D20[redacted]01145-01																				
				ラットPK	[redacted]81-33, 501-ME-036																				
				イヌPK	D20[redacted]01145-01																				
				サルPK	[redacted]81-32																				
			単回経口投与	ラットPK（マスバランス）	030039																				
			反復経口投与	マウスPK（2週間）	D20[redacted]01145-01																				
				マウスTK（5日間）	[redacted] 152.06																				
				マウスTK （13週間）	[redacted] 152.04																				
				ラットTK（13週間）	[redacted] 152.01, 152.05																				
				ラットTK（26週間）	[redacted] 152.08																				
				イヌTK（4週間）	6478-390																				
				サルTK（13週間）	[redacted] 152.02																				
				サルTK（52週間）	[redacted] 152.07																				
		分布	In vitro	血漿蛋白結合	ME03171																				
				ヒト血清成分蛋白結合	20276313																				
				血球移行	AE-7539-G																				
			単回経口投与	ラット組織内分布 （マスバランス）	030039																				
				ラット胎盤移行（マスバランス）	AE-7538-G																				
		代謝	In vitro	代謝	D20[redacted]01145-01, AA33893, DMPKA20[redacted]-138, DMPKA20[redacted]-060																				
			In vivo	代謝	030039, 7994-110, AA42594																				
			In vitro	CYP誘導	DMPKT20[redacted]-005																				
				CYP阻害	BDM-508, DMPKAM20[redacted]-001, DMPKA20[redacted]-179, DMPKT20[redacted]-012																				
				UGT阻害	20276312																				
		排泄	単回経口投与	尿中及び糞中排泄（マスバランス）	030039																				
				尿中及び胆汁中排泄（マスバランス）	030039, 7994-110																				
				乳汁中排泄（マスバランス）	AE-7538-G																				
		その他の薬物動態	In vitro	トランスポーターとの相互作用	DMPKA20[redacted]-206, DMPKA20[redacted]-205, GE-1414-G																				

分類	試験項目					20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
非臨床試験	毒性	単回投与毒性	単回経口投与	ラット	B-5137	[redacted]													
				サル	[redacted]81-26														
		反復投与毒性	反復経口投与	マウス5日間	[redacted].152.06														
				マウス2週間	[redacted].152.03														
				マウス13週間	[redacted].152.04														
				ラット4週間	B-5120														
				ラット13週間	[redacted].152.01														
				ラット13週間（MTD）	[redacted].152.05														
				ラット26週間	[redacted].152.08														
				イヌ1週間	6478-389														
				イヌ4週間	6478-390														
				サル7日間	[redacted]16-88														
				サル4週間	[redacted]16-95														
				サル13週間	[redacted].152.02														
				サル52週間	[redacted].152.07														
		遺伝毒性	In vitro	復帰突然変異試験	B030544														
				染色体異常試験	B030546														
			In vivo	骨髄小核試験	B030545														
		がん原性	反復経口投与	マウス104週間	[redacted].152.09														
				ラット104週間	[redacted].152.10														
		生殖発生毒性	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生		R-886, 303102														
			ラット胚・胎児発生		R-884														
			ウサギ胚・胎児発生		R-885														
			ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能		[redacted]-617003														
					[redacted]-617008														
					[redacted]-779001														
		局所刺激性	単回皮膚塗布	ウサギ皮膚刺激性	B030729														
			単回点眼	ウサギ眼刺激性	B030728														
		その他の毒性	皮膚感作性		6478-381														
			毒性発現の機序		K11022, T11057, T12077														
			In vitro	不純物	14K3678G, 14K3688G, 15K3898G, 964106, 964107, K12006, K12014, K12015														
			光毒性		OKG00002														
			胃の病理組織学的変化再評価		w-20150614														

図 1.5-3　臨床開発の経緯

分類	試験項目				20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
臨床試験	第1相	生物薬剤学	バイオアベイラビリティ試験（1G製剤 vs. 懸濁液）（902試験）	501-PK-902	[redacted]												
			バイオアベイラビリティ試験（空腹時2G製剤）（007試験）	E5501-A001-007													
			食事の影響試験（低脂肪食）（017試験）	E5501-A001-017													
			食事の影響試験（高脂肪食）（010試験）	E5501-G000-010													
			バイオアベイラビリティ試験（3G製剤 vs. 2G製剤）（012試験）	E5501-G000-012													
			バイオアベイラビリティ試験（2G製剤 vs. 1G製剤）（005試験）	E5501-A001-005													
		臨床薬理	単回投与試験（CL-001試験）	477-CL-001													
			反復投与試験（CL-002試験）	477-CL-002													
			^{14}C標識を用いた薬物動態試験（901試験）	501-PK-901													
			日本人での単回投与試験（015試験）	E5501-J081-015													
			日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（006試験）	E5501-A001-006													
			日本人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（018試験）	E5501-A001-018													
			薬物相互作用試験(ベラパミル及びシクロスポリン）（008試験）	E5501-G000-008													
			薬物相互作用試験（フルコナゾール、イトラコナゾール及びリファンピシン）（019試験）	E5501-A001-019													
		薬力学	Thorough QT試験（001試験）	E5501-A001-001													
	CLD	第2相	慢性肝疾患患者でのProof of concept試験（202試験）	E5501-G000-202													
			日本人慢性肝疾患患者での第2相試験（204試験）	E5501-J081-204													
		第3相	慢性肝疾患患者での国際共同第3相試験（310試験）	E5501-G000-310													
			慢性肝疾患患者での国際共同第3相試験（311試験）	E5501-G000-311													
	HCV	第2相	慢性C型肝炎患者での第2相試験（203試験）	E5501-G000-203													
	ITP	第2相	特発性血小板減少性紫斑病患者での第2相試験（CL-003試験）	501-CL-003													
			特発性血小板減少性紫斑病患者での第2相長期投与試験（CL-004試験）	501-CL-004													
		第3相	特発性血小板減少性紫斑病患者での国際共同第3相試験（302試験）	E5501-G000-302													
			特発性血小板減少性紫斑病患者での国際共同第3相試験（305試験）	E5501-G000-305													

CLD：慢性肝疾患、HCV：C 型肝炎、ITP：特発性血小板減少性紫斑病

1.5.3.1　臨床開発の経緯

本薬の臨床開発プログラムとして、海外では 20[redacted] 年から AkaRx 社が第 1 相試験を開始した。その後 2009 年にエーザイ株式会社が血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした第 2 相試験を米国で実施し、2013 年から国際共同第 3 相試験を開始した。国内ではエーザイ株式会社が 20[redacted] 年から第 1 相試験を開始し、本剤の開発計画について 20[redacted] 年 [redacted]月に[redacted]相談［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（受付番号：[redacted]）］を実施した。その結果を踏まえ、2014 年 [redacted]月から待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした国内第 2 相試験を実施し、並行して国際共同第 3 相試験である 311 試験に日本も参加した。その後 20[redacted] 年に米国 Dova 社が本薬のライセンスを取得し、更に 2019 年に Dova 社は Swedish Orphan Biovitrum AB (publ.)（Sobi）社の完全子会社となった。

アバトロンボパグの臨床開発プログラムには、患者及び健康被験者を対象とする 24 の企業主導の試験が含まれ、1350 名を超える被験者がランダム割付けされ 1100 名にアバトロンボパグが投与された。この中には、単回及び反復投与の第 1 相用量漸増試験のほか、慢性肝疾患、C 型肝炎及び特発性血小板減少性紫斑病を含む種々の患者集団及び適応症を対象に、複数のアバトロンボパグ製剤、用法・用量を用いた第 2 相及び第 3 相試験が含まれる。

待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの有効性データは、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に実施された同一デザインの 2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）の主要有効性データ、及び 2 つの第 2 相試験（202 試験及び 204 試験）の補助的有効性データを含む、4 つの試験のデータに基づき評価した。これらの 4 試験はいずれもランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。2 つの主要な第 3 相試験ではそれぞれ、主要評価項目及び副次評価項目でプラセボに対するアバトロンボパグの優越性が再現性をもって検証され、臨床的に意味のある、統計学的に有意な結果が検証された。第 2 相試験では、慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの製剤、用法・用量、薬物動態／薬力学、有効性及び忍容性の根拠となる臨床エビデンスが示された。

1.5.3.1.1　他の適応症での開発状況

慢性特発性血小板減少性紫斑病の血小板減少症に対しても開発が進められており、米国及び欧州では承認されている。また、インターフェロン併用中の C 型肝炎患者及び化学療法による血小板減少症に対する臨床試験が進行中である。

1.5.4　開発計画に対する規制当局による助言と合意事項

待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症の治療に対する TPO 受容体作動薬の臨床開発計画に関するガイダンスは確立されていない。そのため、[redacted]、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、及び日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）より助言を得た。日本では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談を実施し、[redacted]について PMDA と合意した。また、20[redacted] 年

[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談のフォローアップ相談で、[redacted]について合意した。

1.5.5　臨床的位置づけ

慢性肝疾患患者の血小板減少症の標準治療は血小板輸血である。血小板輸血は一時的には有効であるが、患者の健康及び経済状態に影響を及ぼす重大なリスクが伴う。このリスクには、ときに致死的となる発熱・アレルギーなどの輸血反応や病原菌の感染があり（Kaufman, 2015）、特に、血小板製剤は血液製剤の中で最も敗血症のリスクが高く、これは、血小板製剤は室温保存する必要があるため細菌が増殖しやすいことに起因すると考えられている（Stramer, 2007、Canellini, 2010）。これらよる副反応や感染症の潜在的なリスクに加えて、抗血小板抗体の産生やその他の非免疫性反応により血小板輸血不応状態に陥る可能性もある。また、慢性肝疾患患者では輸血を繰り返すことによって、血小板増加の程度が減少したり持続時間が短くなることが報告されている（Slichter, 2007）。慢性肝疾患患者では診断や治療のために待機的な侵襲的処置を必要とすることから、このような血小板輸血不応は、慢性肝疾患患者や治療に必要な処置を繰り返し受ける患者、また肝移植を予定する患者にとって重要な課題である。さらに、慢性肝疾患患者は凝固障害を有し、食道・胃静脈瘤を併発していることが多いことから、自然出血のリスクが高いことを認識して血小板減少症の治療を行うことが重要である。

血小板輸血を繰り返し血小板輸血不応状態となった慢性肝疾患患者では、入院期間の延長、出血リスクの増加、生存率の低下、及び医療コストの増加を伴い、重要な処置の延期又は中止が必要になることもある。また、他の血液製剤と同様に血小板は限りのある医療製品であり、保存期限が極めて短く、供給量も限られている。欧州では年間 220 万単位を超える血小板が輸血され（Ares, 2017）、米国では年間約 900 万単位が輸血されて約 40%は外科的な手術で使用されており（Schiffer, 2001、Kuter, 2006）、多くの慢性肝疾患患者が血小板輸血を受けていると考えられる（Poordad, 2012）。

TPO 受容体作動薬は、血小板減少症に対して血小板輸血に代わる治療法として推奨されている。

アバトロンボパグの臨床開発プログラムでは、出血リスクのある待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者で、予測可能な血小板数の増加をもたらし、血小板輸血の必要性を減らす効果が再現性をもって示された。第 3 相、ランダム化、プラセボ対照試験では、アバトロンボパグの安全性プロファイルはプラセボとほぼ同様であることが示され、有害事象の頻度増加や重症化はみられず、予期せぬ新規の安全性シグナルも認められなかった。アバトロンボパグ投与を受けた被験者では、肝毒性を示唆する安全性データは認められず、血栓・塞栓イベントや出血イベントの発現増加や、投与中止後の血小板減少症の再発も認められなかった。また、アバトロンボパグが体内の巨核球を刺激して血小板を産生させる経口剤であることから、輸血反応や感染症のリスクはなく、抗血小板抗体の生成や血小板不応状態の発現も回避できるようになる。上述のとおり、慢性肝疾患患者は静脈瘤や関連する凝固障害などの併存疾患による自然出血のリスクが高いため、緊急に血小板輸血が必要になった場合に備えて、血小

板輸血を行う選択肢を温存できることが期待される。アバトロンボパグの安全性と有効性のデータは、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、本薬は対象患者の安全性リスクを低減して臨床管理の向上に寄与し、重要なアンメットメディカルニーズに応えることが期待できる薬剤である。

1.5.6　予定する効能又は効果、用法及び用量

予定する効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

予定する効能又は効果

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

予定する用法及び用量

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。

投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40 mg

投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60 mg

1.5.7　参考文献

Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. J Hepatol. 2008;48(6):1000-7.

Ares. European Commission, Directorate B4.　Summary of the 2016 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components (Data collected from 01/01/2015 to 31/12/2015). Ares. 2017 6027569.

Canellini G, Waldvogel S, Anderregg K, Tissot JD. Bacterial Contamination of Platelet Concentrates: Perspectives for the Future. LadMedicine. 2010;41(5);301-5.

Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015:162(3);205-13.

Kuter DJ. Thrombopoietin: biology and potential clinical applications. In: McCrae KR, editor. Thrombocytopenia. New York: Taylor & Francis Group. 2006;17-53.

Poordad F, Theodore D, Sullivan J, Grotzinger K.　Evaluating medical resource utilization and costs associated with thrombocytopenia in chronic liver disease patients. J Med Econ. 2012;15(1):112-24.

Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. Hematology. Am Soc Hematol Educ Program. 2007:172-8.

Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001;19:1519-38.

Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:702-7.

Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. J Gastroenterol. 2021;56:593-619

厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針 平成 31 年 3 月. 2019. https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf

高見昭良、松下正、緒方正男、藤井伸治、久冨木庸子、藤原慎一郎、ほか. 科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン : 2019 年改訂版. 日本輸血細胞治療学会誌. 2019;65(3): 544-61

ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　海外における製造販売承認状況 3
1.6.2　米国の添付文書 5
1.6.3　EU の添付文書 27
1.6.4　Company Core Data Sheet（CCDS） 66

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　海外における製造販売承認状況

アバトロンボパグは米国、EU、英国、中国及びサウジアラビアを含む多くの国で承認されている。(2021 年 9 月現在)。米国及び EU での製造販売承認状況を表 1.6.1.-1 に示す。

表 1.6.1.-1　米国及び EU での製造販売承認の状況

国	販売名	剤型	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
US	Doptelet	20 mg を含有する円形、両凸形、黄色、フィルムコーティング錠	2018 年 5 月 21 日	［効能・効果］ 待機的処置を予定している成人の慢性肝疾患患者における血小板減少症 ［用法・用量］ 食後投与する。 • 慢性肝疾患：待機的処置前の血小板数に基づいて、待機的処置の 10～13 日前から 5 日間経口投与する。血小板数が 40×10^9/L 未満の場合は 60 mg（3 錠）を 1 日 1 回、血小板数が $40～50\times10^9$/L 未満の場合は 40 mg（2 錠）を 1 日 1 回投与する。
			2019 年 6 月 26 日	［効能・効果］ 既存治療で効果不十分な成人の慢性免疫性血小板減少症患者における血小板減少症 ［用法・用量］ • 慢性免疫性血小板減少症： 1 日 1 回 20 mg（1 錠）から開始する。血小板数を 50×10^9/L 以上に維持するように、投与量又は投与回数を調節する。1 日 40 mg を超えないこと。

<table>
<tr><th>国</th><th>販売名</th><th>剤型</th><th>承認年月日</th><th>効能・効果及び用法・用量</th></tr>
<tr><td>EU</td><td>Doptelet</td><td>アバトロンボパグ 20 mg 相当のアバトロンボパグマレイン酸塩を含有するフィルムコーティング錠</td><td>2019 年 6 月 20 日</td><td>［効能・効果］
侵襲的処置を予定している成人の慢性肝疾患患者における重度の血小板減少症

［用法・用量］
血液疾患の治療に熟練した医師が治療を開始し、そのような医師の管理下で治療すること。1 日 1 回よりも少ない頻度で服用する場合も含め、毎回同時刻（例えば朝や夕方）に食後に服用すること。
投与開始前及び処置日に血小板数を測定し、血小板数が十分増加していることを確認すること。

1 日推奨用量は患者の血小板数に基づく（表 1）。予定している処置の 10～13 日前に投与を開始し、最終投与から 5～8 日後に処置を実施すること。

表 1　アバトロンボパグとしての 1 日推奨用量
<table>
<tr><th>血小板数</th><th>1 日 1 回投与</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>40×10^9/L 未満</td><td>60 mg（20mg 錠 3 錠）</td><td>5 日間</td></tr>
<tr><td>40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満</td><td>40 mg（20mg 錠 2 錠）</td><td>5 日間</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>2021 年 1 月 18 日</td><td>［効能・効果］
他の治療（コルチコステロイド、免疫グロブリンなど）に不応性の成人の原発性慢性免疫性血小板減少症

［用法・用量］
血液疾患の治療に熟練した医師が治療を開始し、そのような医師の管理下で治療すること。1 日 1 回よりも少ない頻度で服用する場合も含め、毎回同時刻（例えば朝や夕方）に食後に服用すること。

出血リスクを低減するため、血小板数を 50×10^9/L 以上に維持するのに必要な最小量を使用する。血小板数を正常化する目的で使用しないこと。臨床試験では、血小板数は概ね投与開始後 1 週間以内に増加し、投与終了後 1～2 週間以内に減少した。

初回：推奨開始用量は 1 日 1 回 20 mg（1 錠）の食後投与である。
用量調節：血小板数の反応に基づいて用量調節する（1.6.3 を参照）。1 日 40 mg（2 錠）を超えないこと。</td></tr>
</table>

1.6.2　米国の添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

DOPTELET® (avatrombopag) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------

DOPTELET is a thrombopoietin receptor agonist indicated for the treatment of:

- Thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure. (1.1)
- Thrombocytopenia in adult patients with chronic immune thrombocytopenia who have had an insufficient response to a previous treatment. (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Administer DOPTELET with food. (2.1, 2.2)
- Chronic Liver Disease: Dose DOPTELET based upon platelet count prior to procedure, orally for 5 days beginning 10 to 13 days before procedure. For platelet count less than 40×10^9/L, the dose is 60 mg (3 tablets) once daily; for platelet count 40 to less than 50×10^9/L the dose is 40 mg (2 tablets) once daily. (2.1)
- Chronic Immune Thrombocytopenia: Initiate DOPTELET at 20 mg (1 tablet) once daily. Adjust the dose or frequency of dosing to maintain platelet count greater than or equal to 50×10^9/L. Do not exceed 40 mg per day. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablet: 20 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

Thrombotic/Thromboembolic Complications: DOPTELET is a thrombopoietin (TPO) receptor agonist and TPO receptor agonists have been associated with thrombotic and thromboembolic complications in patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia. Monitor platelet counts. Monitor for signs and symptoms of thromboembolic events and institute treatment promptly. (5.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------

In patients with chronic liver disease, the most common adverse reactions (≥ 3%) were pyrexia, abdominal pain, nausea, headache, fatigue, and edema peripheral. (6.1)

In patients with chronic immune thrombocytopenia, the most common adverse reactions (≥ 10%) were headache, fatigue, contusion, epistaxis, upper respiratory tract infection, arthralgia, gingival bleeding, petechiae and nasopharyngitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sobi, Inc. at 1-866-773-5274 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

Moderate or Strong Dual CYP2C9 and CYP3A4 Inducers or Inhibitors: Dose adjustments are recommended for patients with chronic immune thrombocytopenia. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

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

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

Revised: 07/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease
- 1.2 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage for Patients with Chronic Liver Disease
- 2.2 Recommended Dosage for Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia
- 2.3 Recommended Dosage with Concomitant Moderate or Strong Dual Inducers or Inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Thrombotic/Thromboembolic Complications

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effect of Other Drugs on DOPTELET in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.5 Pharmacogenomics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Patients with Chronic Liver Disease
- 14.2 Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease (CLD)

DOPTELET is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure.

1.2 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)

DOPTELET is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic immune thrombocytopenia who have had an insufficient response to a previous treatment.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Patients with Chronic Liver Disease

Begin DOPTELET dosing 10 to 13 days prior to the scheduled procedure. The recommended daily dose of DOPTELET is based on the patient's platelet count prior to the scheduled procedure (see Table 1). Patients should undergo their procedure 5 to 8 days after the last dose of DOPTELET.

DOPTELET should be taken orally once daily for 5 consecutive days with food. In the case of a missed dose, patients should take the next dose of DOPTELET as soon as they remember. Patients should not take two doses at one time to make up for a missed dose, and should take the next dose at the usual time the next day; all 5 days of dosing should be completed.

Table 1: **Recommended Dose and Duration in Patients with Chronic Liver Disease Scheduled to Undergo a Procedure**

Platelet Count ($\times 10^9$/L)	Once Daily Dose	Duration
Less than 40	60 mg (3 tablets)	5 days
40 to less than 50	40 mg (2 tablets)	5 days

DOPTELET has been investigated only as a single 5-day once daily dosing regimen in clinical trials in patients with chronic liver disease *[see Clinical Studies (14.1)]*. DOPTELET should not be administered to patients with chronic liver disease in an attempt to normalize platelet counts.

***Monitoring*:** Obtain a platelet count prior to administration of DOPTELET therapy and on the day of a procedure to ensure an adequate increase in platelet count.

2.2 Recommended Dosage for Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Use the lowest dose of DOPTELET needed to achieve and maintain a platelet count greater than or equal to 50×10^9/L as necessary to reduce the risk for bleeding. Dose adjustments are based on platelet count response. Do not use DOPTELET to normalize platelet counts.

***Initial Dose Regimen*:** Begin DOPTELET at a starting dose of 20 mg (1 tablet) once daily with food.

***Monitoring*:** After initiating therapy with DOPTELET, assess platelet counts weekly until a stable platelet count greater than or equal to 50×10^9/L has been achieved, and then obtain platelet counts monthly thereafter. Obtain platelet counts weekly for at least 4 weeks following discontinuation of DOPTELET.

Dose adjustments (see Table 2 and Table 3) are based on the platelet count response. Do not exceed a daily dose of 40 mg (2 tablets).

Table 2: DOPTELET Dose Adjustments for Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Platelet Count ($\times 10^9$/L)	Dose Adjustment or Action
Less than 50 after at least 2 weeks of DOPTELET	• Increase *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
Between 200 and 400	• Decrease *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
Greater than 400	• Stop DOPTELET. • Increase platelet monitoring to twice weekly. • When platelet count is less than 150×10^9/L, decrease *One Dose Level* per Table 3 and reinitiate therapy.
Less than 50 after 4 weeks of DOPTELET 40 mg once daily	• Discontinue DOPTELET.
Greater than 400 after 2 weeks of DOPTELET 20 mg weekly	• Discontinue DOPTELET.

Table 3: DOPTELET Dose Levels for Titration in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Dose	Dose Level
40 mg Once Daily	6
40 mg Three Times a Week *AND* 20 mg on the Four Remaining Days of Each Week	5
20 mg Once Daily*	4
20 mg Three Times a Week	3
20 mg Twice a Week *OR* 40 mg Once Weekly	2
20 mg Once Weekly	1

*Initial dose regimen for all patients *except* those taking *Moderate or Strong Dual Inducers* or *Moderate or Strong Dual Inhibitors* of CYP2C9 and CYP3A4.

In the case of a missed dose, patients should take the missed dose of DOPTELET as soon as they remember. Patients should not take two doses at one time to make up for a missed dose, and should take the next dose per the current regimen.

Discontinuation: Discontinue DOPTELET if the platelet count does not increase to greater than or equal to 50×10^9/L after 4 weeks of dosing at the maximum dose of 40 mg once daily. Discontinue DOPTELET if the platelet count is greater than 400×10^9/L after 2 weeks of dosing at 20 mg once weekly.

2.3 Recommended Dosage with Concomitant Moderate or Strong Dual Inducers or Inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

The recommended starting doses of DOPTELET in patients with chronic immune thrombocytopenia receiving concomitant medications are summarized in Table 4.

Table 4: DOPTELET Recommended Starting Dose for Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Based on Concomitant Medications

Concomitant Medications	Recommended Starting Dose
Moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4	20 mg (1 tablet) three times a week
Moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4	40 mg (2 tablets) once daily

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 20 mg as round, biconvex, yellow, film-coated tablets debossed with “AVA” on one side and “20” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thrombotic/Thromboembolic Complications

DOPTELET is a thrombopoietin (TPO) receptor agonist and TPO receptor agonists have been associated with thrombotic and thromboembolic complications in patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia. In patients with chronic liver disease, thromboembolic events (portal vein thrombosis) occurred in 0.4% (1/274) of patients receiving DOPTELET. In patients with chronic immune thrombocytopenia, thromboembolic events (arterial or venous) occurred in 7% (9/128) of patients receiving DOPTELET.

Consider the potential increased thrombotic risk when administering DOPTELET to patients with known risk factors for thromboembolism, including genetic prothrombotic conditions (e.g., Factor V Leiden, Prothrombin 20210A, Antithrombin deficiency or Protein C or S deficiency).

DOPTELET should not be administered to patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia in an attempt to normalize platelet counts. Monitor platelet counts and follow the dosing guidelines to achieve target platelet counts *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Monitor patients receiving DOPTELET for signs and symptoms of thromboembolic events and institute treatment promptly.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Thrombotic/Thromboembolic Complications *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trial Experience

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

Patients with Chronic Liver Disease

The safety of DOPTELET was evaluated in two international, identically designed, randomized, double-blind, placebo-controlled trials, ADAPT-1 and ADAPT-2, in which 430 patients with chronic liver disease and thrombocytopenia received either DOPTELET (n=274) or placebo (n=156) daily for 5 days prior to a scheduled procedure, and had 1 post-dose safety assessment. Patients were divided into two groups based on their mean platelet count at baseline:

- Low Baseline Platelet Count Cohort (less than 40×10^9/L) who received DOPTELET 60 mg once daily for 5 days
- High Baseline Platelet Count Cohort (40 to less than 50×10^9/L) who received DOPTELET 40 mg once daily for 5 days

The majority of patients were males (65%) and median subject age was 58 years (ranging from 19-86 years of age). The racial and ethnic distribution was White (60%), Asian (33%), Black (3%) and Other (3%).

The most common adverse reactions (those occurring in ≥3% of patients) in the DOPTELET-treated groups (60 mg or 40 mg) across the pooled data from the two trials are summarized in Table 5.

Table 5: Adverse Reactions with a Frequency ≥3% in Patients with Chronic Liver Disease Treated with DOPTELET – Pooled Data ADAPT-1 and ADAPT-2

Adverse Reactions	Low Baseline Platelet Count Cohort (<40×10^9/L)		High Baseline Platelet Count Cohort (≥40 to <50×10^9/L)		Combined Baseline Platelet Count Cohorts (<50×10^9/L)	
	DOPTELET 60 mg (N=159) %	**Placebo** (N=91) %	**DOPTELET** 40 mg (N=115) %	**Placebo** (N=65) %	**Total DOPTELET** (N=274) %	**Total Placebo** (N=156) %
Pyrexia	11	9	8	9	10	9
Abdominal Pain	6	7	7	6	7	6
Nausea	6	8	7	6	7	7
Headache	4	8	7	5	6	6
Fatigue	4	4	3	2	4	3
Edema Peripheral	3	2	4	2	3	2

For the Low Baseline Platelet Count Cohort, the incidence of serious adverse reactions was 7% (11/159) in the 60 mg DOPTELET treatment group. For the High Baseline Platelet Count Cohort, the incidence of serious adverse reactions was 8% (9/115) in the 40 mg DOPTELET treatment group. The most common serious adverse reaction reported with DOPTELET was hyponatremia. Two DOPTELET-treated patients (0.7%) developed hyponatremia.

Adverse reactions resulting in discontinuation of DOPTELET were anemia, pyrexia, and myalgia; each was reported in a single (0.4%) patient in the DOPTELET (60 mg) treatment group.

Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

The safety of DOPTELET was evaluated in four clinical trials in patients with chronic immune thrombocytopenia: two Phase 3 trials (one randomized, double-blind, placebo-controlled trial, and one randomized, double-blind, active-controlled trial) and two Phase 2 trials (one randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial, and one open-label extension trial) in 161 patients with chronic immune thrombocytopenia in both the double-blind and open-label extension phases.

The pooled safety data from these four clinical trials includes 128 patients who received 2.5 to 40 mg of DOPTELET once daily for a median duration of exposure of 29.1 weeks and had 1 post-dose safety assessment. The majority of patients were female (63%) and median subject age was 50.5 years (ranging from 18-88 years of age). The racial and ethnic distribution was White (84%), Black (6%), Asian (6%) and Other (6%).

The most common adverse reactions (those occurring in ≥10% of patients) in the DOPTELET-treated patients across the pooled safety data from the four trials are summarized in Table 6.

Table 6: Adverse Reactions with a Frequency ≥10% in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with DOPTELET – Pooled Data from Clinical Trials

Adverse Reactions	DOPTELET (N=128) %	Placebo (N=22) %
Headache	31	14
Fatigue	28	9
Contusion	26	18
Epistaxis	19	18
Upper Respiratory Tract Infection	15	5
Arthralgia	13	0
Gingival Bleeding	13	0
Petechiae	11	9
Nasopharyngitis	10	0

The incidence of serious adverse reactions was 9% (12/128) in the DOPTELET treatment group. Serious adverse reactions reported in more than 1 individual DOPTELET-treated patient included headache, occurring in 1.6% (2/128).

Adverse reactions resulting in discontinuation of DOPTELET that were reported in more than 1 patient included headache, occurring in 1.6% (2/128).

6.2 Postmarketing Experience

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

Immune System Disorders: Hypersensitivity reactions including pruritus, rash, choking sensation, erythema, pharyngeal edema, pruritus generalized, rash macular, swelling face, and swollen tongue.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on DOPTELET in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Moderate or Strong Dual Inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4

Concomitant use with a moderate or strong dual inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4 increases avatrombopag AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of DOPTELET toxicities. Reduce the starting dosage of DOPTELET when used concomitantly with a moderate or strong dual inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4 (see Table 4) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

In patients starting moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 while receiving DOPTELET, monitor platelet counts and adjust DOPTELET dose as necessary (see Table 3) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Moderate or Strong Dual Inducers of CYP2C9 and CYP3A4

Concomitant use with a moderate or strong dual inducer of CYP2C9 and CYP3A4 decreases avatrombopag AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce DOPTELET efficacy. Increase the recommended starting dosage of DOPTELET when used concomitantly with a moderate or strong dual inducer of CYP2C9 and CYP3A4 (see Table 4) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

In patients starting moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4 while receiving DOPTELET, monitor platelet counts and adjust DOPTELET dose as necessary (see Table 3) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Patients with Chronic Liver Disease

No dosage adjustments are required for patients with chronic liver disease.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal reproduction studies, DOPTELET may cause fetal harm when administered to a pregnant woman (*see Data*). The available data on DOPTELET in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of avatrombopag resulted in adverse developmental outcomes when administered during organogenesis in rabbits and during organogenesis and the lactation period in rats. However, these findings were observed at exposures based on an AUC substantially higher than the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

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

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies, avatrombopag was administered during organogenesis at doses of 100, 300, and 1000 mg/kg/day in rats and doses of 100, 300, and 600 mg/kg/day in rabbits. Minimal decreases in fetal weights were observed in rats at the maternally toxic dose of 1000 mg/kg/day with exposures 190 times the

human exposure based on AUC. Spontaneous abortions were observed at all doses tested in rabbits and were associated with decreased body weights and food consumption at 300 and 600 mg/kg/day; exposures at the lowest dose of 100 mg/kg/day were 10 times the AUC in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. There were no embryo-fetal effects in rats administered avatrombopag at doses up to 100 mg/kg/day (53 times the human exposure based on AUC) or rabbits administered avatrombopag at doses up to 600 mg/kg (35 times the human exposure based on AUC).

In pre- and postnatal development studies in rats, avatrombopag was administered during both the organogenesis and lactation periods at doses ranging from 5 to 600 mg/kg/day. Doses of 100, 300, and 600 mg/kg/day caused maternal toxicity leading to total litter losses, decreased body weight in pups, and increased pup mortality, with the majority of the pup mortality occurring from postnatal days 14 to 21. At a dose of 50 mg/kg/day that did not produce clear maternal toxicity, avatrombopag caused increased pup mortality from postnatal days 4 to 21, and mortality continued through postnatal day 25. The 50 mg/kg/day dose also decreased body weight gain in the pups, resulting in a delay in sexual maturation. There were no effects on behavioral or reproductive functions in the offspring. The 50 mg/kg/day dose resulted in maternal exposures 43 times and pup exposures approximately 3 times the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of avatrombopag in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Avatrombopag was present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely the drug will be present in human milk. Due to the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from DOPTELET, breastfeeding is not recommended during treatment with DOPTELET and for at least 2 weeks after the last dose (*see Clinical Considerations*).

Clinical Considerations

Minimizing Exposure

A lactating woman receiving DOPTELET for brief periods, such as prior to an invasive procedure, should interrupt breastfeeding and pump and discard breastmilk during treatment and for two weeks after the last dose of DOPTELET in order to minimize exposure to a breastfed child. Advise lactating women receiving chronic DOPTELET therapy not to breastfeed during treatment with DOPTELET and for at least 2 weeks after the last dose.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

In a 10-week juvenile toxicology study in rats, avatrombopag was administered at doses ranging from 20 to 300 mg/kg/day. There was no test article-related mortality and there were no clinical signs at doses up to 300 mg/kg/day. In the stomach, dose-dependent degeneration, regenerative hyperplasia, and atrophy of the glandular epithelium occurred at 100 and 300 mg/kg/day; exposures at 100 mg/kg/day in male rats were 14 times the AUC in patients at the highest recommended dose of 60 mg once daily. An increased incidence of background focal mineralization was also observed in the kidneys of females at 300 mg/kg/day (female rat exposure was 50 times the human exposure based on AUC at the 60 mg daily dose).

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of DOPTELET did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

10 OVERDOSAGE

In the event of overdose, platelet count may increase excessively and result in thrombotic or thromboembolic complications. Closely monitor the patient and platelet count. Treat thrombotic complications in accordance with standard of care.

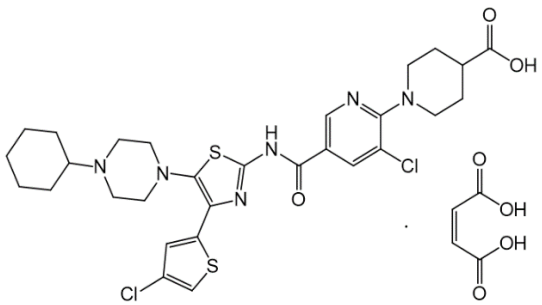
No antidote for DOPTELET overdose is known.

Hemodialysis is not expected to enhance the elimination of DOPTELET because DOPTELET is only approximately 6% renally excreted and is highly bound to plasma proteins.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in DOPTELET is avatrombopag maleate, a thrombopoietin receptor agonist. The chemical name of avatrombopag maleate is 4-piperidinecarboxylic acid, 1-[3-chloro-5-[[[4-(4-chloro-2-thienyl)-5-(4-cyclohexyl-1-piperazinyl)-2-thiazolyl]amino]carbonyl]-2-pyridinyl]-, (2Z)-2-butenedioate (1:1). It has the molecular formula $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$. The molecular weight is 765.73.

The structural formula is:



The aqueous solubility of avatrombopag maleate at various pH levels indicates that the drug substance is practically insoluble at pH 1 to 11.

DOPTELET is provided as an immediate-release tablet. Each DOPTELET tablet contains 20 mg avatrombopag (equivalent to 23.6 mg of avatrombopag maleate) and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate and microcrystalline cellulose. Coating film: polyvinyl alcohol, talc, polyethylene glycol, titanium dioxide and ferric oxide yellow.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Avatrombopag is an orally bioavailable, small molecule TPO receptor agonist that stimulates proliferation and differentiation of megakaryocytes from bone marrow progenitor cells, resulting in an increased production of platelets. Avatrombopag does not compete with TPO for binding to the TPO receptor and has an additive effect with TPO on platelet production.

12.2 Pharmacodynamics

Platelet Response

DOPTELET administered to adult patients resulted in dose- and exposure-dependent elevations in platelet counts. The onset of the platelet count increase was observed within 3 to 5 days of the start of treatment, with peak effect after 10 to 13 days. Post treatment, platelet counts decreased gradually, returning to near baseline values.

Cardiac Electrophysiology

At exposures similar to that achieved at the 40 mg and 60 mg dose, DOPTELET did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent. Mean QTc prolongation effects >20 ms are not anticipated with the highest recommended therapeutic dosing regimen based on analysis of data from the pooled clinical trials in patients with chronic liver disease.

12.3 Pharmacokinetics

Avatrombopag demonstrated dose-proportional pharmacokinetics after single doses from 10 mg (0.5 times the lowest approved dosage) to 80 mg (1.3 times the highest recommended dosage). Healthy subjects administered 40 mg of avatrombopag had a geometric mean (%CV) maximal concentration (C_{max}) of 166 (84%) ng/mL and area under the time-concentration curve extrapolated to infinity ($AUC_{0\text{-}inf}$) of 4198 (83%) ng.hr/mL. The pharmacokinetics of avatrombopag were similar in both healthy subjects and the chronic liver disease population.

Absorption

The median time to maximal concentration (T_{max}) occurred at 5 to 6 hours post-dose.

Effect of Food

Avatrombopag $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} were not affected when DOPTELET was co-administered with a low fat meal (500 calories, 3 g fat, 15 g protein, and 108 g carbohydrates) or a high fat meal (918 calories, 59 g fat, 39 g protein, and 59 g carbohydrates). The variability of avatrombopag exposure was reduced by 40% to 60% with food. The T_{max} of avatrombopag was delayed by 0 to 2 hours when DOPTELET was administered with a low-fat or high-fat meal (median T_{max} range 5 to 8 hours) compared to the fasted state.

Distribution

Avatrombopag has an estimated mean volume of distribution (%CV) of 180 L (25%). Avatrombopag is greater than 96% bound to human plasma proteins.

Elimination

The mean plasma elimination half-life (%CV) of avatrombopag is approximately 19 hours (19%). The mean (%CV) of the clearance of avatrombopag is estimated to be 6.9 L/hr (29%).

Metabolism

Avatrombopag is primarily metabolized by cytochrome P450 CYP2C9 and CYP3A4.

Excretion

Fecal excretion accounted for 88% of the administered dose, with 34% of the dose excreted as unchanged avatrombopag. Only 6% of the administered dose was found in urine.

Specific Populations

Age (18-86 years), body weight (39-175 kg), sex, race [Whites, African-Americans, and East Asians (i.e., Japanese, Chinese and Koreans)], and any hepatic impairment (Child-Turcotte-Pugh (CTP) grade A, B, and C, or Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score 4-23) and mild to moderate renal impairment (CLcr ≥30 mL/min) did not have clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of avatrombopag.

The effect of age (<18 years) and severe renal impairment (CLcr <30 mL/min, Cockcroft-Gault) including patients requiring hemodialysis on avatrombopag pharmacokinetics is unknown.

Drug Interactions

Clinical Studies

Table 7 summarizes the effect of other drugs on the pharmacokinetics of avatrombopag.

Table 7: Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetics of Avatrombopag in the Presence of Co-Administered Drug

Co-administered Drug*	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Avatrombopag PK with/without Co-administered Drug [No Effect=1.00]	
	$AUC_{0\text{-inf}}$	C_{max}
Strong CYP3A Inhibitor		
Itraconazole	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
Moderate CYP3A and CYP2C9 Inhibitor		
Fluconazole	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
Moderate CYP2C9 and Strong CYP3A Inducer		
Rifampin	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
P-gp Inhibitor		
Cyclosporine	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
P-gp and Moderate CYP3A Inhibitor		
Verapamil	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

*at steady state, except for cyclosporine which was administered as a single dose.

In Vitro Studies Where Drug Interaction Potential Was Not Further Evaluated Clinically

CYP enzymes: Avatrombopag does not *inhibit* CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 or CYP3A, does not *induce* CYP1A, CYP2B6, CYP2C or CYP3A, and *weakly induces* CYP2C8 and CYP2C9.

Transporter systems: Avatrombopag inhibits organic anion transporter (OAT) 3 and breast cancer resistance protein (BCRP), but not organic anion transporter polypeptide (OATP) 1B1 or 1B3, organic cation transporter (OCT) 2 or OAT1.

Avatrombopag is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 or OAT3.

12.5 Pharmacogenomics

The CYP2C9*2 and CYP2C9*3 loss-of-function polymorphisms result in reduced CYP2C9 enzymatic activity. In a pooled pharmacogenomic analysis of avatrombopag studies, subjects heterozygous for CYP2C9 loss-of-function polymorphisms (intermediate metabolizers [n=24]) had approximately 1.4-fold higher exposure and subjects homozygous for CYP2C9 loss-of-function polymorphisms (poor metabolizers [n=2]) had approximately 2-fold higher exposure compared to subjects wild-type for CYP2C9 (normal metabolizers [n=94]).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In two-year carcinogenicity studies, avatrombopag was administered orally at doses of 20, 60, and 160 mg/kg/day in mice and doses of 20, 50, and 160 mg/kg/day in rats. Avatrombopag induced a statistically significant increase in neuroendocrine cell (enterochromaffin-like cell, ECL cell) gastric tumors (carcinoids) in the stomach at 160 mg/kg in female rats. The 160 mg/kg/day dose resulted in exposures 117 times the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. The gastric carcinoids were considered likely due to prolonged hypergastrinemia observed in toxicity studies. Hypergastrinemia-related gastric carcinoids in rodents are generally considered to be of low risk or relevance to humans.

Avatrombopag was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay or clastogenic in an in vitro human lymphocyte chromosomal aberrations assay or in an in vivo rat bone marrow micronucleus assay.

Avatrombopag did not affect fertility or early embryonic development in male rats at exposures 22 times, or in female rats at exposures 114 times, the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Patients with Chronic Liver Disease

The efficacy of DOPTELET for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure was established in 2 identically-designed multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials (ADAPT-1 [NCT01972529] and ADAPT-2 [NCT01976104]). In each trial, patients were assigned to the Low Baseline Platelet Count Cohort ($<40\times10^9$/L) or the High Baseline Platelet Count Cohort (≥40 to $<50\times10^9$/L) based on their platelet count at baseline. Patients were then randomized in a 2:1 ratio to either DOPTELET or placebo. Patients were stratified according to hepatocellular cancer (HCC) status and risk of bleeding associated with the elective procedure (low, moderate, or high). Patients undergoing neurosurgical interventions, thoracotomy, laparotomy or organ resection were not eligible for enrollment.

Patients in the Low Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg DOPTELET or matching placebo once daily for 5 days, and patients in the High Baseline Platelet Count Cohort received 40 mg DOPTELET or matching placebo once daily for 5 days. Eligible patients were scheduled to undergo their procedure (low, moderate, or high bleeding risk) 5 to 8 days after their last dose of treatment. Patient populations were similar between the pooled Low and High Baseline Platelet Count Cohorts and consisted of 66% male and 35% female; median age 58 years and 61% White, 34% Asian, and 3% Black.

In ADAPT-1, a total of 231 patients were randomized, 149 patients were treated with DOPTELET and 82 patients were treated with placebo. In the Low Baseline Platelet Count Cohort, the mean baseline platelet count for the DOPTELET-treated group was 31.1×10^9/L and for the placebo-treated patients was 30.7×10^9/L. In the High Baseline Platelet Count Cohort, the mean baseline platelet count for the DOPTELET-treated patients was 44.3×10^9/L and for placebo-treated patients was 44.9×10^9/L.

In ADAPT-2, a total of 204 patients were randomized, 128 patients were treated with DOPTELET and 76 patients were treated with placebo. In the Low Baseline Platelet Count Cohort, the mean baseline platelet count for the DOPTELET-treated group was 32.7×10^9/L and for the placebo-treated patients was 32.5×10^9/L. In the High Baseline Platelet Count Cohort, the mean baseline platelet count for the DOPTELET-treated patients was 44.3×10^9/L and for the placebo-treated patients was 44.5×10^9/L.

Across both baseline platelet count cohorts and the avatrombopag and placebo treatment groups, patients underwent a broad spectrum of types of scheduled procedures that ranged from low to high bleeding risk. Overall, the majority of patients (60.8% [248/430] subjects) in all treatment groups underwent low bleeding risk procedures, 17.2% (70/430) of patients underwent procedures associated with moderate bleeding risk, and 22.1% (90/430) of subjects underwent procedures associated with high bleeding risk. The proportions of patients undergoing low, moderate, and high-risk procedures were similar between the avatrombopag and placebo treatment groups.

The major efficacy outcome was the proportion of patients who did not require a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following an elective procedure. Additional secondary efficacy outcomes were the proportion of patients who achieved platelet counts of $>50\times10^9$/L on the day of procedure, and the change in platelet count from baseline to procedure day.

Responders were defined as patients who did not require a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following a scheduled procedure. The following were considered rescue therapies to manage the risk of bleeding associated with a procedure: whole blood transfusion, packed red blood cell (RBC) transfusion, platelet transfusion, fresh frozen plasma (FFP) or cryoprecipitate administration, Vitamin K, desmopressin, recombinant activated factor VII, aminocaproic acid, tranexamic acid, or surgical or interventional radiology procedures performed to achieve hemostasis and control blood loss. In both baseline platelet count cohorts, patients in the DOPTELET treatment groups had a greater proportion of responders than the corresponding placebo treatment groups that was both clinically meaningful and statistically significant as detailed in Table 8.

Table 8: Proportion of Patients Not Requiring a Platelet Transfusion or Any Rescue Procedure for Bleeding by Baseline Platelet Count Cohort and Treatment Group – ADAPT-1 and ADAPT-2

Low Baseline Platelet Count Cohort (<40×10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	DOPTELET 60 mg (n=90)	**Placebo (n=48)**	**DOPTELET 60 mg (n=70)**	**Placebo (n=43)**
Responders *95% CI* [a]	**66%** *(56, 75)*	**23%** *(11, 35)*	**69%** *(58, 79)*	**35%** *(21, 49)*
Difference of Proportion vs. Placebo[b] *95% CI* [c]	**43%** *(27, 58)*		**34%** *(16, 52)*	
p-value[d]	**<0.0001**		**0.0006**	
High Baseline Platelet Count Cohort (≥40 to <50×10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	DOPTELET 40 mg (n=59)	**Placebo (n= 34)**	**DOPTELET 40 mg (n=58)**	**Placebo (n=33)**
Responders *95% CI* [a]	**88%** *(80, 96)*	**38%** *(22, 55)*	**88%** *(80, 96)*	**33%** *(17, 49)*
Difference of Proportion vs. Placebo[b] *95% CI* [c]	**50%** *(32, 68)*		**55%** *(37, 73)*	
p-value[d]	**<0.0001**		**<0.0001**	

a. Two-sided 95% confidence interval based on normal approximation.
b. Difference of Proportion vs. placebo = Proportion of Responders for DOPTELET – Proportion of Responders for placebo.
c. 95% confidence interval calculated based on normal approximation.
d. By Cochran-Mantel-Haenszel Testing stratified by bleeding risk for the procedure.

In addition, both trials demonstrated a higher proportion of patients who achieved the target platelet count of ≥50×10^9/L on the day of procedure, a secondary efficacy endpoint, in both DOPTELET-treated groups versus the placebo-treated groups for both cohorts (Low Baseline Platelet Count Cohort – ADAPT-1: 69% vs 4%, respectively; p<0.0001, ADAPT-2: 67% vs 7%, respectively; p <0.0001; High Baseline Platelet Count Cohort – ADAPT-1: 88% vs 21%, respectively; p <0.0001: ADAPT-2: 93% vs 39%, respectively; p <0.0001). Further, both trials demonstrated a greater mean change in platelet counts from baseline to the day of the procedure, a secondary efficacy endpoint, in both DOPTELET-treated groups versus the placebo-treated groups for both cohorts (Low Baseline Platelet Count Cohort – ADAPT-1: 32×10^9/L vs 0.8×10^9/L, respectively; p<0.0001; ADAPT-2: 31.3×10^9/L vs 3.0×10^9/L, respectively; p <0.0001; High Baseline Platelet Count Cohort – ADAPT-1: 37.1×10^9/L vs 1.0×10^9/L, respectively; p <0.0001; ADAPT-2: 44.9×10^9/L vs 5.9×10^9/L, respectively; p <0.0001).

A measured increase in platelet counts was observed in both DOPTELET treatment groups over time beginning on Day 4 post-dose, that peaked on Day 10-13, decreased 7 days post-procedure, and then returned to near baseline values by Day 35.

14.2 Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Randomized Phase 3 Clinical Trial

The efficacy of DOPTELET in adult patients with chronic immune thrombocytopenia was evaluated in a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (NCT01438840). Patients had previously received one or more prior chronic immune thrombocytopenia therapies and had an average of screening and baseline platelet counts $<30\times10^9$/L. Patients were centrally stratified by splenectomy status, baseline platelet count ($\leq15\times10^9$/L or $>15\times10^9$/L to $<30\times10^9$/L), and use of concomitant chronic immune thrombocytopenia medication, and then randomized (2:1) to receive either DOPTELET or placebo for 6 months. Patients received a starting dose of 20 mg once daily, with doses subsequently titrated based on platelet response.

Forty-nine patients were randomized, 32 to DOPTELET and 17 to placebo, with similar mean [SD] baseline platelet counts in the 2 treatment groups (14.1 [8.6]$\times10^9$/L and 12.7 [7.8]$\times10^9$/L, respectively). The median age was 44 years, 63% were female, and 94% were Caucasian, 4% Asian and 2% Black. The median duration of exposure was 26 weeks for DOPTELET-treated patients and 6 weeks for placebo-treated patients. The major efficacy outcome in this trial was the cumulative number of weeks in which the platelet count was $\geq50\times10^9$/L during the 6-month treatment period in the absence of rescue therapy. DOPTELET-treated patients had a longer duration of platelet counts $\geq50\times10^9$/L in the absence of rescue therapy than those who received placebo (median 12.4 [0, 25] vs 0 [0, 2] weeks, respectively, $p<0.0001$) (see Table 9).

Table 9: Cumulative Number of Weeks of Platelet Response – Phase 3 Trial in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Primary Efficacy Analysis	DOPTELET (n=32)	Placebo (n=17)
Cumulative Number of Weeks with a Platelet Response*		
Mean (SD)	12.0 (8.75)	0.1 (0.49)
Median	12.4	0.0
Min, Max	0, 25	0, 2
p-value of Wilcoxon rank sum test	<0.0001	

Max=maximum, Min=minimum, SD=Standard deviation.

*Cumulative number of weeks of platelet response is defined as the total numbers of weeks in which the platelet count was $\geq50\times10^9$/L during 6 months of treatment in the absence of rescue therapy.

In addition, a larger proportion of patients in the DOPTELET treatment group had platelet counts $\geq50\times10^9$/L at Day 8 compared to placebo (21/32; 66% vs 0/17; 0.0%, respectively; $p<0.0001$).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

DOPTELET 20 mg tablets are supplied as round, biconvex, yellow, film-coated tablets, and debossed with "AVA" on one side and "20" on the other side.

How Supplied	Carton NDC	Blister Card NDC
Carton of one blister card with 10 tablets	NDC 71369-020-10	NDC 71369-020-11
Carton of one blister card with 15 tablets	NDC 71369-020-15	NDC 71369-020-16
Carton of two blister cards, each with 15 tablets (30 tablets total)	NDC 71369-020-30	NDC 71369-020-16

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F). Store tablets in the original package.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Prior to treatment, patients should fully understand and be informed of the following risks and considerations for DOPTELET:

Risks

Thrombotic/Thromboembolic Complications

DOPTELET is a thrombopoietin (TPO) receptor agonist and TPO receptor agonists have been associated with thrombotic and thromboembolic complications in patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia. Portal vein thrombosis has been reported in patients with chronic liver disease treated with TPO receptor agonists. Various thromboembolic complications (arterial and venous) have been reported in patients treated with DOPTELET *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Drug Interactions

DOPTELET may be affected by other drugs and may require a dose adjustment when co-administered with other drugs; therefore, advise patients to report their use of any other prescription or nonprescription medications or dietary supplements *[see Dosage and Administration (2.3), Drug Interactions (7)]*.

Pregnancy

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with DOPTELET and for at least 2 weeks after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

DOPTELET is a registered trademark of AkaRx, Inc.
Manufactured for AkaRx, Inc., Durham, North Carolina 27707
©2021

For more information, go to www.DOPTELET.com or call 1-855-454-3887.

PI0002 R6

PATIENT INFORMATION

DOPTELET® (dop-TEL-et)

(avatrombopag)

tablets

What is DOPTELET?

DOPTELET is a prescription medicine used to treat low blood platelet counts in adults with:

- long-lasting (chronic) liver disease (CLD) who are scheduled to have a medical or dental procedure.
- chronic immune thrombocytopenia (ITP) when other treatments have not worked well enough.

DOPTELET is not used to make platelet counts normal in adults with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia.

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

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

- have ever had a blood clot.
- are pregnant or plan to become pregnant. DOPTELET may harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with DOPTELET.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if DOPTELET passes into your breast milk. Do not breastfeed during your treatment with DOPTELET and for at least 2 weeks after the last dose. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. DOPTELET may affect the way other medicines work, and other medicines may affect the way DOPTELET works.

How should I take DOPTELET?

- Take DOPTELET exactly as your health provider tells you to take it.
- Your healthcare provider will tell you how much DOPTELET to take and when to start taking it.
- Your healthcare provider may change your dose of DOPTELET depending on your blood platelet counts.
- Take DOPTELET with food.
- If you take DOPTELET to treat your low blood platelet counts due to chronic liver disease before a medical or dental procedure, your healthcare provider will check your platelet count before treatment and on the day of your scheduled procedure.
- If you take DOPTELET to treat your low blood platelet counts due to chronic immune thrombocytopenia, your healthcare provider will check your platelet count before, during and for at least 4 weeks after stopping your treatment with DOPTELET.
- If you are taking DOPTELET prior to a scheduled medical procedure and you miss a dose, contact your healthcare provider for further dosing instructions.
- If you are taking DOPTELET for chronic immune thrombocytopenia and you miss a dose of DOPTELET, take it as soon as you remember. Do not take 2 doses at one time to make up for a missed dose. Take your next dose at your usual scheduled time.
- If you take too much DOPTELET, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of DOPTELET?

DOPTELET may cause serious side effects, including:

Blood clots. People with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia and people with certain blood clotting conditions may have an increased risk of developing blood clots. Tell your healthcare provider right away if you have signs and symptoms of a blood clot, including:

- swelling, pain, or tenderness in your legs
- shortness of breath
- chest pain
- fast heartbeat
- stomach (abdominal) pain or tenderness

The most common side effects of DOPTELET when used to treat low blood platelet counts in adults with chronic liver disease (CLD) who are scheduled to have a medical or dental procedure are:

- fever
- stomach (abdominal) pain
- nausea
- headache
- tiredness
- swelling of hands or feet

The most common side effects of DOPTELET when used to treat low blood platelet counts in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) are:

- headache
- tiredness
- bruising
- nosebleed
- upper respiratory tract infection
- joint pain
- bleeding gums
- purple or red spots on your skin
- runny nose

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

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

How should I store DOPTELET?

- Store DOPTELET at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store DOPTELET tablets in the original package.

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

General information about the safe and effective use of DOPTELET.

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

What are the ingredients in DOPTELET?

Active ingredient: avatrombopag

Inactive ingredients: lactose monohydrate, colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate and microcrystalline cellulose. Tablet coating film: polyvinyl alcohol, talc, polyethylene glycol, titanium dioxide and ferric oxide yellow.

DOPTELET is a registered trademark of AkaRx, Inc.
Manufactured for AkaRx, Inc., Durham, North Carolina 27707

For more information, go to www.DOPTELET.com or call 1-855-454-3887.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 07/2021 PI0001 R6

1.6.3　EU の添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Doptelet 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains avatrombopag maleate equivalent to 20 mg of avatrombopag.

Excipient with known effect
Each film-coated tablet contains 120.8 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pale yellow, round biconvex film-coated 7.6 mm tablet debossed with “AVA” on one side and “20” on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Doptelet is indicated for the treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo an invasive procedure.

Doptelet is indicated for the treatment of primary chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Treatment should be initiated by and remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases. Doptelet should be taken at the same time of day (e.g. in the morning or evening) with food, including when taking the dose less frequently than once daily.

Chronic Liver Disease

Obtain a platelet count prior to the administration of Doptelet therapy and on the day of a procedure to ensure an adequate increase in platelet count, and no unexpectedly high increase in platelet count in the patient populations specified in sections 4.4 and 4.5.

The recommended daily dose of avatrombopag is based on the patient’s platelet count (see Table 1). Dosing should begin 10 to 13 days prior to the planned procedure. The patient should undergo their procedure 5 to 8 days after the last dose of avatrombopag.

Table 1: Daily dose recommendation for avatrombopag

Platelet count (x 10^9/L)	Once-daily dose	Duration of dosing
< 40	60 mg (Three 20 mg tablets)	5 days
≥ 40 to < 50	40 mg (Two 20 mg tablets)	5 days

Duration of treatment
Due to limited information, avatrombopag should not be taken for more than 5 days.

Missed doses
If a dose is missed, it should be taken as soon as it is remembered. Two doses should not be taken at one time to make up for a missed dose. The next dose should be taken at the usual time the next day.

Chronic immune thrombocytopenia

Use the lowest dose of Doptelet needed to achieve and maintain a platelet count ≥ 50 x 10^9/L as necessary to reduce the risk for bleeding. Do not use avatrombopag to normalise platelet counts. In clinical studies, platelet counts generally increased within 1 week after starting avatrombopag and decreased within 1 to 2 weeks after discontinuation.

Initial dose regimen
The recommended starting dose of Doptelet is 20 mg (1 tablet) once daily with food.

Monitoring and dose adjustment
After initiating therapy, assess platelet counts at least once weekly until a stable platelet count ≥ 50 x 10^9/L and ≤ 150 x 10^9/L has been achieved. Twice weekly platelet count monitoring should be conducted during the first weeks of therapy in patients receiving avatrombopag only once or twice weekly. Twice weekly monitoring should also be conducted after dose adjustments during the treatment.

Due to the potential risk of platelet counts above 400 x 10^9/L within the first weeks of treatment patients should be carefully monitored for any signs or symptoms of thrombocytosis. After a stable platelet count has been achieved, obtain platelet counts at least monthly. After discontinuation of avatrombopag, platelet counts should be obtained weekly for at least 4 weeks.

Dose adjustments (see Table 2 and Table 3) are based on the platelet count response. Do not exceed a daily dose of 40 mg (2 tablets).

Table 2: Avatrombopag dose adjustments for patients with primary chronic immune thrombocytopenia

Platelet count (x 10^9/L)	Dose adjustment or action
< 50 after at least 2 weeks of avatrombopag treatment	• Increase *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
> 150 and ≤ 250	• Decrease *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
> 250	• Stop avatrombopag. • Increase platelet monitoring to twice weekly. • When platelet count is less than 100 x 10^9/L, decrease *One Dose Level* per Table 3 and reinitiate therapy.
< 50 after 4 weeks of avatrombopag 40 mg once daily	• Discontinue avatrombopag.
> 250 after 2 weeks of avatrombopag 20 mg weekly	• Discontinue avatrombopag.

Table 3: Avatrombopag dose levels for titration in patients with primary chronic immune thrombocytopenia

Dose[≠]	Dose Level
40 mg once daily	6
40 mg three times a week *AND* 20 mg on the four remaining days of each week	5
20 mg once daily*	**4**
20 mg three times a week	3
20 mg twice a week *OR* 40 mg once weekly	2
20 mg once weekly	1

*****Initial dose regimen for all patients *except* those taking *moderate or strong dual inducers* or *moderate or strong dual inhibitors* of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone.

[≠] Patients taking avatrombopag less frequently than once daily should take the medication in a consistent manner from week to week.

Dose Level 3: Three non-consecutive days a week, e.g. Monday, Wednesday and Friday
Dose Level 2: Two non-consecutive days a week, e.g. Monday and Friday
Dose Level 1: The same day each week, e.g. Monday

In the case of a missed dose, patients should take the missed dose of avatrombopag as soon as they remember. Patients should not take two doses at one time to make up for a missed dose, and should take the next dose per the current regimen.

Avatrombopag can be administered in addition to other ITP medicinal products. Platelet counts should be monitored when combining avatrombopag with other medicinal products for the treatment of primary ITP in order to avoid platelet counts outside of the recommended range, and to determine whether the dose of either medication should be reduced.

Discontinuation
Discontinue avatrombopag if the platelet count does not increase to ≥ 50 x 10^9/L after 4 weeks of dosing at the maximum dose of 40 mg once daily. Discontinue Doptelet if the platelet count is greater than 250 x 10^9/L after 2 weeks of dosing at 20 mg once weekly.

Recommended dosage with concomitant moderate or strong dual inducers or inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone, in patients with chronic immune thrombocytopenia
The recommended starting doses of avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia receiving concomitant medications are summarised in Table 4.

Table 4: Avatrombopag recommended starting dose for patients with primary chronic immune thrombocytopenia based on concomitant medications

Concomitant medications	Recommended starting dose
Moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone (e.g., fluconazole)	20 mg (1 tablet) three times a week
Moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone (e.g., rifampicin, enzalutamide)	40 mg (2 tablets) once daily

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2).

Renal impairment
Avatrombopag is not renally excreted, therefore no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. Avatrombopag has not been studied in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dosage adjustment is necessary for patients with mild (Child-Pugh class A) to moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment.

Due to limited information available, the safety and efficacy of avatrombopag in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C, MELD score > 24) have not been established (see section 4.4). No dosage adjustment is expected for these patients. Avatrombopag therapy should only be initiated in patients with severe hepatic impairment if the expected benefit outweighs the expected risks (see sections 4.4 and 5.2).

Coexisting medical conditions
Due to limited or no information available, the safety and efficacy of avatrombopag in adult patients with chronic ITP and human immunodeficiency virus [HIV], hepatitis C virus [HCV] or subjects with known systemic lupus erythematosus, acute hepatitis, active chronic hepatitis, cirrhosis, lymphoproliferative disease, myeloproliferative disorders, leukemia, myelodysplasia (MDS), concurrent malignant disease, and significant cardiovascular disease (e.g. Grade III/IV congestive heart failure, atrial fibrillation, status post coronary artery bypass or stent placement) have not been established.

Paediatric population
The safety and efficacy of avatrombopag in children aged less than 18 years have not been established. No data are available.

CYP2C9 loss-of-function polymorphisms
Avatrombopag exposure may increase in patients with CYP2C9*2 and CYP2C9*3 loss-of-function polymorphisms. Healthy subjects (n=2) who were homozygous for these mutations (poor metabolizers) had approximately 2-fold higher exposure compared to subjects with wild-type CYP2C9.

Method of administration

Doptelet is for oral use, and the tablets should be taken with food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Thrombotic/thromboembolic events

Patients with chronic liver disease are known to be at increased risk for thromboembolic events. Portal vein thrombosis has been reported at an increased frequency in patients with chronic liver disease who had platelet counts > 200 x 10^9/L receiving a thrombopoietin receptor agonist (see section 4.8). In patients with chronic immune thrombocytopenia, thromboembolic events (arterial or venous) occurred in 7% (9/128) of patients receiving avatrombopag (see section 4.8).

Doptelet was not studied in patients with prior thromboembolic events. Consider the potential increased thrombotic risk when administering Doptelet to patients with known risk factors for thromboembolism, including but not limited to genetic prothrombotic conditions (Factor V Leiden, Prothrombin 20210A, Antithrombin deficiency or Protein C or S deficiency) advanced age, patients with prolonged periods of immobilisation, malignancies, contraceptives and hormone replacement therapy, surgery/trauma, obesity and smoking. Doptelet should not be administered to patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia in an attempt to normalise platelet counts.

QTc prolongation with concomitant medications

At exposures similar to that achieved at the 40 mg and 60 mg dose, Doptelet did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent. Mean QTc prolongation effects > 20 ms are not anticipated with the highest recommended therapeutic dosing regimen based on analysis of data from the pooled clinical trials in patients with chronic liver disease. However, caution must be exercised when Doptelet is co-administered with moderate or strong dual CYP3A4/5 and CYP2C9 inhibitors, or with moderate or strong CYP2C9 inhibitors, as these medications can increase avatrombopag exposures. Caution must also be exercised in patients with loss-of-function polymorphisms of CYP2C9, as these can increase avatrombopag exposure.

Reoccurrence of thrombocytopenia and bleeding after cessation of treatment in patients with chronic immune thrombocytopenia

Thrombocytopenia is likely to reoccur in ITP patients upon discontinuation of treatment with avatrombopag. Following discontinuation of avatrombopag, platelet counts return to baseline levels within 2 weeks in the majority of patients, which increases the bleeding risk and in some cases may lead to bleeding. There is an increased risk of bleeding if avatrombopag treatment is discontinued in the presence of anticoagulants or anti-platelet agents. Patients should be closely monitored for a decrease in platelet count and medically managed to avoid bleeding upon discontinuation of treatment with avatrombopag. It is recommended that, if treatment with avatrombopag is discontinued, ITP treatment be restarted according to current treatment guidelines. Additional medical management may include cessation of anticoagulant and/or antiplatelet therapy, reversal of anticoagulation, or platelet support.

Increased bone marrow reticulin

Increased bone marrow reticulin is believed to be a result of TPO receptor stimulation, leading to an increased number of megakaryocytes in the bone marrow, which may subsequently release cytokines. Increased reticulin may be suggested by morphological changes in the peripheral blood cells and can be detected through bone marrow biopsy. Therefore, examinations for cellular morphological abnormalities using peripheral blood smear and complete blood count (CBC) prior to and during treatment with avatrombopag are recommended.

If a loss of efficacy and abnormal peripheral blood smear are observed in patients, administration of avatrombopag should be discontinued, a physical examination should be performed, and a bone marrow biopsy with appropriate staining for reticulin should be considered. If available, comparison to a prior bone marrow biopsy should be made. If efficacy is maintained and abnormal peripheral blood smear is observed in patients, the physician should follow appropriate clinical judgment, including consideration of a bone marrow biopsy, and the risk-benefit of avatrombopag and alternative ITP treatment options should be re-assessed.

Progression of existing myelodysplastic syndrome (MDS)

The effectiveness and safety of Doptelet have not been established for the treatment of thrombocytopenia due to MDS. Doptelet should not be used outside of clinical studies for the treatment of thrombocytopenia due to MDS.

There is a theoretical concern that TPO-R agonists may stimulate the progression of existing haematological malignancies such as MDS. TPO-R agonists are growth factors that lead to thrombopoietic progenitor cell expansion, differentiation and platelet production. The TPO-R is predominantly expressed on the surface of cells of the myeloid lineage. For TPO-R agonists there is a concern that they may stimulate the progression of existing haematopoietic malignancies such as MDS.

The diagnosis of ITP in adults and elderly patients should have been confirmed by the exclusion of other clinical entities presenting with thrombocytopenia, in particular the diagnosis of MDS must be excluded. Consideration should be given to performing a bone marrow aspirate and biopsy over the course of the disease and treatment, particularly in patients over 60 years of age, for those with systemic symptoms or abnormal signs such as increased peripheral blast cells.

Severe hepatic impairment

There is limited information on the use of avatrombopag in patients with severe (Child-Pugh class C, MELD score > 24) hepatic impairment. Avatrombopag should only be used in such patients if the expected benefit outweighs the expected risks (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with severe hepatic impairment should be supported in line with clinical practice by close monitoring for early signs of worsening or new onset hepatic encephalopathy, ascites, and thrombotic or bleeding tendency, through monitoring of liver function tests, tests used for assessing clotting status and through imaging of portal vasculature as needed.

Patients with Child-Pugh class C liver disease who take avatrombopag prior to an invasive procedure, should be evaluated on the day of the procedure for an unexpectedly high increase in platelet count.

Use in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures

The objective of treatment with Doptelet is to increase platelet counts. While the benefit-risk profile for procedures that were not specifically included in the clinical studies is likely to be comparable, the efficacy and safety of avatrombopag have not been established in major surgeries like laparotomy, thoracotomy, open-heart surgery, craniotomy or excision of organs.

Retreatment for patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures

There is limited information on the use of avatrombopag in patients previously exposed to avatrombopag.

Co-administration with interferon preparations

Interferon preparations have been known to reduce platelet counts, therefore, this should be considered when co-administering avatrombopag with interferon preparations.

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

P-gp inhibitors

Concomitant use of avatrombopag with P-gp inhibitors resulted in alterations in exposure that were not clinically significant. No dose adjustment is recommended (see section 5.2).

CYP3A4/5 and CYP2C9 inhibitors

Concomitant use of avatrombopag with moderate or strong CYP3A4/5 and CYP2C9 dual inhibitors (e.g., fluconazole) increases avatrombopag exposure. Concomitant use of avatrombopag with moderate or strong CYP2C9 inhibitors is expected to increase avatrombopag exposure.

Chronic liver disease

The increase in avatrombopag exposure is not expected to have a clinically important effect on platelet counts due to the 5-day treatment duration, and no dose adjustment is recommended. However, these patients should be evaluated on the day of the procedure for an unexpectedly high increase in platelet count (see section 4.2 and 5.2).

Chronic immune thrombocytopenia

Reduce the starting dosage of avatrombopag when used concomitantly with a moderate or strong dual inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4/5 (see Table 4 and section 4.2). Reduction of the starting dose should also be considered for patients receiving a moderate or strong CYP2C9 inhibitor.
In patients starting moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or moderate or strong inhibitors of CYP2C9, while receiving avatrombopag, monitor platelet counts and adjust the avatrombopag dose as necessary (see Table 2, Table 3 and section 4.2).

CYP3A4/5 and CYP2C9 inducers

Concomitant use of moderate or strong CYP3A4/5 and CYP2C9 dual inducers (e.g., rifampicin, enzalutamide) reduces avatrombopag exposure, and may result in a decreased effect on platelet counts. Concomitant use of avatrombopag with moderate or strong CYP2C9 inducers is expected to reduce avatrombopag exposure.

Chronic liver disease

The decrease in avatrombopag exposure is not expected to have a clinically important effect on platelet counts due to the 5-day treatment duration. No dose adjustment is recommended (see section 5.2).

Chronic immune thrombocytopenia

Increase the recommended starting dosage of Doptelet when used concomitantly with a moderate or strong dual inducer of CYP2C9 and CYP3A4/5 (see Table 4 and section 4.2). An increase in the starting dose should also be considered for patients receiving a moderate or strong CYP2C9 inducer. In patients starting moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4/5, or moderate or strong inducers of CYP2C9, while receiving avatrombopag, monitor platelet counts and adjust dose as necessary (see Table 2, Table 3 and section 4.2).

Medicinal products for treatment of ITP

Medicinal products used in the treatment of ITP in combination with avatrombopag in clinical trials included corticosteroids, danazol, dapsone, and intravenous immunoglobulin (IVIg). Platelet counts should be monitored when combining avatrombopag with other medicinal products for the treatment of ITP in order to avoid platelet counts outside of the recommended range.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

Breast-feeding

There are no data on the presence of avatrombopag in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. It is unknown whether avatrombopag or its metabolites are excreted in human milk. Avatrombopag was present in the milk of lactating rats, see section 5.3. A risk to the breast-feeding child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Doptelet therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effect of avatrombopag on human fertility has not been established, and a risk cannot be ruled out. In animal studies, avatrombopag had no effect on male and female fertility or early embryogenesis in rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Chronic Liver Disease

The safety of avatrombopag was evaluated in two randomised, double-blind, placebo-controlled trials, ADAPT-1 and ADAPT-2, in which 430 patients with chronic liver disease and thrombocytopenia received either avatrombopag (n = 274) or placebo (n = 156), and had 1 post-dose safety assessment.

Chronic Immune Thrombocytopenia

The safety of avatrombopag was evaluated in three controlled trials and one uncontrolled trial which enrolled 161 patients with chronic immune thrombocytopenia. The pooled safety data from these four trials includes 128 patients who were exposed to avatrombopag for a median duration of 29 weeks.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are classified by Preferred Term and System Organ Class, and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Chronic liver disease study population

System organ class (MedDRA terminology*)	**Common**	**Uncommon**	**Not known**
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia	
Immune system disorders			Hypersensitivity
Vascular disorders		Portal vein thrombosis	
Musculoskeletal & connective tissue disorders		Bone pain Myalgia	
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Pyrexia	

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Chronic primary immune thrombocytopenia study population

System organ class MedDRA terminology	**Frequency**	**Adverse reaction**
Infections and infestations	Uncommon	Furuncle, Thrombophlebitis septic, Upper respiratory tract infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Uncommon	Myelofibrosis
Blood and lymphatic system disorders	Common	Thrombocytopenia, Anaemia, Splenomegaly
	Uncommon	Leukocytosis
Immune system disorders	Not known	Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hyperlipidaemia, Decreased appetite
	Uncommon	Dehydration, Hypertriglyceridaemia, Increased appetite, Iron deficiency
Psychiatric disorders	Uncommon	Mood swings
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness, Head discomfort, Migraine, Paraesthesia
	Uncommon	Cerebrovascular accident, Cognitive disorder, Dysgeusia, Hypoaesthesia, Sensory disturbance, Transient ischaemia attack
Eye disorders	Uncommon	Abnormal sensation in eye, Eye irritation, Eye

System organ class MedDRA terminology	Frequency	Adverse reaction
		pruritus, Eye swelling, Lacrimation increased, Ocular discomfort, Photophobia, Retinal artery occlusion, Vision blurred, Visual impairment
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Ear pain, Hyperacusis
Cardiac disorders	Uncommon	Myocardial infarction
Vascular disorders	Common	Hypertension
	Uncommon	Deep vein thrombosis, Jugular vein thrombosis, Vasoconstriction
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Epistaxis, Dyspnoea
	Uncommon	Haemoptysis, Nasal congestion, Pulmonary embolism
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, Diarrhoea, Vomiting, Abdominal pain upper, Flatulence
	Uncommon	Abdominal discomfort, Abdominal distension, Abdominal pain lower, Anorectal varices, Constipation, Eructation, Gastrooesophageal reflux disease, Glossodynia, Haemorrhoids, Paraesthesia oral, Swollen tongue, Tongue disorder
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Portal vein thrombosis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash, Acne, Petechiae, Pruritis
	Uncommon	Alopecia, Dry skin, Ecchymosis, Hyperhidrosis, Pigmentation disorder, Rash pruritic, Skin haemorrhage, Skin irritation
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Arthralgia, Back pain, Pain in extremity, Myalgia, Musculoskeletal pain
	Uncommon	Arthropathy, Limb discomfort, Muscle spasms, Muscular weakness, Musculoskeletal chest pain
Renal and urinary disorders	Uncommon	Haematuria
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Menorrhagia, Nipple pain
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
	Common	Asthenia
	Uncommon	Chest discomfort, Hunger, Pain, Peripheral swelling
Investigations	Common	Blood glucose increased, Platelet count increased, Blood glucose decreased, Blood triglycerides increased, Blood lactate dehydrogenase increased, Platelet count decreased, Alanine aminotransferase increased, Blood gastrin increased
	Uncommon	Aspartate aminotransferase increased , Blood pressure increased, Heart rate irregular, Hepatic enzyme increased

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Description of selected adverse reactions

Thromboembolic Events

In the ADAPT-1 and ADAPT-2 clinical trials in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease, there was 1 treatment-emergent event of portal vein thrombosis in a patient (n = 1/430) which was reported 14 days after treatment with Doptelet ended. This adverse reaction was assessed as non-serious.

In the four pooled clinical trials in patients with chronic immune thrombocytopenia, thromboembolic events were observed in 7% (9/128) of patients. The only thromboembolic event which occurred in more than 1 individual patient was cerebrovascular accident, occurring in 1.6% (2/128).

Thrombocytopenia following discontinuation of treatment in patients with chronic immune thrombocytopenia

In the 4 pooled clinical trials in patients with chronic immune thrombocytopenia, transient decreases in platelet counts to levels lower than baseline were observed following discontinuation of treatment in 8.6% (11/128) of patients treated with avatrombopag.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions including pruritus, rash, swelling face, and swollen tongue.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific antidote for overdose with avatrombopag. Should overdose occur or be suspected, Doptelet dosing should be stopped and platelet count should be carefully monitored since avatrombopag increases platelet count in a dose-dependent fashion.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihemorrhagics, other systemic hemostatics, ATC code: B02BX08

Mechanism of action

Avatrombopag is an orally active, small molecule thrombopoietin (TPO) receptor agonist that stimulates proliferation and differentiation of megakaryocytes from bone marrow progenitor cells resulting in increased production of platelets. Avatrombopag does not compete with TPO for binding to the TPO receptor and has an additive effect with TPO on platelet production.

Clinical efficacy and safety

Chronic liver disease studies

The efficacy and safety of avatrombopag for the treatment of adult patients with chronic liver disease and a platelet count < 50 x 10^9/L who were scheduled to undergo a procedure were studied in 2

identically-designed multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 3 studies (ADAPT-1 and ADAPT-2). In each study, patients were assigned to the low baseline platelet count cohort (< 40 x 10^9/L) or the high baseline platelet count cohort (≥ 40 to < 50 x 10^9/L) based on their platelet count at baseline. Patients were then randomised 2:1 to either avatrombopag or placebo.

Patients in the low baseline platelet count cohort received 60 mg avatrombopag or matching placebo once daily for 5 days, and patients in the high baseline platelet count cohort received 40 mg avatrombopag or matching placebo once daily for 5 days. Eligible patients were scheduled to undergo their procedure (low bleeding risk procedures, such as endoscopy and colonoscopy (60.8%); moderate bleeding risk, such as liver biopsy and chemoembolization for HCC (17.2%); or high bleeding risk, such as dental procedures and radiofrequency ablation (22.1%)) 5 to 8 days after their last dose of treatment. Patient populations were similar between the low and high baseline platelet count cohorts, and consisted of 66% male and 35% female; median age 58 years and 61% White, 34% Asian, and 3% Black. A total of 24.8% of patients were ≥ 65 years of age, 4.6% ≥ 75 years of age, and only 1 (0.2%) ≥ 85 years of age. Patients' MELD scores ranged from < 10 (37.5%), 10 to 14 (46.3%) and from > 14 to < 24 (16.2%), and included patients with CTP Class A (56.4%), Class B (38.1%), and Class C (5.6%).

In ADAPT-1, a total of 231 patients were randomised; 149 patients to the avatrombopag group and 82 patients to the placebo group. In the low baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated group was 31.1 x 10^9/L and for placebo-treated patients was 30.7 x 10^9/L. In the high baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated patients was 44.3 x 10^9/L and for placebo-treated patients was 44.9 x 10^9/L.

In ADAPT-2, a total of 204 patients were randomised; 128 patients to the avatrombopag treatment group and 76 patients to the placebo treatment group. In the low baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated group was 32.7 x 10^9/L and for placebo-treated patients was 32.5 x 10^9/L. In the high baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated patients was 44.3 x 10^9/L and for placebo-treated patients was 44.5 x 10^9/L.

Responders were defined as patients who did not require a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomisation and up to 7 days following a scheduled procedure. Results are shown in Table 5.

Table 5: Efficacy results by baseline platelet count cohort and treatment group – ADAPT-1 and ADAPT-2

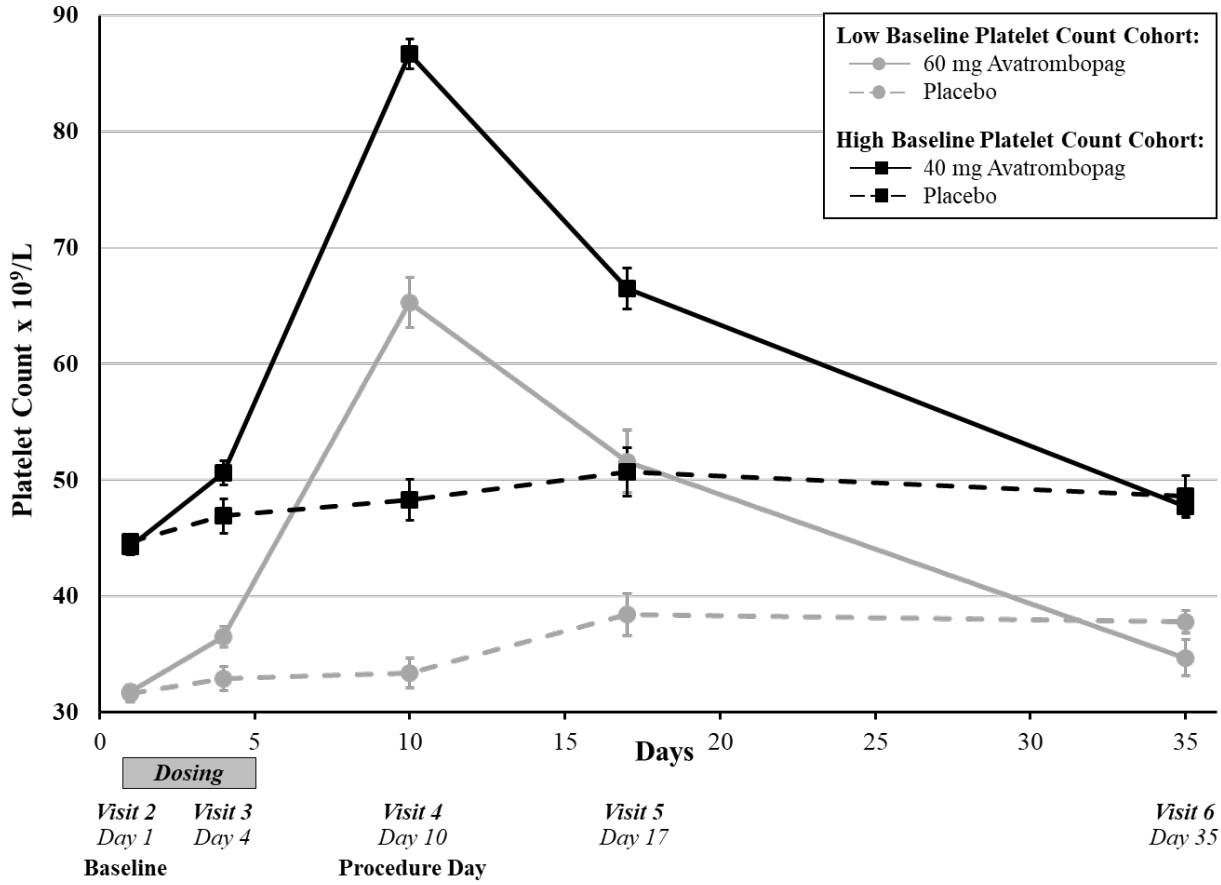
Low baseline platelet count cohort (< 40 x 10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	Placebo (n = 48)	**Avatrombopag 60 mg (n = 90)**	**Placebo (n = 43)**	**Avatrombopag 60 mg (n = 70)**
Proportion of subjects not requiring a platelet transfusion or rescue procedure for bleeding				
Responders *95% CI*[a]	**23%** *(11, 35)*	**66%** *(56, 75)*	**35%** *(21, 49)*	**69%** *(58, 79)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**0.0006**	
Proportion of subjects who achieved a platelet count ≥ 50 × 10^9/L on procedure day				
Responders *95% CI*[a]	**4%** *(0, 10)*	**69%** *(59, 79)*	**7%** *(0, 15)*	**67%** *(56, 78)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Change in platelet count from baseline to procedure day				
Mean (SD) x 10^9/L	**0.8** (6.4)	**32.0** (25.5)	**3.0** (10.0)	**31.3** (24.1)
Median x 10^9/L	0.5	28.3	0.5	28.0
P-value[c]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	

High baseline platelet count (≥ 40 to < 50 x 10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	Placebo (n = 34)	**Avatrombopag 40 mg (n = 59)**	**Placebo (n = 33)**	**Avatrombopag 40 mg (n = 58)**
Proportion of subjects not requiring a platelet transfusion or rescue procedure for bleeding				
Responders *95% CI*[a]	**38%** *(22, 55)*	**88%** *(80, 96)*	**33%** *(17, 49)*	**88%** *(80, 96)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Proportion of subjects who achieved a platelet count ≥ 50 × 10^9/L on procedure day				
Responders *95% CI*[a]	**21%** *(7, 34)*	**88%** *(80, 96)*	**39%** *(23, 56)*	**93%** *(87, 100)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Change in platelet count from baseline to procedure day				
Mean (SD) x 10^9/L	**1.0** (9.3)	**37.1** (27.4)	**5.9** (14.9)	**44.9** (33.0)
Median x 10^9/L	0.0	33.0	3.3	41.3
P-value[c]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	

a Two-sided 95% confidence interval based on normal approximation.
b Cochran-Mantel-Haenszel Test.
c Wilcoxon Rank Sum Test.

A measured increase in platelet counts was observed in both avatrombopag treatment groups over time beginning on Day 4 post-dose, which peaked on Day 10-13 and then returned to near baseline values by Day 35 (Figure 1); mean platelet count remained greater than or equal to 50 x 10^9/L on Day 17 (Visit 5).

Figure 1: Mean platelet count (+/- standard error) by days from start of dosing by baseline platelet count cohort and treatment group - pooled ADAPT-1 and ADAPT-2



The efficacy of avatrombopag was similar across various subgroups for the pooled Phase 3 study population (ADAPT-1 and ADAPT-2). The proportion of subjects not requiring a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding was generally similar across the various subgroups.

Chronic immune thrombocytopenia studies

The efficacy of Doptelet in adult patients with chronic immune thrombocytopenia was evaluated in a Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Study 302). Patients had previously received one or more prior chronic immune thrombocytopenia therapies and had an average of screening and baseline platelet counts < 30 x 10^9/L. Patients were centrally stratified by splenectomy status, baseline platelet count (≤ 15 or > 15 x 10^9/L), and use of concomitant chronic immune thrombocytopenia medication, and then randomised (2:1) to receive either avatrombopag or placebo for 6 months. Patients received a starting dose of 20 mg once daily, with doses subsequently titrated based on platelet response.

In addition, patients could taper off concomitant ITP medicinal products and receive rescue treatments as dictated by local standard of care. More than half of all patients in each treatment group had ≥ 3 prior ITP therapies and 29% of placebo patients and 34% of avatrombopag patients had a prior splenectomy.

Forty-nine patients were randomised, 32 to avatrombopag and 17 to placebo, with similar mean [SD] baseline platelet counts in the 2 treatment groups (14.1 [8.6] x 10^9/L and 12.7 [7.8] x 10^9/L, respectively). The median age was 44 years, 63% were female, and 94% were Caucasian, 4% Asian and 2% Black. A total of 8.2% of patients were ≥ 65 years of age, and no patients were ≥ 75 years of age. The median duration of exposure was 26 weeks for avatrombopag-treated patients and 6 weeks for placebo-treated patients. The primary efficacy outcome in this trial was the cumulative number of

weeks in which the platelet count was ≥ 50 x 10^9/L during the 6-month treatment period in the absence of rescue therapy. Avatrombopag-treated patients had a longer duration of platelet counts ≥ 50 x 10^9/L in the absence of rescue therapy than those who received placebo (median 12.4 [0, 25] vs 0 [0, 2] weeks, respectively, p < 0.0001) (see Table 6).

Table 6: Cumulative number of weeks of platelet response - Study 302

Primary efficacy outcome	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Cumulative number of weeks with a platelet response*		
Mean (SD)	12.0 (8.75)	0.1 (0.49)
Median	12.4	0.0
Min, Max	0, 25	0, 2
p-value of Wilcoxon rank sum test	< 0.0001	

* Cumulative number of weeks of platelet response is defined as the total numbers of weeks in which the platelet count was ≥ 50 x 10^9/L during 6 months of treatment in the absence of rescue therapy.

In addition, a larger proportion of patients in the avatrombopag treatment group had platelet counts ≥ 50 x 10^9/L at Day 8 compared to placebo (21/32; 66% vs 0/17; 0.0%, respectively; 95% CI (47, 86); p < 0.0001). Though few subjects were receiving concomitant ITP medications at baseline, a larger proportion of patients in the avatrombopag treatment group had a reduction in use of concomitant ITP medications from baseline compared to placebo (5/15; 33% vs 0/7; 0.0%, respectively; 95% CI (12, 62); p = 0.1348).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Doptelet in all subsets of the paediatric population in thrombocytopenia secondary to liver disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The plasma concentration-time profiles following the oral administration of avatrombopag were characterised by a short lag time (0.5 – 0.75 hours) with peak exposure at 6 – 8 hours post dose. In a multiple-dose pharmacokinetic study in healthy volunteers, steady state was reached by day 5 of dosing. Open label, randomised, cross-over replicate design clinical trials were conducted in healthy subjects to assess the effects of high-fat and low-fat food on the bioavailability and pharmacokinetic variability of avatrombopag. Administration with either type of food did not have any clinically important effects on rate (C_{max}) or extent (AUC) of avatrombopag exposure. However, there was a significant reduction (by approximately 50%) in the between- and within-subject variability of avatrombopag AUC and C_{max} when administered with food (see sections 4.2 and 4.5).

Food interaction

Coadministration of avatrombopag with either a high-fat or low-fat meal did not result in clinically important changes in rate or extent of absorption of avatrombopag. However, administration of avatrombopag with both a high and low-fat meal reduced intersubject and intrasubject pharmacokinetic variability of avatrombopag by approximately 50%. Therefore, avatrombopag is recommended to be administered with food (see section 4.2).

Distribution

In vitro studies suggest that avatrombopag is highly bound to human plasma proteins (> 96%). The apparent volume of distribution of avatrombopag in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease based on population pharmacokinetic analysis is approximately 180 L, and the apparent volume of distribution with patients with chronic immune thrombocytopenia is approximately 235 L, suggesting that avatrombopag is extensively distributed.

Biotransformation

The oxidative metabolism of avatrombopag is mainly mediated by CYP2C9 and CYP3A4/5. Avatrombopag is a substrate for p-glycoprotein (P-gp) mediated transport, although no clinically important differences in platelet count elevations are expected when avatrombopag is co-administered with a strong P-gp inhibitor. Based on *in vitro* studies, no other transporting proteins (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3) are expected to play a significant role in the disposition of avatrombopag.

Table 7: Drug interactions: Changes in pharmacokinetics of avatrombopag in the presence of co-administered drug

Co-administered drug*	**Geometric mean ratio [90% CI] of avatrombopag PK with/without co administered drug (No Effect = 1.00)**	
	$AUC_{0\text{-}inf}$	**C_{max}**
Strong CYP3A inhibitor		
Itraconazole	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
Moderate CYP3A and CYP2C9 inhibitor		
Fluconazole	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
Moderate CYP2C9 and strong CYP3A inducer		
Rifampin	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
P-gp inhibitor		
Cyclosporine	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
P-gp and moderate CYP3A inhibitor		
Verapamil	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

* at steady state, except for cyclosporine which was administered as a single dose

Effect of avatrombopag
Avatrombopag does not inhibit CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A, does not induce CYP1A, CYP2B6, CYP2C, and CYP3A, and weakly induces CYP2C8 and CYP2C9 *in vitro.*

Avatrombopag inhibits organic anion transporter (OAT) 1 and 3 and breast cancer resistance protein (BCRP) but not organic anion transporter polypeptide (OATP) 1B1 and 1B3, and organic cation transporter (OCT) 2 *in vitro*.

Effect of transporting proteins
Avatrombopag is a substrate for P-glycoprotein (P-gp) mediated transport (see Table 7).
Avatrombopag is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3.

Elimination

The predominant route of avatrombopag excretion is via faeces. Following administration of a single 20 mg ^{14}C-avatrombopag dose to healthy male volunteers, 88% of the dose was recovered in faeces and 6% in urine. Of the 88% of drug-related material in the faeces, 77% was identified as parent (34%) and the 4-hydroxy metabolite (44%). No metabolites of avatrombopag were detected in plasma.

The mean plasma elimination half-life (%CV) of avatrombopag is approximately 19 hours (19%). The mean (%CV) of the clearance of avatrombopag is estimated to be 6.9 L/hr (29%).

Linearity

Avatrombopag demonstrated dose-proportional pharmacokinetics after single doses from 10 mg (0.5-times the lowest approved dosage) to 80 mg (1.3-times the highest recommended dosage).

Special populations

Elderly
Population pharmacokinetic analysis of avatrombopag plasma concentrations from clinical studies with healthy subjects and patients with thrombocytopenia due to chronic liver disease or healthy subjects and patients with ITP, that included 11% (84/787) and 4% (24/577) of the study population ≥ 65 years of age, respectively, suggested that avatrombopag exposures are not affected by age (see section 4.2).

Racial or Ethnic Groups
Population pharmacokinetic analysis of avatrombopag plasma concentrations from the clinical studies with healthy subjects, patients with thrombocytopenia due to chronic liver disease, and patients with ITP indicated that avatrombopag exposures were similar across the different races studied.

Renal impairment
Human studies demonstrated that the renal route is not a major pathway for either unchanged avatrombopag or its metabolite's elimination. Based on the known metabolic profile of avatrombopag and the fact that only 6% of the dose is excreted in urine, the likelihood of effects of renal impairment on pharmacokinetics of avatrombopag is considered to be very low (see sections 4.2 and 4.8).
The population pharmacokinetic analysis of avatrombopag in healthy subjects and subjects with thrombocytopenia due to chronic liver disease indicated similar exposures between healthy subjects and subjects with mild and moderate renal impairment (CrCL ≥ 30 mL/min, Cockcroft-Gault).

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of avatrombopag have not been investigated in patients with severe renal impairment (CrCL < 30 mL/min, Cockcroft-Gault) including patients requiring haemodialysis.

Hepatic impairment
A population pharmacokinetic analysis evaluated avatrombopag plasma exposures in patients with mild to moderate hepatic impairment based on Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores and Child-Turcotte-Pugh scores. No clinically important difference in avatrombopag exposures were observed between patients with Child-Turcotte-Pugh Scores (Range = 5 to 12) or MELD scores (Range = 4 to 23) and healthy subjects. Avatrombopag plasma exposure was comparable in patients with chronic liver disease secondary to viral hepatitis (n = 242), non-alcoholic steatohepatitis (n = 45) and alcoholic liver disease (n = 49) in the pivotal Phase 3 studies, and also comparable to that in healthy subjects (n = 391). Due to the limited information available, avatrombopag should only be used in Child-Pugh class C patients when the expected benefit outweighs the expected risks.

5.3 Preclinical safety data

Avatrombopag does not stimulate platelet production in mice, rats, monkeys, or dogs because of the unique TPO receptor specificity. Therefore, data from these animal studies do not fully model potential adverse effects related to platelet count increases due to avatrombopag in humans.

Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use. The primary toxicity of avatrombopag in pivotal repeated-dose studies was in the stomach at high doses with adequate safety margins when compared to the exposure at the maximum recommended human dose; these effects were reversible even in the chronic toxicity studies.

Carcinogenesis

In two-year carcinogenicity studies in mice and rats, neuroendocrine cell (enterochromaffin-like cell, ECL cell) gastric tumours (carcinoids) occurred in the stomach at high doses. The gastric carcinoids were considered likely due to prolonged hypergastrinemia observed in toxicity studies. Hypergastrinemia-related gastric carcinoids in rodents are generally considered to be of low risk or relevance to humans.

Avatrombopag was not mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutation (AMES) assay or clastogenic in an *in vitro* human lymphocyte chromosomal aberrations assay or in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Animal toxicology and/or pharmacology

In 4-week or longer repeated-dose toxicity studies, treatment-related gastric lesions were observed in mice, rats, and cynomolgus monkeys. In these species, avatrombopag was associated with histopathologic changes in the fundic mucosa of the glandular stomach, characterised by degeneration of the glandular epithelium with a decrease in matured parietal cells. This effect was not associated with inflammatory response or any evidence of erosion or ulcer formation. The severity of gastric lesions was dependent on the dose and duration of avatrombopag administration and showed a clear trend towards reversibility during the recovery period. The exposures (AUC) at doses that showed no gastric lesions across the species were 3- to 33-fold higher than the exposures in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

Reproductive and developmental toxicity

Avatrombopag did not affect fertility or early embryonic development in male rats at exposures 22-times, or in female rats at exposures 114-times, the AUC observed in patients at the recommended dose of 60 mg once daily.

Excretion in milk

Avatrombopag was present in milk of lactating rats after oral administration of radioactive labeled avatrombopag. The pharmacokinetic parameters of avatrombopag in milk were similar to those in plasma with an exposure ratio of avatrombopag-related radioactivity (milk to plasma) of 0.94.

Juvenile animal studies

In a 10-week juvenile toxicology study in rats, avatrombopag was administered at doses ranging from 20 to 300 mg/kg/day. There were no test article-related mortality or clinical signs at doses up to 300 mg/kg/day. In the stomach, dose-dependent degeneration, regenerative hyperplasia, and atrophy of the glandular epithelium occurred at 100 and 300 mg/kg/day; exposures at 100 mg/kg/day in male rats were 14-times the AUC in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. Avatrombopag did not cause gastric changes in male juvenile rats at exposures 7 times the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. An increased incidence

of background focal mineralization was also observed in the kidneys of females at 300 mg/kg/day (female rat exposure was 50-times the human exposure based on AUC at the 60 mg daily dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460(i))
Crospovidone type B (E1202)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Film coating
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Talc (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Blister (polyamide and polyvinyl chloride-laminated aluminium film with push-through aluminium and polyethylene terephthalate foil) containing either 10 or 15 film-coated tablets. Each carton contains one blister of 10 or 15 film-coated tablets or two blisters of 15 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1373/001

EU/1/19/1373/002
EU/1/19/1373/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 June 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

31/03/2021

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

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

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Ireland

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
Stockholm
112 51
Sweden

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

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

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

An updated RMP should be submitted:

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

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Doptelet 20 mg film-coated tablets
avatrombopag

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains avatrombopag maleate equivalent to 20 mg of avatrombopag.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose, see leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

10 film-coated tablets
15 film-coated tablets
30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1373/001
EU/1/19/1373/002
EU/1/19/1373/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Doptelet 20 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Doptelet 20 mg tablets
avatrombopag

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Doptelet 20 mg film-coated tablets
avatrombopag

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

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Doptelet is and what it is used for

Doptelet contains an active substance called avatrombopag. It belongs to a group of medicines called thrombopoietin receptor agonists.

Doptelet is used in adults with chronic liver disease to treat low platelet count (called thrombocytopenia) before having a medical procedure where there is a risk of bleeding.

Doptelet is used to treat adults with low platelet counts due to primary chronic immune thrombocytopenia (ITP) when a prior treatment for ITP (such as corticosteroids or immunoglobulins) has not worked well enough.
Doptelet works by helping to increase the number of platelets in the blood. Platelets are blood cells that help the blood to clot and so reduce or prevent bleeding.

2. What you need to know before you take Doptelet

Do not take Doptelet
- if you are allergic to avatrombopag or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking Doptelet.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Doptelet if:
- you are at risk of blood clots in your veins or arteries, or members of your family have had blood clots.
- you have another blood condition known as myelodysplastic syndrome (MDS); taking Doptelet may worsen MDS.

You may be at **higher risk of blood clots** as you get older or if:
- you have had to stay in bed for a long time
- you have cancer
- you are taking the contraceptive birth control pill or hormone replacement therapy
- you have recently had surgery or been injured
- you are very overweight
- you smoke
- you have advanced chronic liver disease.

If any of the above applies to you, or you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking Doptelet.

Blood tests for platelet count
If you stop taking Doptelet, your platelet count is likely to become low as before treatment or even lower, with a risk of bleeding. This may happen within days. The platelet count will be monitored, and your doctor will discuss appropriate precautions with you.

Tests to check your bone marrow
In people who have problems with their bone marrow, medicines like Doptelet could make the problems worse. Signs of bone marrow changes may show up as abnormal results in your blood tests. Your doctor may also carry out a test to directly check your bone marrow during treatment with Doptelet.

Children and adolescents
Do not give Doptelet to people less than 18 years old. The safety and effectiveness of this medicine in this age group is not known.

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

If you are taking other medicines for ITP, you may need to take a lower dose or to stop taking them while you are taking Doptelet.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. Doptelet is not recommended in pregnancy and in women who are able to have children and are not using contraception.

If you are breast-feeding, ask your doctor or pharmacist for advice before taking Doptelet. This medicine can pass into breast milk. Your doctor will help you decide whether the benefit of breast-feeding outweighs any possible risks to your baby while you are breast-feeding.

Driving and using machines
Doptelet is not expected to affect you being able to drive, cycle or use tools or machines.

Doptelet contains lactose
Doptelet contains lactose (a type of sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Doptelet

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

If you have chronic liver disease and low platelet count you should be scheduled to undergo your procedure 5 to 8 days after the last dose of Doptelet.

If you have chronic immune thrombocytopenia your doctor will tell you how much Doptelet to take and how often to take it.

How much to take

If you have chronic liver disease and are scheduled for an invasive procedure
- Doptelet is available in 20 mg tablets. The usual recommended dose is either 40 mg (2 tablets) or 60 mg (3 tablets) every day for 5 days in a row.
- Your dose will depend on your platelet counts.
- Your doctor or pharmacist will tell you how many tablets to take and when to take them.

If you have chronic immune thrombocytopenia
- The usual recommended starting dose is 20 mg (1 tablet) a day. If you are taking certain other medicines you may need a different starting dose.
- Your doctor or pharmacist will tell you how many tablets to take and when to take them.
- Your doctor will monitor your platelet count regularly and will adjust your dose as needed.

Taking this medicine

- Swallow the tablets whole and take with food at the same time each day that you take Doptelet.

If you have chronic liver disease and low platelet count
- Start taking Doptelet 10 to 13 days before your planned medical procedure.
- Your doctor or pharmacist will tell you how many tablets to take and when to take them.

If you have chronic immune thrombocytopenia
- Your doctor or pharmacist will tell you how many tablets to take and when to take them.

If you take more Doptelet than you should
- Talk to a doctor or pharmacist straight away.

If you forget to take Doptelet
- Take your missed dose as soon as you remember, then take your next dose at the usual time.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Doptelet
Take Doptelet for as long as your doctor tells you. Do not stop taking Doptelet unless your doctor tells you to.

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

4. Possible side effects

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

Tell your doctor or pharmacist if you notice any of the following side effects.

The following side effects have been reported to be associated with treatment with Doptelet in adult patients with chronic liver disease:

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- feeling tired

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- low red blood cell count (anaemia)
- blood clot in the portal vein (blood vessel that carries blood to the liver from the intestines) which may result in upper abdominal pain or swelling
- bone pain
- muscle aches
- fever

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- allergic reactions including swollen face, swollen tongue, and skin changes such as rash and itching

The following side effects have been reported to be associated with treatment with Doptelet in adult patients with primary chronic immune thrombocytopenia:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- feeling tired
- headache

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- back pain, muscle pain, joint pain, pain in arms or legs
- discomfort or pain of bones, muscles, ligaments, tendons, and nerves
- feeling sick (nausea), diarrhoea, vomiting, abdominal pain, digestive wind/gas
- dizziness, head discomfort, migraine
- decreased appetite
- weakness
- nose bleeds
- skin rash, itching, acne, red spots on skin
- feeling of tingling, prickling or numbness, commonly called “pins and needles”
- enlarged spleen
- shortness of breath
- elevated blood pressure
- tendency to bruise or bleed (low platelets)

Common side effects that may show up in blood tests
- increased fats (cholesterol, triglycerides)
- increased or decreased blood sugar (glucose)
- increased liver enzyme (alanine aminotransferase)
- increased lactate dehydrogenase
- increased gastrin
- decreased number of red blood cells (anaemia)
- increased or decreased number of platelets

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- redness, swelling and pain of a vein caused by a blood clot
- pain, swelling and tenderness in one of your legs (usually the calf) with warm skin in the affected area (signs of a blood clot in a deep vein)
- blood clots in the veins which carry blood away from the brain
- narrowing of the blood vessels (vasoconstriction)
- sudden shortness of breath, especially when accompanied with sharp pain in the chest and/or rapid breathing, which could be signs of a blood clot in the lungs
- blockage or narrowing of the vein that brings blood to the liver
- stroke or mini-stroke
- heart attack
- irregular heartbeat

- haemorrhoids
- dilation of the rectal veins
- inflammation (swelling) and infection of the nose, sinuses, throat, tonsils, or middle ear (upper respiratory tract infection)
- scarring of the bone marrow
- loss of water or body fluids (dehydration)
- increased appetite, hunger
- mood changes
- abnormal thinking
- changes in sense of taste, smell, hearing, vision
- eye problems including irritation, discomfort, itching, swelling, tearing, sensitivity to light, blurred vision, vision impaired, loss of vision
- ear pain
- increased sensitivity to everyday sounds
- coughing up blood
- nasal congestion
- abdominal pain, discomfort or swelling
- constipation
- belching
- acid reflux
- burning or stinging sensation in mouth
- numbness of the mouth, swollen tongue, tongue problems
- numbness
- hair loss
- boils
- dry skin
- dark purple spots on skin (blood leakage out of blood vessels, bruising)
- excessive sweating
- changes in skin color
- itchy rash
- skin irritation
- abnormality of a joint
- muscle cramps, muscle weakness
- blood in urine
- heavy menstrual period
- nipple pain
- chest pain
- pain
- swelling in legs or arms

Uncommon side effects that may show up in blood tests
- bacteria in the blood
- increased white blood cells
- decreased iron in blood
- increased liver enzyme (aspartate aminotransferase), abnormal liver tests

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- allergic reactions including swollen face, swollen tongue, and skin changes such as rash and itching

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system

listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Doptelet

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on each blister after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Doptelet contains

- The active substance is avatrombopag. Each film-coated tablet contains avatrombopag maleate equivalent to 20 mg of avatrombopag.

- The other ingredients are:
  Tablet core: lactose monohydrate (see section 2 "Doptelet contains lactose"); microcrystalline cellulose [E460(i)[; crospovidone type B [E1202]; silica, colloidal anhydrous [E551]; magnesium stearate [E470b].
  Film coating: poly(vinyl alcohol) [E1203]; talc [E553b]; macrogol 3350 [E1521]; titanium dioxide [E171]; iron oxide yellow [E172].

What Doptelet looks like and contents of the pack

Doptelet 20 mg film-coated tablets are pale yellow, round, rounded on the upper and lower side, marked with "AVA" imprinted on one side and "20" on the other.

The tablets are supplied in cartons containing one or two aluminium blisters. Each blister contains either 10 or 15 tablets.

Marketing Authorisation Holder

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

Manufacturer

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Ireland

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49,
Stockholm,
112 51
Sweden

This leaflet was last revised in 03/2021.

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

ANNEX IV

SCIENTIFIC CONCLUSIONS AND GROUNDS FOR THE VARIATION TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION(S)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for avatrombopag, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

In view of available data on hypersensitivity reactions from clinical trial(s) and spontaneous reports, the PRAC considers a causal relationship between avatrombopag and hypersensitivity is at least a reasonable possibility. The PRAC concluded that the product information of products containing avatrombopag should be amended accordingly.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for avatrombopag the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing avatrombopag is unchanged subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

1.6.4　Company Core Data Sheet（CCDS）

Company Core Data Sheet
DOPTELET (avatrombopag)

Version [redacted]: [redacted] 20[redacted]

２ページ－最終ページは不開示のため削除

ドプテレット® 錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ドプテレット®錠 20mg	ムルプレタ®錠 3mg
一般名	アバトロンボパグ マレイン酸塩	ルストロンボパグ
会社名	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社	塩野義製薬株式会社
効能又は効果	待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善	待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善
添付文書改訂日	–	2019 年 10 月改訂（第 1 版）
備考	–	–

最新の添付文書を参照すること

2019年10月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873399

経口血小板産生促進剤／トロンボポエチン受容体作動薬

ルストロンボパグ錠

処方箋医薬品注）

ムルプレタ®錠3mg

Mulpleta® Tablets

承認番号	22700AMX01004000
販売開始	2015年12月

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

シオノギ製薬

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ムルプレタ錠3mg
有効成分	1錠中 ルストロンボパグ3mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、酸化マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	ムルプレタ錠3mg		
性状・剤形	微赤色～淡赤色の円形のフィルムコーティング錠である。		
外形	 表面	 裏面	 側面
大きさ	直径 約7.0mm 厚さ 約4.0mm		
質量	約0.19g		
識別コード	㊀551 ： 3		

4. 効能・効果

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 血小板数等の臨床検査値及び臨床症状、観血的手技の種類からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。なお、臨床試験では血小板数5万/μL未満の患者を対象とした。［17.1.1参照］

5.2 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法・用量

通常、成人にはルストロンボパグとして3mgを1日1回、7日間経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤投与中は血小板数に留意し、少なくとも、本剤の投与開始から5日後を目安に1回は血小板数を測定し、それ以降も測定した血小板数を考慮し、必要に応じて血小板数を測定すること。血小板数が5万/μL以上となり、かつ本剤投与開始前から2万/μL以上増加した場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7.2 本剤の投与は、観血的手技の施行予定日の8～13日前を目安に開始すること。

7.3 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に、血小板数が本剤投与開始前の値に復帰していない患者では他の治療法を選択すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を投与しても、観血的手技の実施に際し十分な血小板数の増加が得られない場合があるため、必要に応じて血小板輸血の準備をするなど、適切な措置を講じること。［17.1.1参照］

8.2 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため、観察を十分に行い、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。［11.1.1参照］

8.3 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため、本剤投与開始後は観察を十分に行うこと。［11.1.1参照］

8.4 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため、易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。［17.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。

9.1.2 門脈血流が遠肝性の患者

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。血中濃度が上がるおそれがある。臨床試験では除外されている。［2.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットに、80mg/kg/日（AUC比較で臨床曝露量の約143倍）を投与した場合に、胎児の発育抑制、40mg/kg/日（約131倍）を投与した場合に、胎児の頸部短小過剰肋骨（変異）の発現増加、母動物の妊娠期間の延長、出生児の生存性低下及び発育抑制、次世代の受胎能、黄体数及び着床数の低下傾向、並びに着床前死亡率の増加傾向、4mg/kg/日（約13倍）以上を投与した場合に、胎児の胸腰部短小過剰肋骨（変異）の発現増加が報告されている。また、ラットで胎児への移行が報告されている。

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。ラットで乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
一般に生理機能が低下している。

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 血栓症（1.3%）
門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症等があらわれることがある。[8.2、8.3参照]

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	2～5%未満	2%未満	頻度不明
皮膚		発疹	
血液		白血球数減少	血中フィブリノゲン減少、フィブリンDダイマー増加、FDP増加
肝臓			AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇
消化器	悪心		
精神神経系		頭痛	
その他	発熱	倦怠感、疼痛	回転性めまい、血圧上昇、血中カリウム増加、関節痛

13. 過量投与
13.1 症状
血小板数が過剰に増加し、血栓症、血栓塞栓症を起こすおそれがある。

13.2 処置
血小板数の検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

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

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 海外臨床試験において、慢性特発性血小板減少性紫斑病（承認外）に対し長期使用した際に、骨髄レチクリン線維症が認められたとの報告がある。

15.1.2 トロンボポエチン受容体作動薬は、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報
本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性を持たず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に付随する影響は評価されていない。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
健康成人男性各6例に、1注、2注、4mg注を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表16-1に示す。

Cmax、AUCはいずれも投与量に比例して増大し、終末相消失半減期（$T_{1/2,z}$）、みかけの全身クリアランス（CL/F）は投与量に依存しなかった[1)]。

表16-1 単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量(mg)	例数	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	AUC_{0-inf}※1 (ng・hr/mL)	$T_{1/2,z}$※1 (hr)	CL/F※1 (L/hr)
1	6	44.9 (29.1)	4.0 (3.5-4.0)	1340 (21.5)	23.2 (17.8)	0.748 (21.4)
2	6	89.7 (15.8)	3.8 (3.5-4.0)	2210 (16.0)	20.4 (7.9)	0.905 (15.9)
4	6	213 (5.7)	3.8 (3.5-4.0)	5290 (8.1)	20.5 (9.0)	0.757 (8.1)

※1：幾何平均値（%変動係数）
※2：中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与
(1) 健康成人

健康成人男性各6例に、0.25注、0.5注、2mg注を1日1回朝食後14日間注反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表16-2に、初回投与直前～初回投与後168時間（8日目投与直前）までの血漿中濃度推移を図16-1に示す。

トラフ時の血漿中濃度は本剤の投与開始5日目以降に定常状態に達した。定常状態でのCmax及び$AUC_{0-\tau}$は初回投与時の約2倍であった[2)]。

表16-2 反復経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量(mg)	例数	投与日	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	$AUC_{0-\tau}$※1 (ng・hr/mL)	$T_{1/2,z}$※1 (hr)
0.25	6	1	8.48(6.8)	8.0(5.0-10.0)	135(8.1)	－
		7	19.7(5.3)	8.0(4.0-10.0)	333(11.9)	－
		14	18.0(11.7)	6.5(4.0-10.0)	317(13.0)	27.8(6.5)
0.5	5	1	19.2(9.6)	8.0(5.0-10.0)	327(7.1)	－
		7	34.9(13.6)	8.0(5.0-10.0)	657(12.8)	－
		14	38.9(13.7)	6.0(4.0-6.0)	703(10.4)	32.0(10.2)
2	6※3	1	78.3(16.7)	4.0(4.0-10.0)	1280(12.3)	－
		7	159(16.6)	4.0(4.0-10.0)	2670(12.6)	－
		14	156(5.7)	4.0(4.0-4.0)	2630(8.1)	30.1(11.7)

※1：幾何平均値（%変動係数）
※2：中央値（最小値-最大値）
※3：14日目のみ5例

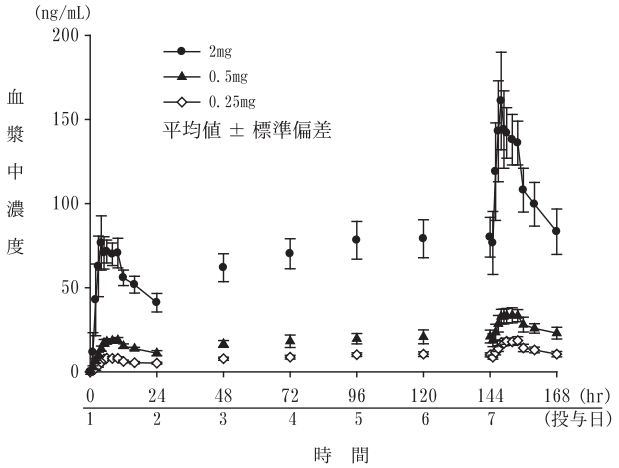


図16-1 反復投与時の血漿中濃度推移（健康成人）

(2) 慢性肝疾患による血小板減少患者

・消失半減期

慢性肝疾患による血小板減少患者16例に3mgを1日1回7日間反復経口投与したときの、投与5日目以降の$T_{1/2,z}$の幾何平均値（%変動係数）は、38.3時間（18.7%）であった[3)、4)]。

・その他の薬物動態パラメータ

慢性肝疾患による血小板減少患者7例に3mgを1日1回7日間反復経口投与したときの投与5日目の薬物動態パラメータを表16-3に、投与5日目の投与直前と投与後2、4、6、8、24時間の血漿中濃度推移を図16-2に示す[5)]。

表 16-3 反復経口投与 5 日目の薬物動態パラメータ
（慢性肝疾患による血小板減少患者）

投与量 (mg)	例数	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	$AUC_{0-\tau}$※1 (ng・hr/mL)
3	7	250 (32.0)	6.0 (2.0-8.0)	4799 (32.9)

※1：幾何平均値（%変動係数）
※2：中央値（最小値-最大値）

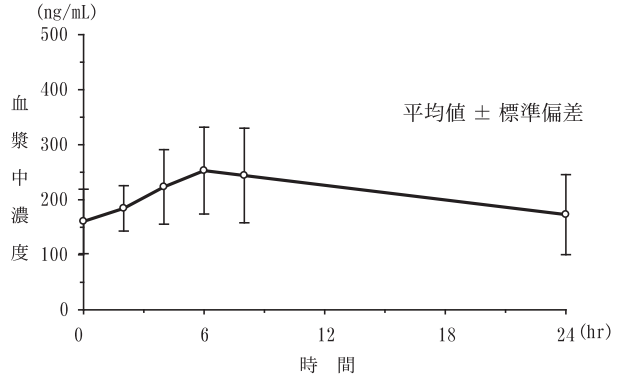


図 16-2　反復投与 5 日目の血漿中濃度推移
（慢性肝疾患による血小板減少患者）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性 15 例に 4mg 注を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与したとき、Cmax 及び AUC に食事の影響はみられなかった[6)、7)]。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は 99.9%以上であった[8)]（*in vitro* 試験）。

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

健康成人 7 例に ^{14}C-標識ルストロンボパグ 2mg 注を単回経口投与したときの血漿中代謝物を検索した結果、血漿中放射能の大部分は未変化体であり、代謝物として、β酸化カルボン酸、β酸化カルボン酸タウリン抱合体、脱ヘキシル体及びグルクロン酸抱合体が微量検出された。一方、糞中において、未変化体の割合は低く、β酸化関連代謝物が投与された放射能の約 35%検出された[9)]（外国人データ）。これらの結果から、ルストロンボパグの主要な代謝経路は *O*-ヘキシル側鎖におけるω酸化及びそれに続くβ酸化であると推定された。

16.4.2 代謝酵素

ルストロンボパグのω酸化（β酸化の初発反応）に関与する主な代謝酵素は CYP4A11 を含む CYP4 系酵素であることが示され、CYP3A4 も一部関与する可能性が示唆された[10)]（*in vitro* 試験）。

16.5 排泄

健康成人 7 例に ^{14}C-標識ルストロンボパグ 2mg 注を単回経口投与したとき、投与された放射能のうち約 84%が投与後 336 時間までに回収され、約 83%が糞中に、約 1%が尿中に排泄された[9)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害者

健康成人、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害者各 8 例に 0.75mg 注を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者の Cmax 及び AUC、中等度肝機能障害者の Cmax は健康成人と同程度であり、中等度肝機能障害者の AUC は健康成人より約 20%高かった[11)]（外国人データ）。

表 16-4 肝機能障害者と健康成人との薬物動態の比較

投与群		例数	Cmax※1 (ng/mL)	AUC_{0-inf}※1 (ng・hr/mL)	健康成人に対する比※2 Cmax (ng/mL)	健康成人に対する比※2 AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)
健康成人		8	14.9 (30.9)	328.4 (20.6)	—	—
肝機能障害者	軽度	8	15.4 (29.8)	344.1 (25.6)	1.03 (0.80, 1.33)	1.05 (0.85, 1.30)
	中等度	8	14.9 (29.8)	395.6 (28.7)	1.00 (0.77, 1.29)	1.20 (0.97, 1.49)

※1：幾何平均値（%変動係数）
※2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

16.6.2 高齢者

母集団薬物動態解析で高齢患者（65～84 歳）60 例と非高齢患者（49～64 歳）41 例を比較した結果、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった[12)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ルストロンボパグは P-糖蛋白及び BCRP（breast cancer resistance protein）の基質であることが示された[13)]（*in vitro* 試験）。

16.7.2 健康成人 15 例に 1 日目ミダゾラム 5mg を単独投与、2 日目ルストロンボパグ 1.5mg 注を単独投与し、3～8 日目にルストロンボパグ 0.75mg 注を投与、8 日目にミダゾラム 5mg 単回投与を併用したとき、ルストロンボパグの反復投与はミダゾラムの薬物動態に影響を与えず、CYP3A 活性に対する阻害及び誘導作用を示さなかった[14)]（外国人データ）。

注：本剤の承認された用法・用量は、ルストロンボパグとして 3mg の 1 日 1 回 7 日間経口投与である。

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

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者（試験登録時の血小板数が 5 万/μL 未満）に、本剤 3mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの有効性について、プラセボを対照に二重盲検下で比較した。観血的手技は、投与開始から 9～14 日目の間に実施し、観血的手技の実施直前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合には血小板輸血を実施した。[5.1、8.1 参照]

全体集団における投与開始前の血小板数の平均値（最小-最大）は、4.04 万/μL（2.3-5.5）であり、実施された観血的手技は、経皮的肝癌焼灼術、内視鏡的静脈瘤結紮術、内視鏡的硬化療法、肝動脈化学塞栓療法、アルゴンプラズマ凝固療法、肝生検及び経皮的エタノール注入療法であった。

主要評価項目である観血的手技前の血小板輸血回避率（初回の観血的手技実施前に血小板輸血をしなかった患者の解析対象集団に占める割合）は、本剤投与群 79.2%（48 例中 38 例）、プラセボ投与群 12.5%（48 例中 6 例※）であった。副次評価項目である本剤投与群の血小板輸血回避患者における血小板数 5 万/μL 以上の維持日数の中央値（最小-最大）は、22.1 日間（5.7-33.5）であった。[8.1 参照]

同じく副次評価項目である、本剤投与群の血小板輸血回避患者 38 例及びプラセボ投与群の血小板輸血実施患者 41 例※の血小板数の推移を図 17-1 に示す。なお、プラセボ投与群での 1 回あたりの血小板輸血量の平均値は 12.3 単位であった[15)、16)]。[8.4 参照]

※：プラセボ投与群のうち 1 例は観血的手技前の血小板輸血実施可否を判断する前に試験を中止し血小板輸血をしなかったが、輸血回避率の集計では回避されなかった症例として扱った。

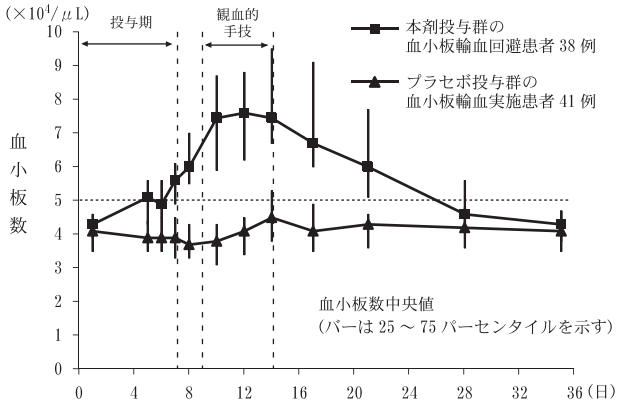


図 17-1　血小板数の推移

副作用発現頻度は 8.3%（4/48 例）であった。副作用は悪心 4.2%（2/48 例）、疼痛、発熱、門脈血栓症、頭痛 2.1%（各 1/48 例）であった[15)、16)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ルストロンボパグはヒトトロンボポエチン受容体に選択的に作用し、トロンボポエチンの一部のシグナル伝達経路を活性化することによりヒト骨髄前駆細胞から巨核球系への細胞の増殖ならびに分化誘導を促進し、血小板数を増加させる[17)]。

18.2 血小板造血作用

18.2.1 ヒト骨髄由来 CD34 陽性細胞に対して巨核球コロニー形成能を示した[17)]。

18.2.2 マウストロンボポエチン受容体の一部をヒト型に改変した遺伝子改変マウスにルストロンボパグを反復経口投与することにより、用量依存的に血小板数が増加した。投与 4 週以降、血小板数は一定の値で推移し、病理組織学的検査で骨髄及び脾臓で巨核球数の産生亢進像が認められた[18)]。

18.3 血小板機能に及ぼす影響

慢性肝疾患による血小板減少患者（成人）8 例に 3mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、アデノシン二リン酸又はコラーゲン誘発の血小板凝集能やアデノシン二リン酸誘発による血小板放出能（P-セレクチンの発現）に対して影響は認められなかった[19)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ルストロンボパグ
(Lusutrombopag)（JAN）

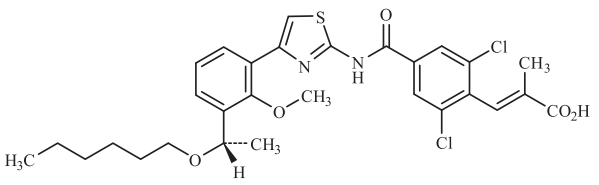
化学名：(2*E*)-3-{2,6-Dichloro-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(hexyloxy)ethyl]-2-methoxyphenyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]phenyl}-2-methylprop-2-enoic acid

分子式：$C_{29}H_{32}Cl_2N_2O_5S$

分子量：591.55

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：185.8℃

分配係数：有機層に分配され、水層への分配は認められなかった。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

7 錠［7 錠（PTP）×1］

23. 主要文献

〔文献請求番号〕

1) 社内資料：健康成人における単回投与試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.4）〔201500886〕
2) 社内資料：健康成人における反復投与試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.5）〔201500887〕
3) 社内資料：慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした後期第 2 相臨床試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.15）〔201500896〕
4) Tateishi,R.et al.:J Gastroenterol.2019;54:171-181〔201800307〕
5) 社内資料：慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした前期第 2 相臨床試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.14）〔201500895〕
6) 社内資料：食事の影響検討試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.3）〔201500889〕
7) Katsube,T. et al.:Clin Ther.2019;41:1747-1754〔201900426〕
8) 社内資料：ヒト蛋白結合率（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.4.4.4）〔201500884〕
9) 社内資料：健康成人におけるマスバランス試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.4.5.7、2.7.6.8）〔201500892〕
10) 社内資料：責任代謝酵素同定試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.4.5.7）〔201500878〕
11) 社内資料：肝機能障害者での薬物動態試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.9）〔201500891〕
12) 社内資料：母集団薬物動態解析（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.2.3.5）〔201500890〕
13) 社内資料：ヒトトランスポーター基質評価（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.4.7.5）〔201500881〕
14) 社内資料：健康成人でのミダゾラムとの薬物相互作用試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.10）〔201500893〕
15) 社内資料：慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした第 3 相臨床試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.16）〔201500897〕
16) Hidaka,H.et al.:Clin Gastroenterol Hepatol.2019;17:1192-1200〔201800458〕
17) 社内資料：*In vitro* における作用（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.2.2、2.6.2.3）〔201500860〕
18) 社内資料：*In vivo* における作用（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.2.2）〔201500861〕
19) 社内資料：慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした血小板機能試験（2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.12）〔201500898〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

25. 保険給付上の注意

本製剤の使用上の注意において、「開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。」とされていることから、このような症例には使用しないこと。また、観血的手技の名称及び実施予定年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

®：登録商標

販売名：ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

※この添付文書(案)は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

1.8　添付文書（案）.....3
1.8.1　添付文書（案）.....3
1.8.2　効能・効果（案）及び設定根拠.....4
1.8.2.1　効能・効果（案）.....4
1.8.2.2　効能・効果（案）の設定根拠.....4
1.8.3　用法・用量（案）及び設定根拠.....6
1.8.3.1　用法・用量（案）.....6
1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠.....6
1.8.4　使用上の注意の設定根拠.....8

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

2023 年●月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
873399

貯　　法：室温保存
有効期間：5 年

トロンボポエチン受容体作動薬
アバトロンボパグ錠
処方箋医薬品注)

承認番号	
販売開始	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

ドプテレット®錠 20mg

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・形状

3.1 組成

販売名	ドプテレット®錠 20mg
有効成分	1 錠中アバトロンボパグマレイン酸塩 23.6 mg（アバトロンボパグとして 20 mg）を含有
添加剤	乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、マクロゴール 4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ドプテレット®錠 20mg
剤型	淡黄色のフィルムコーティング錠
形状	 表面　裏面　側面 直径：約 7.6 mm 厚さ：約 3.8 mm 質量：約 172 mg
識別コード	AVA 20

4.　効能又は効果
待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

5.　効能又は効果に関連する注意
5.1 血小板数などの臨床検査値や臨床症状、観血的手技の種類から、出血のリスクが高いと考えられる場合に使用すること。
5.2 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。

6.　用法及び用量
通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。
投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40 mg
投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60 mg

7.　用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与は観血的手技の施行予定日の 10～13 日前を目安に開始すること。
7.2 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に、血小板数が 50,000/μL 未満に低下していない患者では他の治療法を選択すること。

8.　重要な基本的注意
8.1 観血的手技の施行前には血小板数が十分に増加していることを確認すること。本剤を投与しても、観血的手技の実施に際し十分な血小板数の増加が得られない場合があるため、必要に応じて血小板輸血の準備をするなど、適切な措置を講じること。
8.2 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため、観察を十分に行い、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。［11.1.1 参照］
8.3 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため、本剤投与開始後は観察を十分に行うこと。［11.1.1 参照］
8.4 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため、易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。［17.1.1、17.1.2 参照］

9.　特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者
血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。

9.1.2 先天性血栓症の発現因子を有する患者

先天性血栓症の発現因子（凝固第 V 因子ライデン変異・プロトロンビン G20210A 変異、抗トロンビン欠損症、プロテイン C 又は S 欠損症など）を有する患者は、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。

9.1.3 門脈血流速度が低下している患者

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。門脈血流速度が 10 cm/秒未満の患者は臨床試験では除外されている。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与可否を慎重に判断し、投与する場合は観察を十分に行うこと。

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットで胎盤移行性が確認されている。また、器官形成期のウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で胎児毒性が認められた（無毒性量でのウサギ及びラットの AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量の 35～53 倍）[1]。器官形成期及び授乳期のラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で出生児の生存率低下及び発育遅延が認められた（出生児における無毒性量での母動物及び出生児の AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量のそれぞれ 14 及び 1 倍）[1]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁移行性が認められている[2]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症、血栓塞栓症

門脈血栓症（0.5%）があらわれることがある。[8.2、8.3 参照]

11.2 その他の副作用

器官別大分類	1-5%	1%未満	頻度不明
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫
胃腸障害	悪心	腹痛	
神経系障害	頭痛		
代謝および栄養障害			低ナトリウム血症
血液およびリンパ系障害		貧血	
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	
免疫系障害		過敏症（そう痒、発疹、息詰まり、紅斑、咽頭浮腫、全身性そう痒症、斑状皮疹、顔面腫脹、舌腫脹など）	

13. 過量投与

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓性又は血栓塞栓性の合併症を起こすおそれがある。

13.2 処置

患者の状態及び血小板数を十分にモニターすること。アバトロンボパグの尿中排泄率は約 6%であり[3]、血漿蛋白結合率が高く[4]、透析による除去は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 服用直前にブリスターシートから取り出すよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験において、慢性特発性血小板減少性紫斑病（承認外効能・効果）に対し長期使用した際に、骨髄線維症が報告された。

15.1.2 トロンボポエチン受容体作動薬は、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性を持たず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に起因する影響は評価されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 20 [注)]、40 又は 60 mg を食後に単回経口投与したときのアバトロンボパグの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5]。

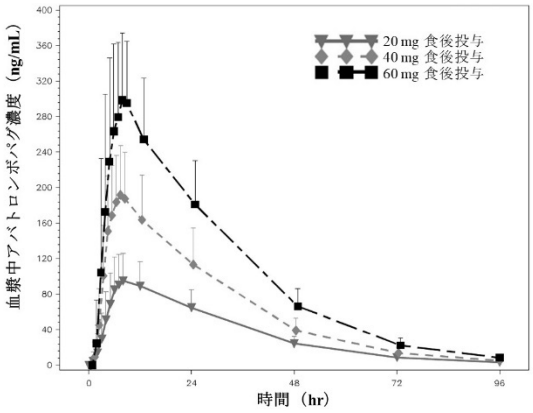


図 1 食後単回経口投与時の血漿中アバトロンボパグ濃度推移（健康成人）（算術平均＋標準偏差）

表 1 食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (mg)	例数	C_{max} *1 (ng/mL)	T_{max} *2 (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ *1 (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ *1 (hr)
20	18	109 (26.9)	7.00 (3.12, 12.0)	3220 (831)	16.4 (2.09)
40	23	208 (54.1)	6.02 (3.00, 12.0)	5870 (1790)	16.1 (1.96)
60	23	332 (93.3)	7.00 (3.00, 24.0)	9400 (2240)	16.0 (1.54)

*1: 算術平均（標準偏差）
*2: 中央値（最小値、最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤 10 mg [注)] を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのアバトロンボパグの薬物動態パラメータは以下のとおりであった [6)]。

表 2 空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (mg)	例数	投与日	C_{max} *1 (ng/mL)	T_{max} *2 (hr)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ *1 (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ *1 (hr)
10	9	1	75.2 (43.9)	6.00 (4.00, 8.00)	1000 (623)	—
		7	112.8 (57.0)	5.00 (3.00, 8.00)	1584 (825)	15.3 (2.86)

*1: 算術平均（標準偏差）
*2: 中央値（最小値、最大値）

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、本剤 40 又は 60 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった [7)]。

表 3 母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} *1 (ng/mL)	AUC *1*2 (ng•hr/mL)	CL/F *1 (L/hr)
40	115	214.3 (42.6)	3717 (62.4)	7.24 (15.6)
60	160	352.2 (47.3)	4820 (85.1)	7.46 (19.6)

*1: 幾何平均値（幾何変動係数%）
*2: 定常状態での 1 日あたりの AUC

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤 40 又は 60 mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比は、40 mg でそれぞれ 0.841 及び 0.922、60 mg でそれぞれ 0.958 及び 1.09 であった [5)]。

表 4 空腹時又は食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (mg)	空腹時/食後	例数	C_{max} *1 (ng/mL)	T_{max} *2 (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ *1 (ng•hr/mL)
40	空腹時	18	239 (46.1)	5.00 (3.00, 12.0)	6130 (47.9)
	食後	23	201 (26.0)	6.02 (3.00, 12.0)	5650 (30.5)
60	空腹時	18	334 (53.0)	5.00 (4.00, 7.00)	8420 (51.7)
	食後	23	320 (28.1)	7.00 (3.00, 24.0)	9160 (23.8)

*1: 幾何平均値（幾何変動係数%）
*2: 中央値（最小値、最大値）

16.3 分布

アバトロンボパグのヒト血漿蛋白結合率は 96%以上であった [4)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

健康成人 6 例に[^{14}C]-アバトロンボパグ 20 mg [注)] を単回経口投与したとき、血漿中に代謝物は検出されなかった。約 88%が糞中に排泄され、そのうち 33.5%が未変化体、43.8%が 4-ヒドロキシ体であった [3)]（外国人データ）。

16.4.2 代謝酵素

アバトロンボパグは主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝された [8)]（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人 6 例に[^{14}C]-アバトロンボパグ 20 mg [注)] を単回経口投与したとき、投与された総放射能の約 88%が糞中に、約 6%が尿中に排泄された [3)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、腎機能正常患者（CL_{cr} 90 mL/min 以上）、軽度の腎機能障害患者（CL_{cr} 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）及び中等度の腎機能障害（CL_{cr} 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）に本剤 40 又は 60 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった [7)]。

表 5　母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の腎機能障害の程度別の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	CL_{cr} (mL/min)	例数	C_{max} *1 (ng/mL)	AUC *1*2 (ng•hr/mL)
40	90 以上	71	172 (56.8)	3670 (55.4)
	60 以上 90 未満	26	156 (69.6)	3260 (76.2)
	30 以上 60 未満	14	199 (64.3)	4290 (62.3)
60	90 以上	104	219 (63.8)	4670 (64.8)
	60 以上 90 未満	37	289 (77.6)	6060 (83.3)
	30 以上 60 未満	15	186 (112)	3750 (122)

*1: 幾何平均値（幾何変動係数%）
*2: 定常状態での 1 日あたりの AUC

16.6.2 肝機能障害患者

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に本剤 40 又は 60 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。

表 6　母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の肝機能障害の程度別の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Child-Pugh 分類	例数	C_{max} *1 (ng/mL)	AUC *1*2 (ng•hr/mL)
40	A	63	182 (61.7)	3870 (59.1)
	B	45	155 (61.0)	3290 (66.5)
	C	7	223 (30.1)	5070 (29.2)
60	A	92	243 (79.4)	5070 (81.2)
	B	58	216 (63.2)	4620 (68.2)
	C	7	211 (49.7)	4640 (60.3)

*1: 幾何平均値（幾何変動係数%）
*2: 定常状態での 1 日あたりの AUC

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

アバトロンボパグは BCRP に対する阻害作用を示し、IC_{50}値は 16.4 μmol/L であった[9]。

16.7.2 その他の薬剤

（1）イトラコナゾール
健康成人 16 例を対象にイトラコナゾール（CYP3A 阻害剤）200 mg を 16 日間反復経口投与（投与 1 日目のみ 1 日 2 回投与し、以降は 1 日 1 回投与）し、イトラコナゾールの投与 7 日目に本剤 20 mg 注) を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 7%、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 37%増加した[10]（外国人データ）。

（2）フルコナゾール
健康成人 16 例を対象にフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A 阻害剤）400 mg を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、フルコナゾールの投与 7 日目に本剤 20 mg 注) を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 17%、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 116%増加した[10]（外国人データ）。

（3）リファンピシン
健康成人 16 例を対象にリファンピシン（CYP2C9 及び CYP3A 誘導剤）600 mg を食事 1 時間前に 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、リファンピシンの投与 7 日目に本剤 20 mg 注) を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 4%増加、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 43%減少した[10]（外国人データ）。

（4）シクロスポリン
健康成人 36 例を対象にシクロスポリン（P-糖蛋白質阻害剤）400 mg 及び本剤 20 mg 注) を併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 34%、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 17%減少した[11]（外国人データ）。

（5）ベラパミル
健康成人 36 例を対象にベラパミル（P-糖蛋白質及び CYP3A 阻害剤）240 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、ベラパミルの投与 7 日目に本剤 20 mg 注) を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 26%、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 61%増加した[11]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、40 又は 60 mg の 1 日 1 回 5 日間投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（E5501-G000-311）

待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者 204 例（日本人 50 例を含む）を対象に、多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験を実施した。本剤［投与前の血小板数が低い（40,000/μL 未満）場合は 60 mg、高い（40,000/μL 以上 50,000/μL 未満）場合は 40 mg］又はプラセボを 1 日 1 回、5 日間、食後に経口投与した。血小板数は投与前までの 2 時点の平均値を用い、いずれの時点も 60,000/μL 未満であることとされた。被験者は、治験薬最終投与 5～8 日後（治験薬投与開始 10～13 日目）に予定する手技を受けることとされた。

投与開始前の血小板数の平均値（最小値-最大値）は、投与前の血小板数が低いコホートでは 32,600（12,000-39,700）/μL、血小板数が高いコホートでは 44,400（36,000-50,000）/μL であった。実施された観血的手技は、腹水穿刺術、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合を含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合を含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー又は生検ありの場合を含む）、肝生検、肝細胞癌に対する化学塞栓療法（TACE）・ラジオ波焼灼術、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、腹腔鏡下処置及び血管カテーテル手技であった。

有効性の主要評価項目とした血小板輸血及

び止血処置を回避した被験者の割合は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれにおいても本剤群でプラセボ群よりも有意に高かった（表 7）。以上のように、本剤の有効性のプラセボに対する優越性が検証された。
本剤群及びプラセボ群の血小板数の推移を図 2 に示す［8.4 参照］。

表 7　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（最大の解析対象集団）[E5501-G000-311 試験]

	血小板数 40,000/μL 未満		血小板数 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満	
	プラセボ (N=43)	本剤 60 mg (N=70)	プラセボ (N=33)	本剤 40 mg (N=58)
血小板輸血及び止血処置を回避した被験者 a), n (%)	15 (34.9)	48 (68.6)	11 (33.3)	51 (87.9)
回避した被験者の割合の 95% CI b)	(20.6, 49.1)	(55.7, 79.4)	(17.2, 49.4)	(79.5, 96.3)
プラセボ群との差 (95% CI) c)	—	33.7 (15.8, 51.6)	—	54.6 (36.5, 72.7)
P 値 (CMH 検定) d)	—	0.0006	—	<0.0001

CI＝ 信頼区間、CMH＝Cochran-Mantel-Haenszel 検定、n＝被験者数
a) ランダム割付けから待機的な観血的手技の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者。治験中止等の理由によりデータが得られなかった被験者は、血小板輸血を受けた（回避しなかった）とみなして解析した。
b) 正規近似に基づく両側 95%信頼区間。
c) プラセボ群との差＝本剤群の回避した被験者の割合−プラセボ群の回避した被験者の割合。95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出。
d) P 値は各コホート内で予定する待機的な観血的手技の出血リスクで調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出。本治験は，投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートの両コホートで，有効性の主要評価項目に統計学的有意差が認められる場合に，成功とみなすこととした。

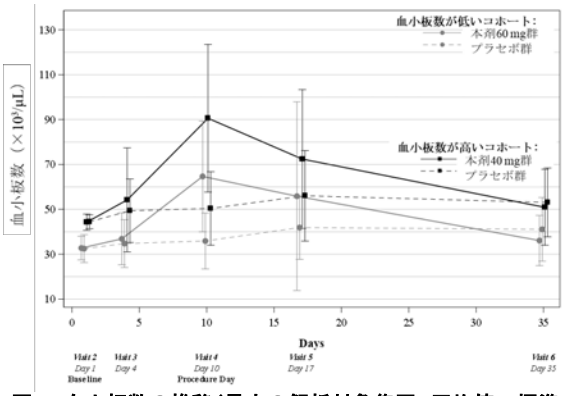


図 2　血小板数の推移（最大の解析対象集団、平均値±標準偏差）[E5501-G000-311 試験]

副作用の発現割合は、投与前の血小板数が低いコホート（本剤 60 mg 群）では 8.6%（6/70 例）、血小板数が高いコホート（本剤 40 mg 群）では 7.0%（4/57 例）であった。主な副作用（発現割合が 1%以上）は、悪心（2.4%）、疲労（1.6%）及び頭痛（1.6%）であった[12]。

17.1.2 海外第 III 相試験（E5501-G000-310）

待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者 231 例（日本人の登録なし）を対象に、多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験を実施した。本剤［投与前の血小板数が低い（40,000/μL 未満）場合は 60 mg、高い（40,000/μL 以上 50,000/μL 未満）場合は 40 mg］又はプラセボを 1 日 1 回、5 日間、食後に経口投与した。血小板数は投与前までの 2 時点の平均値を用い、いずれの時点も 60,000/μL 未満であることとされた。被験者は、治験薬最終投与 5〜8 日後（治験薬投与開始 10〜13 日目）に予定する手技を受けることとされた。
投与開始前の血小板数の平均値（最小値-最大値）は、投与前の血小板数が低いコホートでは 31,000（10,000-44,500）/μL、血小板数が高いコホートでは 44,500（40,000-50,500）/μL であった。実施された観血的手技は、腹水穿刺術、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合を含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合を含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー又は生検ありの場合を含む）、肝生検、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）・ラジオ波焼灼術、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）及び血管カテーテル手技であった。
有効性の主要評価項目とした血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれにおいても本剤群でプラセボ群よりも有意に高かった（表 8）。以上のように、本剤の有効性のプラセボに対する優越性が検証された。
本剤群及びプラセボ群の血小板数の推移を図 3 に示す［8.4 参照］。

表 8　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（最大の解析対象集団）[E5501-G000-310 試験]

	血小板数 40,000/μL 未満		血小板数 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満	
	プラセボ (N=48)	本剤 60 mg (N=90)	プラセボ (N=34)	本剤 40 mg (N=59)
血小板輸血及び止血処置を回避した被験者 a), n (%)	11 (22.9)	59 (65.6)	13 (38.2)	52 (88.1)
回避した被験者の割合の 95% CI b)	(11.0, 34.8)	(55.7, 75.4)	(21.9, 54.6)	(79.9, 96.4)
プラセボ群との差 (95% CI) c)	—	42.6 (27.2, 58.1)	—	49.9 (31.6, 68.2)
P 値 (CMH 検定) d)	—	<0.0001	—	<0.0001

CI＝ 信頼区間、CMH =Cochran-Mantel-Haenszel 検定、n =被験者数
a) ランダム割付けから待機的な観血的手技の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者。治験中止等の理由によりデータが得られなかった被験者は、血小板輸血を受けた（回避しなかった）とみなして解析した。
b) 正規近似に基づく両側 95%信頼区間。
c) プラセボ群との差＝本剤群の回避した被験者の割合−プラセボ群の回避した被験者の割合。95%信頼区間は正規

近似法に基づいて算出。

d) P 値は各コホート内で予定する待機的な観血的手技の出血のリスクで調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出。本治験は，投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートの両コホートで，有効性の主要評価項目に統計学的有意差が認められる場合に，成功とみなすこととした。

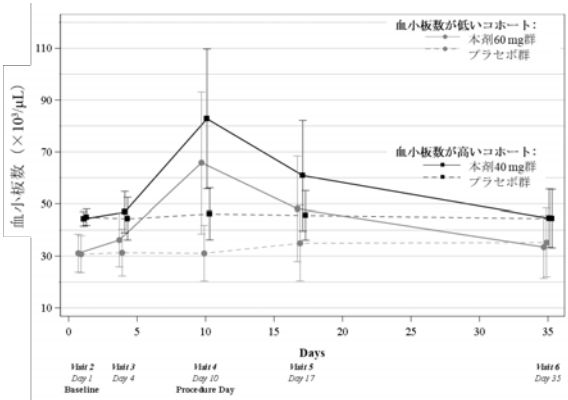


図 3　血小板数の推移（最大の解析対象集団、平均値±標準偏差）[E5501-G000-310 試験]

副作用の発現割合は、投与前の血小板数が低いコホート（本剤 60 mg 群）では 13.5%（12/89 例）、血小板数が高いコホート（本剤 40 mg 群）では 6.9%（4/58 例）であった。主な副作用（発現割合が 1%以上）は、頭痛（2.0%）、悪心（1.4%）、疲労（1.4%）、骨痛（1.4%）及び浮動性めまい（1.4%）であった [13]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アバトロンボパグは、経口投与可能な低分子のトロンボポエチン受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球の増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。アバトロンボパグは、トロンボポエチンと競合することなくトロンボポエチン受容体に結合し、血小板産生を促進する。

18.2 血小板造血作用

18.2.1 ヒト臍帯血 CD34 陽性細胞に対してアバトロンボパグは遺伝子組換えヒトトロンボポエチンと同程度の巨核球コロニー形成能を示した [14]。

18.2.2 ヒトの造血幹細胞（胎児肝臓由来 CD34 陽性細胞）を移植した NOD/SCID マウスにアバトロンボパグを反復経口投与することにより、用量依存的にヒト血小板数が増加した [15]。

18.3 血小板機能

本剤 40 又は 60 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した慢性肝疾患患者 20 例から採取した血小板では、アデノシン二リン酸又はトロンビン受容体アゴニストペプチドの添加の有無によらず、血小板活性化に明らかな影響は認められなかった [16]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

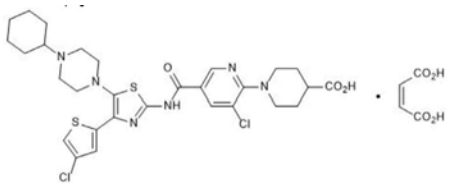
一般的名称：アバトロンボパグマレイン酸塩（Avatrombopag Maleate）（JAN）

化学名：1-(3-Chloro-5-{[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid monomaleate

分子式：$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：765.73

化学構造式：



性状：白色～類白色の粉末

1、3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、*N*-メチルピロリドンに溶けやすく、メタノール、エタノール（99.5）に溶けにくく、水、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、*tert*-ブチルメチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：218°C（マレイン酸の離脱）

分配係数（logD）：>4.0（pH3～9、1-オクタノール/水）

21. 承認条件

（Blank）

22. 包装

10 錠 [10 錠（ブリスターシート）× 1] /箱
15 錠 [15 錠（ブリスターシート）× 1] /箱

23. 主要文献

1) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.6.6.6）
2) 社内資料：乳汁中排泄（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.6.4.6.3）
3) 社内資料：ヒトマスバランス試験（501-PK-901 試験）（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.3）
4) 社内資料：*in vitro* 血漿蛋白結合（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.6.4.4.2）
5) 社内資料：国際共同第 1 相試験（E5501-A001-018 試験）（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.2）
6) 社内資料：日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（E5501-A001-006）（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1）
7) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析報

告書（CPMS-E5501-005R-v1.0）（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.2）

8) 社内資料：*in vitro* 薬物代謝（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.6.4.5.1）
9) 社内資料：排出トランスポーターとの相互作用（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.6.4.8.1）
10) 社内資料：薬物相互作用試験（E5501-G000-019 試験）（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.2）
11) 社内資料：薬物相互作用試験（E5501-G000-008 試験）（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.1）
12) 社内資料：国際共同第 3 相試験（E5501-G000-311 試験）（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.7.6.19）
13) 社内資料：海外共同第 3 相試験（E5501-G000-310 試験）（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.7.6.18）
14) 社内資料：*in vitro* 薬理試験（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1）
15) 社内資料：*in vivo* 薬理試験（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2）
16) 社内資料：血小板機能評価報告書（DDMMYYYY 承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.7）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

旭化成ファーマ株式会社　くすり相談窓口
〒100-0006　東京都千代田区有楽町一丁目 1 番 2 号
フリーダイヤル 0120-114-936
（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

25. 保険給付上の注意

（Blank）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
東京都中央区銀座六丁目 10 番 1 号
GINZA･SIX

26.2 発売元

旭化成ファーマ株式会社
東京都千代田区有楽町一丁目 1 番 2 号

1.8.2　効能・効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

1.8.2.2　効能・効果（案）の設定根拠

アバトロンボパグマレイン酸塩は、経口投与可能な低分子トロンボポエチン（TPO）受容体（c-Mpl とも呼ばれる）作動薬であり、血小板産生の生理的調節因子である TPO と同様の生物学的作用を in vitro 及び in vivo で示す。TPO は造血幹細胞、巨核球系細胞、及び血小板に発現する TPO 受容体への結合及びその活性化を介して、巨核球生成及び血小板産生に作用する。アバトロンボパグは、TPO と競合することなくヒト c-Mpl を活性化し、シグナル伝達を刺激し TPO の生物学的作用を促すことで予測可能な血小板数の増加をもたらす［2.5.1.1 項］。アバトロンボパグは、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の出血リスク及びその他の安全性リスクを最小化し、臨床管理を改善するために、血小板輸血に代わる治療選択肢として開発された［2.5.1.2 項］。

待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの有効性は、申請適応症の患者を対象とした計 4 つのプラセボ対照試験に基づき評価した。その内訳は、2 つの国際共同第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）及び 2 つの第 2 相試験（202 試験及び 204 試験）であり、第 3 相試験の併合データも評価した。4 つの試験はいずれもランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に実施した［2.5.4.1 項］。

アバトロンボパグの臨床効果を検証した主要な有効性データは、2 つの同一デザインの第 3 相試験（310 試験：n=231、311 試験：n=204）から得た。これら 2 試験は日本を含む様々な地域で（日本では 311 試験に 50 名の被験者が参加）、申請用法・用量（40 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回、5 日間）で実施した。両試験ともに、主要評価項目及び副次評価項目で再現性をもって有効性が検証された。これら 2 試験では、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（主要評価項目）［2.5.4.3.1 項］及び待機的処置日に血小板数が目標の 50,000/μL 以上となった被験者の割合（重要な副次評価項目）［2.5.4.3.2 項］が、アバトロンボパグ投与により統計学的に有意に高くなり、臨床的に意味のある改善が認められた。

第 3 相試験の主要評価項目は、待機的処置の実施中や実施後の出血性合併症に対して血小板輸血や止血処置が必要になる被験者の数を最小化するという臨床上の目標を踏まえて設定した。血小板輸血を回避して、血小板輸血不応状態や、発熱性及びアナフィラキシー性の輸血反応、並びに感染症のリスクを低減することは臨床的に重要である。

主要評価項目のレスポンダー（血小板輸血及び止血処置を回避した被験者）の割合は、ベースラインの血小板数別のいずれのコホートでもアバトロンボパグ群でプラセボ群より有意に高かった。ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/μL 未満）では、レスポンダーの

割合は310試験でアバトロンボパグ60 mg群65.6%に対しプラセボ群22.9%、311試験で68.6%に対し34.9%であり、群間差（310試験：42.6%、311試験：33.7 %）は顕著に有意であった（P<0.0001及びP=0.0006、待機的処置の出血リスクを調整したCochran–Mantel–Haenszel検定）。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/μL以上50,000/μL未満）では、310試験でアバトロンボパグ40 mg群88.1%に対しプラセボ群38.2%、311試験で87.9%に対し33.3%であり、群間差（310試験：49.9%、311試験：54.6%）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整したCochran–Mantel–Haenszel検定）。両試験で、プラセボに対するアバトロンボパグの優越性が検証された。

2つの第3相試験の主要評価項目の結果の一貫性は、310試験と311試験の併合解析の結果から更に裏づけられた。ベースラインの血小板数が低いコホートでのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ60 mg群（66.9%）でプラセボ群（28.6%）より高く、群間差（38.3%）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整したCochran–Mantel–Haenszel検定）。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ40 mg群（88.0%）でプラセボ群（35.8%）より高く、群間差（52.2%）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整したCochran–Mantel–Haenszel検定）。

311試験の日本人部分集団の結果は全体集団と一貫していた。ベースラインの血小板数が低いコホートでのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ60 mg群（71.4%）でプラセボ群（10.0%）より高く、群間差（61.4%）は顕著に有意であった（P=0.0022、待機的処置の出血リスクを調整したCochran–Mantel–Haenszel検定）。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ40 mg群（100.0%）でプラセボ群（28.6%）より高く、群間差（71.4%）は顕著に有意であった（P=0.0020、待機的処置の出血リスクを調整したCochran–Mantel–Haenszel検定）。

重要な副次評価項目の結果は、上述の主要評価項目の結果と一貫しており、待機的処置日に血小板数が目標の50,000/μL以上となった被験者の割合は、全体集団でも日本人部分集団でも、ベースラインの血小板数別の2つのコホートのいずれでも、アバトロンボパグ群でプラセボ群より有意に高かった。

日本では、ルストロンボパグ［商品名：ムルプレタ錠（塩野義製薬）］が血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に対する適応症で承認されており、本剤の効能・効果（案）はルストロンボパグと同じとした。

1.8.3　用法・用量（案）及び設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。

投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40 mg

投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60 mg

1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠

基本的な薬物動態と作用発現までの時間

アバトロンボパグの薬物動態学的挙動は日本人と日本人以外で同様であった［2.7.2.3.5.1 項］。アバトロンボパグは、市販予定製剤である第 2 世代（2G）製剤を用いて検討した最高用量の 80 mg まで、線形の薬物動態を示した［2.7.2.2.2.1 項］。2G 製剤を経口投与したときの血漿中濃度推移は、投与後すぐに（0.5～0.75 時間）検出可能な値となり、投与後 6～8 時間でピークに達した。アバトロンボパグの半減期は、用量及び時間に関係なく平均約 19 時間であり、1 日 1 回投与に適していた。母集団薬物動態解析で推定した分布容積は大きく、細胞内に分布すると考えられる［2.7.2.3.2 項］。アバトロンボパグは主に糞中に排泄され、投与量の約 88%を占めた。

第 1 相試験では投与開始後 3～5 日以内に血小板数の増加がみられた。薬力学的作用は、10 mg の低用量アバトロンボパグを経口懸濁液として健康被験者に単回投与した場合でも明らかであった［2.7.2.2.1.1 項］。慢性肝疾患患者を対象とした 202 試験では、血小板数は予測どおりに増加し、ベースラインからの平均変化量は初回投与後 Day 10～14 に最大となり、平均血小板数は Day 25～30 にベースライン値に戻った。慢性肝疾患患者を対象とした 204 試験でも同様に、血小板数の増加は予測どおりで、ベースラインからの平均変化量はアバトロンボパグの各用量群で初回投与後 Day 10（+3）に最大となり、平均血小板数は Day 35（+7）までにベースライン値に戻った。

第 3 相試験の試験ごとのデータ及び併合データでも、同様の血小板数の増加パターンが認められた［2.7.3.3.2.5 項］。2 つのアバトロンボパグ群（40 mg 及び 60 mg）のいずれでも、平均血小板数は 1 日 1 回投与の 5 日目の 5～8 日後に当たる Day 10～13 に最高となり、Day 35（+3）にほぼベースライン値に戻った。

食事の影響

薬物曝露量とそのバラツキに対する食事の影響は、010 試験及び 017 試験で評価した［2.7.1.2.2.3 項及び 2.7.1.2.2.4 項］。また、日本人及び白人被験者が参加した 018 試験で、食事の影響を最終的に評価した［2.7.1.2.2.7 項］。高脂肪食又は低脂肪食の摂取後にアバトロンボパグを投与したとき、アバトロンボパグの吸収速度や吸収量に影響はなかったが、食事の種類にかかわらず、食後投与は空腹時投与と比較してアバトロンボパグの薬物動態パラメータの個体

間及び個体内変動を最大 50%低下させた。したがって、アバトロンボパグは食後投与が推奨される。

第 3 相試験で評価する用量の選択

第 3 相試験の用量を選択するための母集団薬物動態及び PK/PD 解析は、202 試験のデータを用いて実施した。

第 2 相試験では、5 日間投与レジメンで毎日同じ用量で投与した場合と Day 1 にローディングドーズを行った場合を同程度の総投与量で比較して、ローディングドーズを行っても血小板数への効果に対して利点がないことが示されたことから、第 3 相試験ではローディングドーズを行わないこととした。

血小板数に対するシミュレーション結果から、ベースラインの血小板数が低い（40,000/μL 未満）被験者と高い（40,000/μL 以上 50,000/μL 未満）被験者に対して異なる用量を用いると、各コホートで同程度のレスポンダーが得られる利点が示された。ベースラインの血小板数が異なる 2 つのコホート、すなわち 60 mg を 5 日間投与するコホートと 40 mg を 5 日間投与するコホートで、それぞれ 89%及び 91%の被験者が Day 12 に目標の血小板数 50,000/μL 以上を達成すると推定された。

用量反応に関する情報

第 3 相試験の各試験データで示したとおり、ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群、高いコホートの 40 mg 群のいずれでも、平均血小板数は投与 4 日目（Day 4）に増加し始め、Day 10～13（待機的処置日）に 50,000/μL を超える最高値となった［図 2.7.3-12 及び図 2.7.3-14］。第 3 相試験の併合データでも同様に、2 つのアバトロンボパグ群（40 mg 及び 60 mg）のいずれでも、平均血小板数は 1 日 1 回 5 日間投与の 5～8 日後に当たる Day 10～13 に最高となり、その後減少して、Day 35（+3）にほぼベースライン値に戻った［図 2.7.3-17］。

血小板数をベースラインの 50,000/μL 未満から予測可能で一時的な増加をさせ、待機的処置日までに目標値（50,000/μL 以上）に達するようにするためには、PK/PD モデルから 5 日間投与が適切と考えられた。また、待機的処置日に目標の血小板数に達する患者を最大にするとともに、血栓・塞栓イベントのリスクが高まる 200,000/μL 以上（Afdhal, 2012）となる患者を最小限に抑えるために、ベースラインの血小板数によって異なる用量とすること［血小板数が低い患者（40,000/μL 未満）には 60 mg、血小板数が高い患者（40,000/μL 以上 50,000/μL 未満）には 40 mg］が適切と考えられた。

202 試験で得られた知見に基づき、日本人患者を対象とした 204 試験でアバトロンボパグ 20 mg、40 mg、及び 60 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの血小板数に対する効果を検討した結果、全ての用量群でプラセボに比べて有意な血小板数の増加が示された。待機的処置日の血小板数が 50,000/μL 以上に達し、かつベースラインからの変化量が 20,000/μL 以上となった

被験者の割合（主要評価項目）は、プラセボ群（9.1%）に比べて 40 mg 群（63.6%）及び 60 mg 群（40.0%）で有意に高かった（P<0.025、Shirley-Williams 検定）［表 2.7.3-32］。また、待機的処置日の血小板数のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 3,320/μL、20 mg 群で 12,710/μL、40 mg 群で 38,140/μL、60 mg 群で 27,050/μL であり、上述の被験者の割合と同様に、40 mg 群及び 60 mg 群でプラセボ群より有意に大きかった［表 2.7.3-48］。これらの結果に基づき、アバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg の 1 日 1 回投与は血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に対する有効な治療法となることが示唆された。

日本人部分集団

アバトロンボパグの薬物動態が日本人と日本人以外で同様である［2.7.2.2.2 項］ことから、国際共同試験に基づいて本剤の用法・用量を設定することは妥当であると考えられる。

311 試験の日本人部分集団では、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（主要評価項目）は、ベースラインの血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれでも、アバトロンボパグ群（40 mg 又は 60 mg）の方がプラセボ群より有意に高かった［表 2.7.3-19］。待機的処置日に血小板数が目標の 50,000/μL 以上となった被験者の割合も、2 つのコホートのいずれでもアバトロンボパグ群（40 mg 又は 60 mg）の方がプラセボ群より有意に高かった［表 2.7.3-25］。さらに、待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量は、2 つのコホートのいずれでもアバトロンボパグ群（40 mg 又は 60 mg）の方がプラセボ群より大きかった［表 2.7.3-35］。以上の結果は全体集団の結果と一貫しており、日本人患者でも、アバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg の 1 日 1 回投与は慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する有効な治療法となり得ることが示された。

1.8.4　使用上の注意の設定根拠

使用上の注意は、承認されている他の TPO 受容体作動薬を参考に、非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき医療用薬品の添付文書等の記載要領（令和 3 年 6 月 11 日薬生発 06118 第 1 号）及び医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号、令和 2 年 8 月 31 日一部改正）に従って設定した。

使用上の注意	設定根拠
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	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者での重篤な過敏症のリスクを考慮して設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 **5.1 血小板数**などの臨床検査値や臨床症状、観血的手技の種類から、出血のリスクが高いと考えられる場合に使用すること。	臨床試験ではスクリーニング時の血小板数が 40,000/μL 未満（血小板数が低いコホート）又は 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満（血小板数が高いコホート）の患者に本剤を投与した。しかし、血液製剤の使用指針（厚生労働省, 2019）では血小板数の減少のみに基づいて血小板輸血を決定すべきではないとされている。したがって、血小板数などの臨床検査値や臨床症状から出血のリスクが高いと考えられる場合に使用することとした。

使用上の注意	設定根拠
5.2 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。	開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技を予定する患者は臨床試験で除外したことから設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 **7.1** 本剤の投与は観血的手技の施行予定日の10～13 日前を目安に開始すること。	臨床試験結果から設定した。
7.2 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に、血小板数が50,000/μL 未満に低下していない患者では他の治療法を選択すること。	本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていないことから設定した。
8. 重要な基本的注意 **8.1** 観血的手技の施行前には血小板数が十分に増加していることを確認すること。本剤を投与しても、観血的手技の実施に際し十分な血小板数の増加が得られない場合があるため、必要に応じて血小板輸血の準備をするなど、適切な措置を講じること。	処置の前に、本剤投与によって血小板数が十分に増加していることを確認する手順として設定した。また、本剤を投与しても十分な血小板数の増加が得られない場合があるため設定した。
8.2 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため、観察を十分に行い、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。 **8.3** 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため、本剤投与開始後は観察を十分に行うこと。	臨床試験で認められた事例から設定した。
8.4 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため、易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	血小板数は一定期間後に投与前の値に戻り、易出血性の状態も元に戻るため設定した。

使用上の注意	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者** 血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。 **9.1.2 先天性血栓症の発現因子を有する患者** 先天性血栓症の発現因子（凝固第 V 因子ライデン変異・プロトロンビン G20210A 変異、抗トロンビン欠損症、プロテイン C 又は S 欠損症など）を有する患者は、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。 **9.1.3 門脈血流速度が低下している患者** 血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。門脈血流速度が 10 cm/秒未満の患者は臨床試験では除外されている。	血栓症や血栓塞栓症、先天性血栓症など血栓塞栓症の危険因子を有する患者、門脈血流速度が低下している患者は、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。また、臨床試験ではこれらの患者を除外したため臨床経験はない。以上のことから設定した。
9.3 肝機能障害患者 **9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者** 投与可否を慎重に判断し、投与する場合は観察を十分に行うこと。	重度の肝機能障害患者での使用経験は限られていることから設定した。
9.5 妊婦 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットで胎盤移行性が確認されている。また、器官形成期のウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で胎児毒性が認められた（無毒性量でのウサギ及びラットの AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量の 35～53 倍）。器官形成期及び授乳期のラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で出生児の生存率低下及び発育遅延が認められた（出生児における無毒性量での母動物及び出生児の AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量のそれぞれ 14 及び 1 倍）。	生殖発生毒性試験では、催奇形性は認められなかったものの高用量で妊娠期間の延長及び分娩異常、胎児の子宮内発育抑制、出生後の生存率及び次世代の発育抑制が認められた。また、本剤はラットで胎盤を通過し、胎児に移行することが確認された。 以上の理由から、本注意事項を設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁移行性が認められている。	本剤はラットで乳汁移行性が認められており、ヒトでもその可能性が考えられることから設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児での使用経験がないことから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがある。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の適切な処置を行うこと。</td><td>血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で発現した副作用に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用
11.1.1 血栓症、血栓塞栓症
門脈血栓症（0.5%）があらわれることがある。</td><td>血栓症・血栓塞栓症は TPO 受容体作動薬で知られた副作用である。臨床試験で、注目すべき有害事象の血栓・塞栓イベントとして、因果関係が否定できない門脈血栓症が 2 名（311 試験の 40 mg 群及び 202 試験の 80 mg 群）に発現したことから設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th>器官別大分類</th><th>1-5%</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労</td><td>発熱</td><td>末梢性浮腫</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心</td><td>腹痛</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td></td><td>低ナトリウム血症</td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>筋肉痛</td><td></td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>過敏症（そう痒、発疹、息詰まり、紅斑、咽頭浮腫、全身性そう痒症、斑状皮疹、顔面腫脹、舌腫脹など）</td><td></td></tr>
</table></td><td>血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で発現した副作用及び Company Core Data Sheet に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>13. 過量投与
13.1 症状
血小板数が過剰に増加し、血栓性又は血栓塞栓性の合併症を起こすおそれがある。
13.2 処置
患者の状態及び血小板数を十分にモニターすること。アバトロンボパグの尿中排泄率は約 6%であり、血漿蛋白結合率が高く、透析による除去は期待できない。</td><td>過量投与時には、血小板数が過剰に増加し、血栓性又は血栓塞栓性の合併症を起こすおそれがあることから設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意	設定根拠
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** **14.1.1** ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	ブリスターシート包装の薬剤での一般的な注意事項であり、ブリスターシートの誤飲予防策として設定した。
14.1.2 服用直前にブリスターシートから取り出すよう指導すること。	湿気の影響を受けることが示されているため設定した。
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** **15.1.1** 海外臨床試験において、慢性特発性血小板減少性紫斑病（承認外効能・効果）に対し長期使用した際に、骨髄線維症が報告された。 **15.1.2** トロンボポエチン受容体作動薬は、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。	承認外の効能・効果の臨床試験や類薬で認められた情報であるが、重要な転帰であるため情報提供することとした。
15.2 非臨床試験に基づく情報 本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性を持たず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に起因する影響は評価されていない。	毒性試験で薬理活性に起因する影響は評価されていないことを情報提供するため設定した。

参考文献

Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. N Engl J Med. 2012; 367:716-24.

厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針 平成 31 年 3 月. 2019. https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf

ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1） 1.9

一般的名称に係る文書

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　医薬品の一般的名称に関する資料

別紙 1.9-1 参照。

1.9.2　国際一般名に関する資料

別紙 1.9-2 参照。

別紙1.9-1

薬食審査発 0806 第 1 号
平 成 27 年 8 月 6 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　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://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

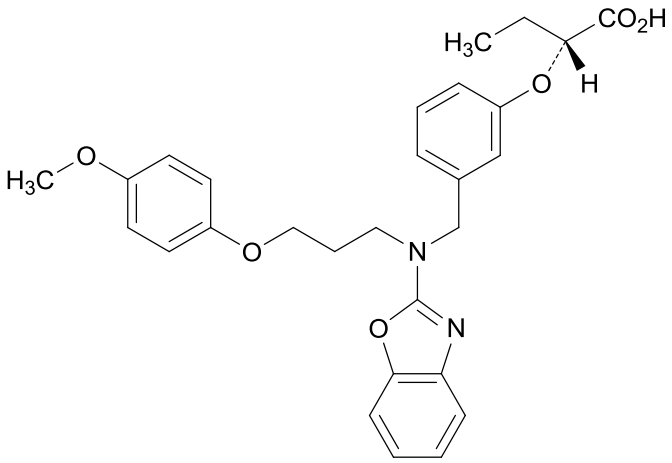
（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

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

登録番号　26-2-A2

JAN（日本名）：ペマフィブラート

JAN（英　名）：Pemafibrate



$C_{28}H_{30}N_2O_6$

(2*R*)-2-[3-({1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノ}メチル)フェノキシ]ブタン酸

(2*R*)-2-[3-({1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino}methyl)phenoxy]butanoic acid

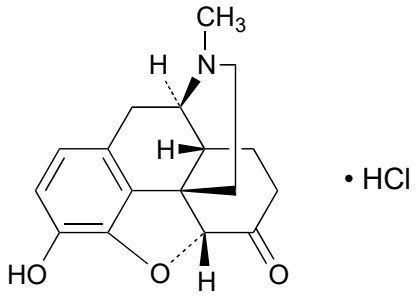
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（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　26-1-B8

JAN（日本名）：ヒドロモルフォン塩酸塩

JAN（英　名）：Hydromorphone Hydrochloride



・HCl

$C_{17}H_{19}NO_3$・HCl

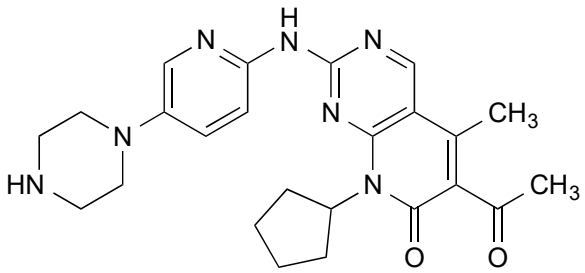
(5*R*)-4,5-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチルモルヒナン-6-オン　一塩酸塩

(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride

登録番号　26-1-B9

JAN（日本名）：パルボシクリブ

JAN（英　名）：Palbociclib



$C_{24}H_{29}N_7O_2$

6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-{[5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

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

登録番号　26-1-B12

JAN（日本名）：アリロクマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Alirocumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNFLG WYQQKPGQPP
NLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYTT
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

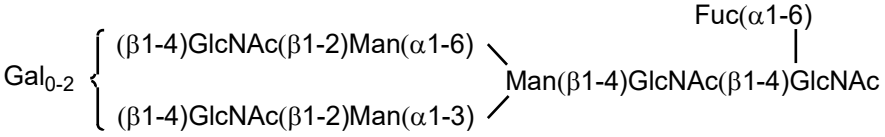
H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWVRQA PGKGLDWVST
ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS
NWGNFDLWGR GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング

L 鎖 C220 – H 鎖 C221，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：



$C_{6484}H_{10020}N_{1740}O_{2034}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2170}H_{3362}N_{582}O_{669}S_{15}$

L 鎖　$C_{1072}H_{1652}N_{288}O_{348}S_{6}$

アリロクマブは，ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である．アリロクマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される．アリロクマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 220 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．

Alirocumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Alirocumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alirocumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

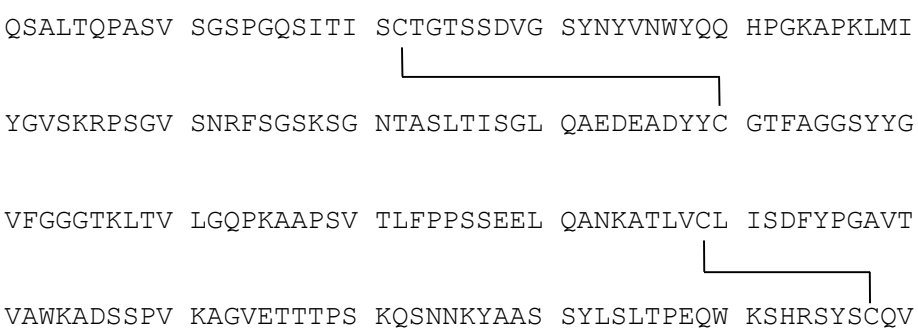
登録番号　26-1-B14

JAN（日本名）：ビマグルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Bimagrumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖



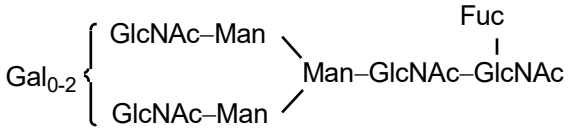
H 鎖



L 鎖 Q1，H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合；H 鎖 K445：プロセシング

L 鎖 C216 – H 鎖 C218，H 鎖 C224 – H 鎖 C224，H 鎖 C227 – H 鎖 C227：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6318}H_{9762}N_{1690}O_{1992}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖：$C_{2161}H_{3347}N_{579}O_{666}S_{17}$

L 鎖：$C_{998}H_{1538}N_{266}O_{330}S_{6}$

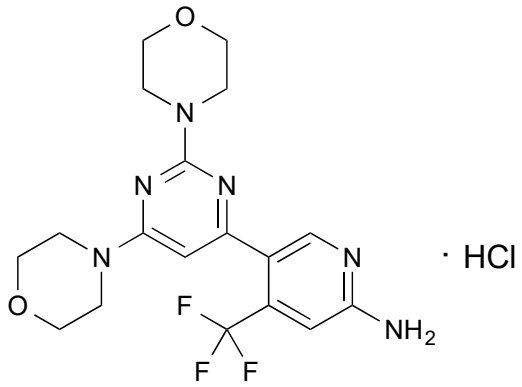
ビマグルマブは，ヒトアクチビン受容体 IIB 型及び IIA 型に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である．ビマグルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ビマグルマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 145,000）である．

Bimagrumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human activin receptor type IIB and IIA. Bimagrumab is produced in Chinese hamster ovary cell. Bimagrumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 145,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L- chains (λ-chains) consisting of 217 amino acid residues each.

登録番号　26-1-B17

JAN（日本名）：ブパルリシブ塩酸塩

JAN（英　名）：Buparlisib Hydrochloride



$C_{18}H_{21}F_3N_6O_2$・HCl

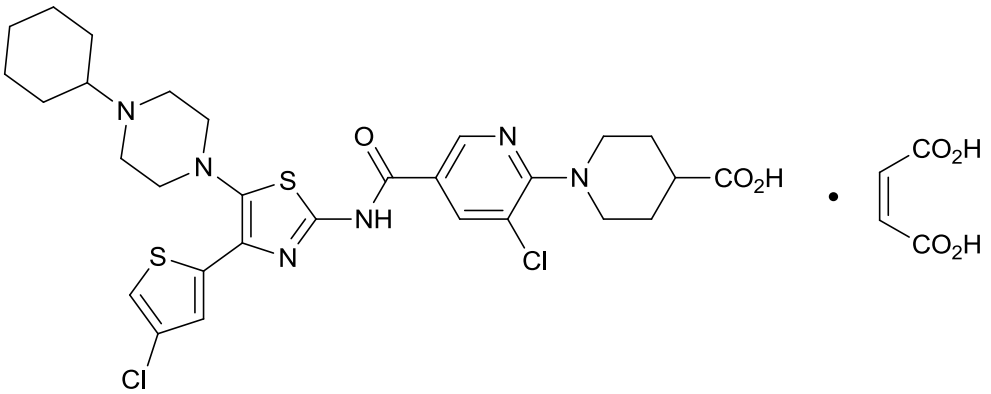
5-[2,6-ビス(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン　一塩酸塩

5-[2,6-Bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine monohydrochloride

登録番号　26-2-B2

JAN（日本名）：アバトロンボパグマレイン酸塩

JAN（英　名）：Avatrombopag Maleate



$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

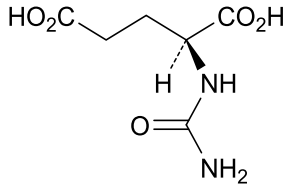
1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸　一マレイン酸塩

1-(3-Chloro-5-{[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid monomaleate

登録番号　26-4-B11

JAN（日本名）：カルグルミン酸

JAN（英　名）：Carglumic Acid



$C_6H_{10}N_2O_5$

(2*S*)-2-(カルバモイルアミノ)ペンタン二酸

(2*S*)-2-(Carbamoylamino)pentanedioic acid

登録番号　26-4-B12

JAN（日本名）：イダルシズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Idarucizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLL YTDGKTYLYW FLQRPGQSPR

RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQSTHFP

HTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H 鎖断片

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGFSLT SYIVDWIRQP PGKGLEWIGV

IWAGGSTGYN SALRSRVSIT KDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCASAAY

YSYYNYDGFA YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL

VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT

QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSC

L 鎖 C219 – H 鎖断片 C225：ジスルフィド結合

$C_{2131}H_{3299}N_{555}O_{671}S_{11}$（2 本鎖）

H 鎖断片　$C_{1065}H_{1641}N_{271}O_{334}S_5$

L 鎖　　$C_{1066}H_{1660}N_{284}O_{337}S_6$

イダルシズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり，マウス抗ダビガトラン抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる．イダルシズマブは，225 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）断片及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）から構成されるタンパク質である．

Idarucizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody Fab fragment composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-dabigatran monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Idarucizumab is a protein composed of an H-chain (γ1-chain) fragment consisting of 225 amino acid residues and an L-chain (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013 **Recommended** INN: List **69**

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 69

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 (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 69

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 (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 69

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 (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (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*

actoxumabum #

actoxumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-(*Clostridium difficile* toxin A), *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; (228-228'':231-231'')-bisdisulfide dimer

actoxumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-(*Clostridium difficile* toxine A), *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (228-228'':231-231'')-bisdisulfure

actoxumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-(toxina A de *Clostridium difficile*), anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (228-228'':231-231'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKSGESLKI SCKGSGYSFT SYWIGWVRQM PGKGLEWMGI  50
FYPGDSSTRY SPSFQGQVTI SADKSVNTAY LQWSSLKASD TAMYYCARRR 100
NWGNAFDIWG QGTMVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY  50
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSTWTFG 100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

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

```
Intra-H  22-96     146-202   263-323    369-427
         22''-96'' 146''-202'' 263''-323'' 369''-427''
Intra-L  23'-89'   135'-195'
         23'''-89''' 135'''-195'''
Inter-H-L  222-215' 222''-215'''
Inter-H-H  228-228'' 231-231''
```

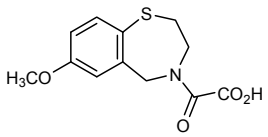
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

```
H CH2 N84.4:
299, 299''
```

aladorianum

aladorian	(7-methoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)oxoacetic acid
aladorian	acide (7-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazépin-4(5*H*)-yl)oxoacétique
aladorián	ácido (7- metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)oxoacético

$C_{12}H_{13}NO_4S$



alirocumabum #

alirocumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01 CHS K2>del (119-447)], (221-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (94.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; (227-227'':230-230'')-bisdisulfide dimer
alirocumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01 CHS K2>del (119-447)], (221-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (94.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure
alirocumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[PCSK9 de *Homo sapiens* (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9)], anticuerpo monoclonal *de Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01 CHS K2>del (119-447)], (221-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (94.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWVRQA PGKGLDWVST  50
ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS 100
NWGNFDLWGR GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNFLG WYQQKPGQPP  50
NLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYTT 100
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC                                  220
```

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

Intra-H 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L 23'-94' 140'-200'
23'"-94'" 140'"-200'"
Inter-H-L 221-220' 221"-220'"
Inter-H-H 227-227" 230-230"

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

H CH2 N84.4:
298, 298"

antithrombinum gamma #

antithrombin gamma

afucosylated antithrombin; human antithrombin-III (ATIII, serpin C1) expressed in fucosyl transferase-negative Chinese Hamster Ovary (CHO) cells (glycoform gamma)

antithrombine gamma

antithrombine afucosylée; antithrombine-III humaine (ATIII, serpine C1) obtenue à partir de culture de cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO) n'exprimant pas la fucosyl transférase (glycoforme gamma)

antitrombina gamma

antitrombina afucosilada; antitrombina-III humana (ATIII, serpina C1) obtenida a partir de cultivo de células ováricas de hamster chino (CHO) que no expresan la fucosil transferasa (glicoforma gamma)

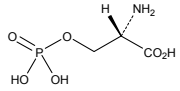
```
HGSPVDICTA KPRDIPMNPM CIYRSPEKKA TEDEGSEQKI PEATNRRVWE 50
LSKANSRFAT TFYQHLADSK NDNDNIFLSP LSISTAFAMT KLGACNDTLQ 100
QLMEVFKFDT ISEKTSDQIH FFFAKLNCRL YRKANKSSKL VSANRLFGDK 150
SLTFNETYQD ISELVYGAKL QPLDFKENAE QSRAAINKWV SNKTEGRITD 200
VIPSEAINEL TVLVLVNTIY FKGLWKSKFS PENTRKELFY KADGESCSAS 250
MMYQEGKFRY RRVAEGTQVL ELPFKGDDIT MVLILPKPEK SLAKVEKELT 300
PEVLQEWLDE LEEMMLVVHM PRFRIEDGFS LKEQLQDMGL VDLFSPEKSK 350
LPGIVAEGRD DLYVSDAFHK AFLEVNEEGS EAAASTAVVI AGRSLNPNRV 400
TFKANRPFLV FIREVPLNTI IFMGRVANPC VK                    432
```

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

8-128 21-95 247-430

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado

S
36
O-phosphonoSer



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

Asn-96 Asn-135 Asn-155 Asn-192

α-Sia→3-β-Gal→3-β-Gl-*N*→2-α-Man→6
α-Sia→3-β-Gal→3-β-Gl-*N*→2-α-Man→3
} β-Man→4-β-Gl-*N*→4-β-Gl-*N*→N

asudemotidum
asudemotide — human DEP domain-containing protein 1A-(294-302)-peptide

asudémotide — protéine 1A humaine contenant le domaine DEP-(294-302)-peptide

asudemotida — proteína 1A humana que contiene el dominio DEP-(294-302)-péptido

$C_{58}H_{80}N_{10}O_{17}$

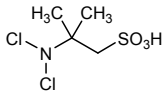
H−Glu—Tyr—Tyr—Glu—Leu—Phe—Val—Asn—Ile−OH

auriclosenum
auriclosene — 2-(dichloroamino)-2-methylpropane-1-sulfonic acid

auriclosène — acide 2-(dichloroamino)-2-méthylpropane-1-sulfonique

auricloseno — ácido 2-(dicloroamino)-2-metilpropano-1-sulfónico

$C_4H_9Cl_2NO_3S$

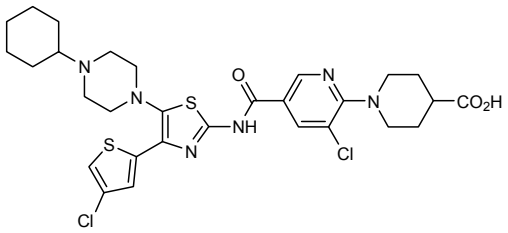


avatrombopagum
avatrombopag — 1-(3-chloro-5-{[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid

avatrombopag — acide 1-(3-chloro-5-{[4-(4-chlorothiophén-2-yl)-5-(4-cyclohexylpipérazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)pipéridine-4-carboxylique

avatrombopag — ácido 1-(3-cloro-5-{[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico

$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2$



balugrastimum #
balugrastim — human serum albumin (585 residues) fusion protein with des-(1-alanine,37-valine,38-serine,39-glutamic acid)-human granulocyte colony-stimulating factor (pluripoietin)

balugrastim — albumine sérique humaine (585 résidus) protéine de fusion avec le dès-(1-alanine,37-valine,38-sérine,39-acide glutamique)-facteur de stimulation des colonies de granulocytes humain (pluripoïétine)

balugrastim — albumina sérica humana (585 residuos) proteína de fusión con el des-(1-alanina,37-valina,38-serina,39-ácido glutámico)-factor humano estimulante de las colonias de granulocitos (pluripoyetina)

```
DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA 50
KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGEMADC CAKQEPERNE 100
CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150
APELLFFAKR YKAAFTECCQ AADKAACLLP KLDELRDEGK ASSAKQRLKC 200
ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK VHTECCHGDL 250
LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300
DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLLRLA 350
KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE 400
YKFQNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSKCCKH PEAKRMPCAE 450
DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK 500
EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550
FAAFVEKCCK ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGLTPLGP ASSLPQSFLL 600
KCLEQVRKIQ GDGAALQEKL CATYKLCHPE ELVLLGHSLG IPWAPLSSCP 650
SQALQLAGCL SQLHSGLFLY QGLLQALEGI SPELGPTLDT LQLDVADFAT 700
TIWQQMEELG MAPALQPTQG AMPAFASAFQ RRAGGVLVAS HLQSFLEVSY 750
RVLRHLAQP     759
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
53-62 75-91 90-101 124-169 168-177 200-246 245-253
265-279 278-289 316-361 360-369 392-438 437-448 461-477
476-487 514-559 558-567 621-627 649-659

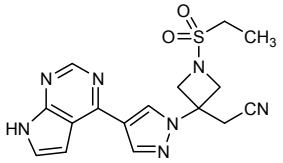
baricitinibum

baricitinib — {1-(ethanesulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}ethanenitrile

baricitinib — {1-(éthanesulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}éthanenitrile

baricitinib — {1-(etanosulfonil)-3-[4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il}etanonitrilo

$C_{16}H_{17}N_7O_2S$



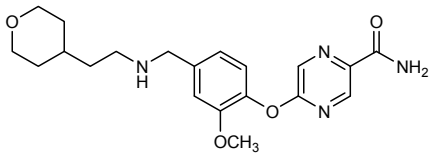
bevenopranum

bevenopran — 5-[2-methoxy-4-({[2-(oxan-4-yl)ethyl]amino}methyl)phenoxy]pyrazine-2-carboxamide

bévénopran — 5-[2-méthoxy-4-({[2-(oxan-4-yl)éthyl]amino}méthyl)phénoxy]pyrazine-2-carboxamide

bevenoprán — 5-[2-metoxi-4-({[2-(oxan-4-il)etil]amino}metil)fenoxi]pirazina-2-carboxamida

$C_{20}H_{26}N_4O_4$



bezlotoxumabum #

bezlotoxumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxin B)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

bezlotoxumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxine B)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

bezlotoxumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[toxina B de *Clostridium difficile*)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKSGESLKI SCKGSGYSFT SYWIGWVRQM PGKGLEWMGI  50
FYPGDSSTRY SPSFQGQVTI SADKSVNTAY LQWSSLKASD TAMYYCARRR 100
NWGNAFDIWG QGTMVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY  50
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSTWTFG 100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

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

```
Intra-H   22-96     146-202    263-323    369-427
          22"-96"   146"-202"  263"-323"  369"-427"
Intra-L   23'-89'   135'-195'
          23'"-89'" 135'"-195'"
Inter-H-L 222-215'  222"-215'"
Inter-H-H 228-228"  231-231"
```

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

```
H CH2 N84.4:
299, 299"
```

birinapantum

birinapant

N,*N*'-[(6,6'-difluoro[1*H*,1'*H*-2,2'-biindole]-3,3'-diyl)bis{methylene[(2*R*,4*S*)-4-hydroxypyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-1-oxobutane-1,2-diyl} bis[(2*S*)-2-(methylamino)propanamide]

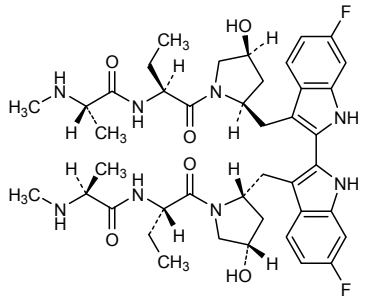
birinapant

N,*N*'-[(6,6'-difluoro[1*H*,1'*H*-2,2'-biindole]-3,3'-diyl)bis{méthylène[(2*R*,4*S*)-4-hydroxypyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-1-oxobutane-1,2-diyl}]bis[(2*S*)-2-(méthylamino)propanamide]

birinapant

N,*N*'-[(6,6'-difluoro[1*H*,1'*H*-2,2'-biindol]-3,3'-diil)bis{metileno[(2*R*,4*S*)-4-hidroxiporrolidina-2,1-diil][(2*S*)-1-oxobutano-1,2-diilo}bis[(2*S*)-2-(metilamino)propanamida]

$C_{42}H_{56}F_2N_8O_6$



blisibimodum #

blisibimod

B-cell activating factor (BAFF)-binding peptide fragment/human IgG1 Fc fusion protein;
glycyl-L-cysteinyl-L-lysyl-L-tryptophyl-{[29-isoleucine(V>I),30-lysine(R>K),31-glutamine(H>Q)]human tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C (BAFF receptor, CD268)-(26-31)-peptidyl}-L-tryptophyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-aspartyl-L-prolyl-L-leucylglycyl-L-serylglycyl-L-seryl-L-alanyl-L-threonylglycylglycyl-L-serylglycyl-L-seryl-L-threonyl-L-alanyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-serylglycyl-L-seryl-L-alanyl-L-threonyl-L-histidyl-L-methionyl-L-leucyl-L-prolylglycyl-L-cysteinyl-L-lysyl-L-tryptophyl-{[29-isoleucine(V>I),30-lysine(R>K),31-glutamine(H>Q)]human tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C (BAFF receptor, CD268)-(26-31)-peptidyl}-L-tryptophyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-aspartyl-L-prolyl-L-leucylpentaglycyl-L-valyl-(human immunoglobulin heavy constant gamma 1 Fc-(6-232)-peptide) dimer (69-69':72-72')-bisdisulfide

blisibimod

protéine de fusion entre le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine et un fragment du peptide se liant au facteur d'activation des cellules B (BAFF);
glycyl-L-cystéinyl-L-lysyl-L-tryptophyl-{[29-isoleucine(V>I),30-lysine(R>K),31-glutamine(H>Q)]membre 13C de la superfamille des récepteurs humains du facteur de nécrose tumorale (TNF) (récepteur du BAFF, CD268)-(26-31)-peptidyl}-L-tryptophyl-L-valyl-L-cystéinyl-L-aspartyl-L-prolyl-L-leucylglycyl-L-serylglycyl-L-séryl-L-alanyl-L-thréonylglycylglycyl-L-sérylglycyl-L-séryl-L-thréonyl-L-alanyl-L-séryl-L-sérylglycyl-L-sérylglycyl-L-séryl-L-alanyl-L-thréonyl-L-histidyl-L-méthionyl-L-leucyl-L-prolylglycyl-L-cystéinyl-L-lysyl-L-tryptophyl-{[29-isoleucine(V>I),30-lysine(R>K),31-glutamine(H>Q)]membre 13C de la superfamille des récepteurs humains du TNF (récepteur du BAFF, CD268)-(26-31)-peptidyl}-L-tryptophyl-L-valyl-L-cystéinyl-L-aspartyl-L-prolyl-L-leucylpentaglycyl-L-valyl-(fragment Fc de la chaîne lourde gamma 1 de l'immunoglobuline humaine-(6-232)-peptide), (69-69':72-72')-bisdisulfure du dimère

blisibimod

proteína de fusión entre el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana y un fragmento del péptido que se une al factor de activación de las células B (BAFF); glicil-L-cisteinil-L-lisil-L-triptofil-{[29-isoleucina(V>I),30-lisina(R>K),31-glutamina(H>Q)]miembro 13C de la superfamilia de receptores humanos del factor de necrosis tumoral (TNF) (receptor del BAFF, CD268)-(26-31)-peptidil}-L-triptofil-L-valil-L-cisteinil-L-aspartil-L-prolil-L-leucilglicil-L-serilglicil-L-seril-L-alanil-L-treonilglicilglicil-L-serilglicil-L-seril-L-treonil-L-alanil-L-seril-L-serilglicil-L-serilglicil-L-seril-L-alanil-L-treonil-L-histidil-L-metionil-L-leucil-L-prolilglicil-L-cisteinil-L-lisil-L-triptofil-{[29-isoleucina(V>I),30-lisina(R>K),31-glutamina(H>Q)]miembro 13C de la superfamilia de receptores humanos del TNF (receptor del BAFF, CD268)-(26-31)-peptidil}-L-triptofil-L-valil-L-cisteinil-L-aspartil-L-prolil-L-leucilpentaglicil-L-valil-(fragmento Fc de la cadena pesada gamma 1 de la inmunoglobulina humana-(6-232)-péptido), (69-69':72-72')-bisdisulfuro del dímero

Monomer / Monomère / Monómero

```
GCKWDLLIKQ WVCDPLGSGS ATGGSGSTAS SGSGSATHML PGCKWDLLIK 50
QWVCDPLGGG GGVDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP 100
EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT 150
VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE 200
LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY 250
SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK            290
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
2-13 2'-13' 43-54 43'-54' 69-69' 72-72' 104-164 104'-164' 210-268 210'-268'

burlulipasum #

burlulipase

lipase (triacylglycerol lipase, EC-3.1.1.3) which amino acids sequence is common to *Burkholderia plantarii* and *Burkholderia glumae*

burlulipase

lipase (triacylglycérol lipase, EC-3.1.1.3) dont la séquence d'acides aminés est commune à *Burkholderia plantarii* et *Burkholderia glumae*

burlulipasa

lipasa (triacilglicerol lipasa, EC-3.1.1.3) cuya secuencia de aminoácidos es comune a *Burkholderia plantarii* y *Burkholderia glumae*

```
ADTYAATRYP VILVHGLAGT DKFANVVDYW YGIQSDLQSH GAKVYVANLS 50
GFQSDDGPNG RGEQLLAYVK QVLAATGATK VNLIGHSQGG LTSRYVAAVA 100
PQLVASVTTI GTPHRGSEFA DFVQDVLKTD PTGLSSTVIA AFVNVFGTLV 150
SSSHNTDQDA LAALRTLTTA QTATYNRNFP SAGLGAPGSC QTGAATETVG 200
GSQHLLYSWG GTAIQPTSTV LGVTGATDTS TGTLDVANVT DPSTLALLAT 250
GAVMINRASG QNDGLVSRCS SLFGQVISTS YHWNHLDEIN QLLGVRGANA 300
EDPVAVIRTH VNRLKLQGV                                   319
```

Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro
190-269

cebranopadolum

cebranopadol

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

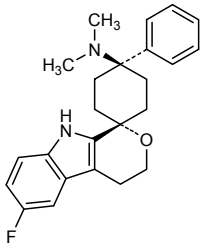
cébranopadol

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

cebranopadol

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

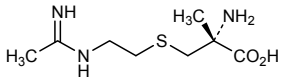
$C_{24}H_{27}FN_2O$



cindunistatum

cindunistat	*S*-[2-(acetimidoylamino)ethyl]-2-methyl-L-cysteine
cindunistat	*S*-[2-(acétimidoylamino)éthyl]-2-méthyl-L-cystéine
cindunistat	*S*-[2-(acetimidoilamino)etil]-2-metil-L-cisteina

$C_8H_{17}N_3O_2S$



clazakizumabum #

clazakizumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6 (interleukin 6, IL-6)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (83.50%) -(IGHD)-IGHJ3*02 M123>L (115)) [8.8.14] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CH2 N84.4>A (300) (121-450)], (223-217')-disulfide with kappa light chain (1'-217') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (89.10%) -IGKJ4*01) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens* IGKC*01 (111'-217')]; (229-229":232-232")-bisdisulfide dimer
clazakizumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6 (interleukine 6, IL-6)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (83.50%) -(IGHD)-IGHJ3*02 M123>L (115)) [8.8.14] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CH2 N84.4>A (300) (121-450)], (223-217')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-217') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (89.10%) -IGKJ4*01) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens* IGKC*01 (111'-217')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure
clazakizumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[IL6 de *Homo sapiens* (interleukina 6, IL-6)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-450) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (83.50%) -(IGHD)-IGHJ3*02 M123>L (115)) [8.8.14] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CH2 N84.4>A (300) (121-450)], (223-217')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-217') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (89.10%) -IGKJ4*01) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens* IGKC*01 (111'-217')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS NYYVTWVRQA PGKGLEWVGI  50
IYGSDETAYA TSAIGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDS 100
SDWDAKFNLW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIN NELSWYQQKP GKAPKLLIYR  50
ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP DDFATYYCQQ GYSLRNIDNA 100
FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ 150
WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT 200
HQGLSSPVTK SFNRGEC                                     217
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H 22-95 147-203 264-324 370-428
22"-95" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L 23'-88' 137'-197'
23'"-88'" 137'"-197'"
Inter-H-L 223-217' 223"-217'"
Inter-H-H 229-229" 232-232"

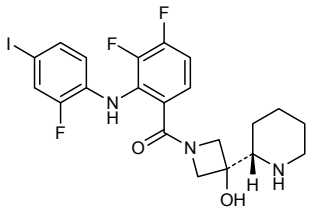
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
None : H CH2 N84.4>A

cobimetinibum
cobimetinib — [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)phenyl]{3-hydroxy-3-[(2*S*)-piperidin-2-yl]azetidin-1-yl}methanone

cobimétinib — [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)phényl]{3-hydroxy-3-[(2*S*)-pipéridin-2-yl]azétidin-1-yl}méthanone

cobimetinib — [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)fenil]{3-hidroxi-3-[(2*S*)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}metanona

$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$



crisantaspasum #
crisantaspase — L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi* tetramer α_4

crisantaspase — L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi*, tétramère α_4

crisantaspasa — L-asparaginasa (EC 3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa) de *Erwinia chrysanthemi,* tetrámero α_4

$C_{1546}H_{2510}N_{432}O_{476}S_9$ (monomer)
Monomer / Monomère / Monómero

```
ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI AVPEVKKLA  50
NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEL LARDDVDGVV ITHGTDTVEE 100
SAYFLHLTVK SDKPVVFVAA MRPATAISAD GPMNLLEAVR VAGDKQSRGR 150
GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFKAN EEGYLGVIIG NRIYYQNRID 200
KLHTTRSVFD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIVYAGM 250
GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVVIRSTRTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP 300
AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY                          327
```

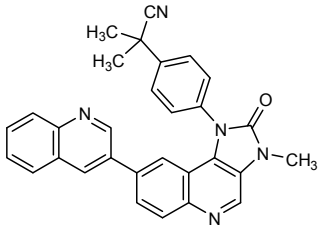
dactolisibum

dactolisib — 2-methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-8-(quinolin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-*c*]quinolin-1-yl}phenyl)propanenitrile

dactolisib — 2-méthyl-2-{4-[3-méthyl-2-oxo-8-(quinoléin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-*c*]quinoléin-1-yl]phényl}propanenitrile

dactolisib — 2-metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}fenil)propanonitrilo

$C_{30}H_{23}N_5O$



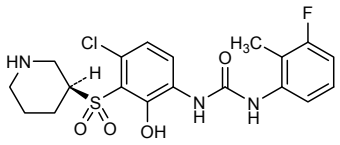
danirixinum

danirixin — 1-(4-chloro-2-hydroxy-3-{[(3*S*)-piperidine-3-sulfonyl]phenyl}-3-(3-fluoro-2-methylphenyl)urea

danirixine — 1-(4-chloro-2-hydroxy-3-{[(3*S*)-pipéridine-3-sulfonyl]phényl}-3-(3-fluoro-2-méthylphényl)urée

danirixina — 1-(4-cloro-2-hidroxi-3-{[(3*S*)-piperidina-3-sulfonil]fenil}-3-(3-fluoro-2-metilfenil)urea

$C_{19}H_{21}ClFN_3O_4S$



demcizumabum #

demcizumab — immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)], humanized monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-444) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (114) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG2*01 CHS K2>del (120-444)], (133-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (76.20%) -IGKJ1*01 Q120>G (104)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; (221-221":222-222":225-225":228-228")-tetrakisdisulfide dimer

demcizumab	immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 (1-444) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (114) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG2*01 CHS K2>del (120-444)], (133-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (76.20%) -IGKJ1*01 Q120>G (104)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dimère (221-221":222-222":225-225":228-228")-tétrakisdisulfure
demcizumab	inmunoglobulina G2-kappa, anti-[DLL4 (delta-like 4) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-444) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (114) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG2*01 CHS K2>del (120-444)], (133-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (76.20%) -IGKJ1*01 Q120>G (104)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dímero (221-221":222-222":225-225":228-228")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKI SCKASGYSFT AYYIHWVKQA PGQGLEWIGY  50
ISSYNGATNY NQKFKGRVTF TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARDY 100
DYDVGMDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSNFGTQTY 200
TCNVDHKPSN TKVDKTVERK CCVECPPCPA PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV 300
VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLP 350
PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSDG 400
SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPG       444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT ISCRASESVD NYGISFMKWF QQKPGQPPKL  50
LIYAASNQGS GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEVPW 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

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

```
Intra-H  22-96    146-202    259-319    365-423
         22"-96"  146"-202"  259"-319"  365"-423"
Intra-L  23'-92'   138'-198'
         23'"-92'" 138'"-198'"
Inter-H-L  133-218'  133"-218'"
Inter-H-H  221-221"  222-222"  225-225"  228-228"
```

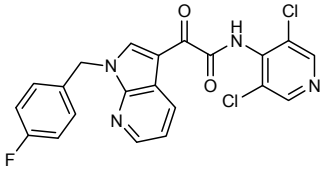
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
295, 295"

elbimilastum

elbimilast	*N*-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-2-{1-[(4-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl}-2-oxoacetamide
elbimilast	*N*-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-2-{1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl}-2-oxoacétamide
elbimilast	*N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-{1-[(4-fluorofenil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-2-oxoacetamida

$C_{21}H_{13}Cl_2FN_4O_2$



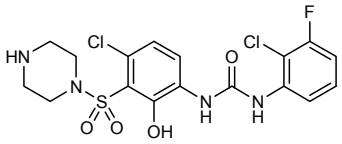
elubrixinum

elubrixin — 1-(2-chloro-3-fluorophenyl)-3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(piperazine-1-sulfonyl)phenyl]urea

élubrixine — 1-(2-chloro-3-fluorophényl)-3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(pipérazine-1-sulfonyl)phényl]urée

elubrixina — 1-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-1-sulfonil)fenil]urea

$C_{17}H_{17}Cl_2FN_4O_4S$



empegfilgrastimum #

empegfilgrastim — [1-(*N*-{4-[ω-methoxypoly(oxyethylene)]butyl}-L-methionine)]human granulocyte colony-stimulating factor (pluripoietin)

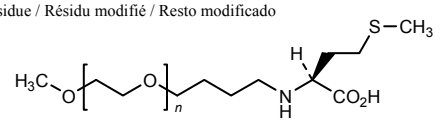
empegfilgrastim — [1-(*N*-{4-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]butyl}-L-méthionine)]facteur de stimulation des colonies de granulocytes humain (pluripoïétine)

empegfilgrastim — [1-(*N*-{4-[ω-metoxipoli(oxietileno)]butil}-L-metionina)]factor humano de estimulación de las colonias de granulocitos (pluripoyetina)

```
MTPLGPASSL PQSFLLKCLE QVRKIQGDGA ALQEKLCATY KLCHPEELVL 50
LGHSLGIPWA PLSSCPSQAL QLAGCLSQLH SGLFLYQGLL QALEGISPEL 100
GPTLDTLQLD VADFATTIWQ QMEELGMAPA LQPTQGAMPA FASAFQRRAG 150
GVLVASHLQS FLEVSYRVLR HLAQP                          175
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
37-43 65-75

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado
M
1
PEG-Met



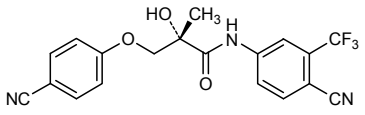
enobosarmum

enobosarm — (2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-*N*-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamide

énobosarm — (2*S*)-3-(4-cyanophénoxy)-*N*-[4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl]-2-hydroxy-2-méthylpropanamide

enobosarm — (2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida

$C_{19}H_{14}F_3N_3O_3$



enoticumabum #

enoticumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*01 CHS K2>del (124-452)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (232-232":235-235")-bisdisulfide dimer

énoticumab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*01 CHS K2>del (124-452)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure

enoticumab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*01 CHS K2>del (124-452)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVSF  50
LWYDGTNKNY VESVKGRFTI SRDNSKNMLY LEMNSLRAED TAVYYCARDH 100
DFRSGYEGWF DPWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
PG                                                      452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQH RSNWPPTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

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

```
Intra-H   22-96    150-206    267-327    373-431
          22"-96"  150"-206"  267"-327"  373"-431"
Intra-L   23'-88'    134'-194'
          23'"-88'"  134'"-194'"
Inter-H-L  226-214'  226"-214'"
Inter-H-H  232-232"  235-235"
```

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

```
H CH2 N84.4:
303, 303"
```

ensereptidum

ensereptide — acetyl(human lactotransferrin-(15-39)-peptidamide)

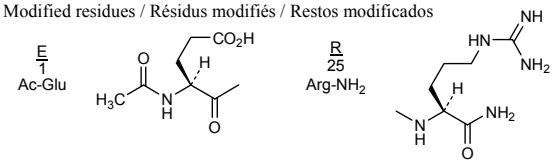
ensséreptide — acétyl(lactotransferrine humaine-(15-39)-peptidamide)

ensereptida — acetil(lactotransferrina humana-(15-39)-peptidamida)

EATKCFQWQR NMRKVRGPPV SCIKR 25

Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro
5 - 22

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



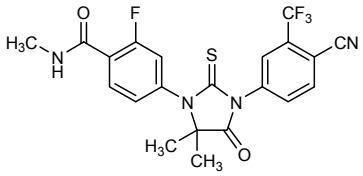
enzalutamidum

enzalutamide — 4-{3-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-*N*-methylbenzamide

enzalutamide — 4-{3-[4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-4-oxo-2-sulfanylidèneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-*N*-méthylbenzamide

enzalutamida — 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}-2-fluoro-*N*-metilbenzamida

$C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$



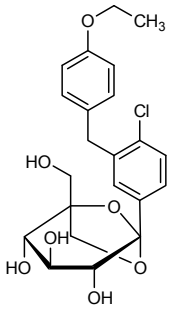
ertugliflozinum

ertugliflozin — (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-1-(hydroxymethyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol

ertugliflozine — (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-{4-chloro-3-[(4-éthoxyphényl)méthyl]phényl}-1-(hydroxyméthyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol

ertugliflozina — (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-{4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil}-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol

$C_{22}H_{25}ClO_7$



etirinotecanum pegolum

etirinotecan pegol

tetrakis{(4*S*)-9-([1,4'-bipiperidine]-1'-carbonyloxy)-4,11-diethyl-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-4-yl} *N*,*N*',*N*'',*N*'''-{methanetetrayltetrakis[methylenepoly(oxyethylene)oxy(1-oxoethylene)]}tetraglycinate

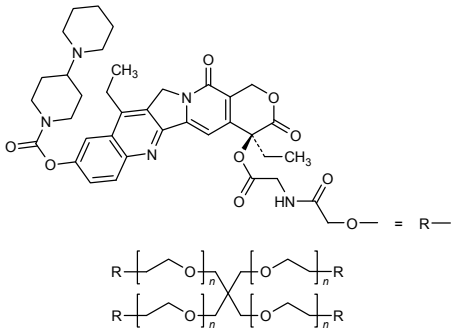
étirinotécan pégol

N,*N*',*N*'',*N*'''-{méthanetétrayltétrakis[méthylènepoly(oxyéthylène)oxy(1-oxoéthylène)]}tétraglycinate de tétrakis{(4*S*)-9-([1,4'-bipipéridine]-1'-carbonyloxy]-4,11-diéthyl-3,14-dioxo-3,4,12,14-tétrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléin-4-yle}

etirinotecán pegol

N,*N*',*N*'',*N*'''-{metanotetrailtetrakis[metilenepoli(oxietilene)oxi(1-oxoetileno)]}tetraglicinato de tetrakis{(4*S*)-9-([1,4'-bipiperidina]-1'-carboniloxi]-4,11-dietil-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-4-ilo}

$C_{153}H_{176}N_{20}O_{36}$ $[C_8H_{16}O_4]_n$



evogliptinum

evogliptin

(3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-(*tert*-butoxymethyl)piperazin-2-one

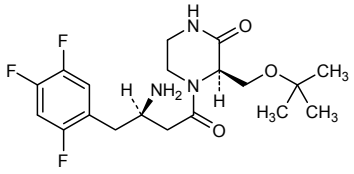
évogliptine

(3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophényl)butanoyl]-3-(*tert*-butoxyméthyl)pipérazin-2-one

evogliptina

(3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(*terc*-butoximetil)piperazin-2-ona

$C_{19}H_{26}F_3N_3O_3$



fasiglifamum

fasiglifam

[(3*S*)-6-({(2',6'-dimethyl-4'-[3-(methanesulfonyl)propoxy]-[1,1'-biphenyl]-3-yl)}methoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]acetic acid

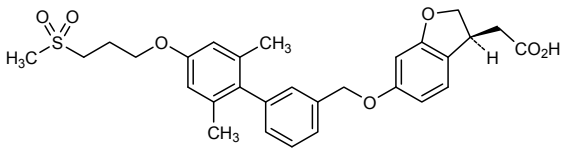
fasiglifam

acide [(3*S*)-6-({{2',6'-diméthyl-4'-[3-(méthanesulfonyl)propoxy]-[1,1'-biphényl]-3-yl}méthoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]acétique

fasiglifam

ácido [(3*S*)-6-({{2',6'-dimetil-4'-[3-(metanosulfonil)propoxi]-[1,1'-bifenil]-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético

$C_{29}H_{32}O_7S$



fasinumabum #

fasinumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* NGF (nerve growth factor, nerve growth factor beta polypeptide, NGFB, beta-NGF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-24*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG4*01 hinge S10>P (227) (120-446)], (133-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (225-225":228-228")-bisdisulfide dimer

fasinumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* NGF (facteur de croissance du nerf, facteur de croissance du nerf polypeptide bêta, NGFB, bêta-NGF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-24*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG4*01 charnière S10>P (227) (120-446)], (133-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure

fasinumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[NGF de *Homo sapiens* (factor de crecimiento neuronal, factor de crecimiento neuronal polipéptido beta, NGFB, beta-NGF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens;*
cadena pesada gamma4 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-24*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG4*01 bisagra S10>P (227) (120-446)], (133-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGFTLT ELSIHWVRQA PGKGLEWMGG  50
FDPEDGETIY AQKFQGRVTM TEDTSTDTAY MELTSLRSED TAVYYCSTIF 100
GVVTNFDNWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY 200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLGK     446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASAGDRVT ITCRASQAIR NDLGWYQQKP GKAPKRLIYA  50
AFNLQSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDLASYYCQQ YNRYPWTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

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

```
Intra-H  22-96    146-202    260-320    366-424
         22"-96"  146"-202"  260"-320"  366"-424"
Intra-L  23'-88'   134'-194'
         23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L  133-214'  133"-214'"
Inter-H-H  225-225"  228-228"
```

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

```
H CH2 N84.4:
296, 296"
```

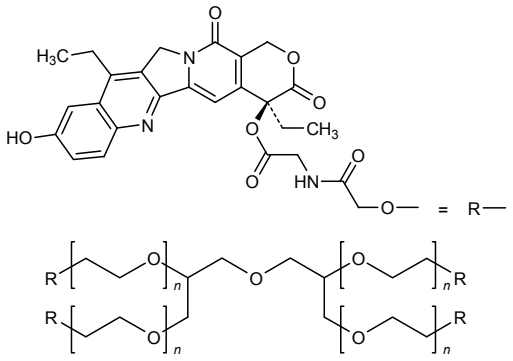
firtecanum pegolum

firtecan pegol — tetrakis[(4*S*)-4,11-diethyl-9-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-4-yl] *N*,*N*′,*N*″,*N*‴-(oxybis{(propane-3,1,2-triyl)bis[poly(oxyethylene)oxy(1-oxoethylene)]})tetraglycinate

firtécan pégol — *N*,*N*′,*N*″,*N*‴-(oxybis{(propane-3,1,2-triyl)bis[poly(oxyéthylène)oxy(1-oxoéthylène)]})tétraglycinate de tétrakis[(4*S*)-4,11-diéthyl-9-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tétrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléin-4-yle]

firtecán pegol — *N*,*N*′,*N*″,*N*‴-(oxibis{(propano-3,1,2-triil)bis[poli(oxietileno)oxi(1-oxoetileno)]})tetraglicinato de tetrakis[(4*S*)-4,11-dietil-9-hidroxi-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-4-ilo]

$C_{110}H_{106}N_{12}O_{33}$ $(C_2H_4O)_{4n}$



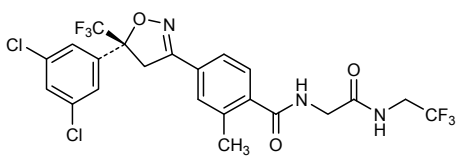
fluralanerum

fluralaner — 4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]-2-methyl-*N*-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl}benzamide

fluralaner — 4-[(5*RS*)-5-(3,5-dichlorophényl)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-1,2-isoxazol-3-yl]-2-méthyl-*N*-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroéthyl)amino]éthyl}benzamide

fluralaner — 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metil-*N*-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}benzamida

$C_{22}H_{17}Cl_2F_6N_3O_3$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

futuximabum #

futuximab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (epidermal growth factor receptor, ERBB1, HER1) domain III], chimeric monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-452) [*Mus musculus* VH (IGHV1S5*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CHS K2>del (124-452)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-96*01 -IGKJ1*02) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (232-232'':235-235'')-bisdisulfide dimer

futuximab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique ERBB1, HER1) domaine III], anticorps monoclonal chimérique;
chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Mus musculus* VH (IGHV1S5*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CHS K2>del (124-452)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-96*01 -IGKJ1*02) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-232'':235-235'')-bisdisulfure

futuximab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[EGFR de *Homo sapiens* (receptor del factor de crecimiento epidérmico ERBB1, HER1) dominio III], anticuerpo monoclonal quimérico;
cadena pesada gamma1 (1-452) [*Mus musculus* VH (IGHV1S5*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CHS K2>del (124-452)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-96*01 -IGKJ1*02) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232'':235-235'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT SYWMHWVKQR PGQGLEWIGN  50
IYPGSRSTNY DEKFKSKATL TVDTSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCTRNG 100
DYYVSSGDAM DYWGQGTSVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
PG                                                      452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRTSQDIG NYLNWYQQKP DGTVKLLIYY  50
TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FSLTINNVEQ EDVATYFCQH YNTVPPTFGG 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

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

```
Intra-H  22-96    150-206   267-327    373-431
         22''-96''  150''-206''  267''-327''  373''-431''
Intra-L  23'-88'   134'-194'
         23'''-88'''  134'''-194'''
Inter-H-L  226-214'  226''-214'''
Inter-H-H  232-232''  235-235''
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 84.4:
303, 303''

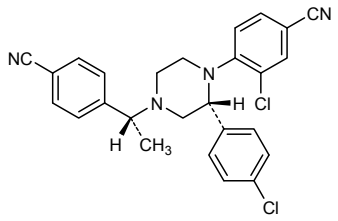
giminabantum

giminabant — 3-chloro-4-{(2*R*)-2-(4-chlorophenyl)-4-[(1*R*)-1-(4-cyanophenyl)ethyl]piperazin-1-yl}benzonitrile

giminabant — 3-chloro-4-{(2*R*)-2-(4-chlorophényl)-4-[(1*R*)-1-(4-cyanophényl)éthyl]pipérazin-1-yl}benzonitrile

giminabant — 3-cloro-4-{(2*R*)-2-(4-clorofenil)-4-[(1*R*)-1-(4-cianofenil)etil]piperazin-1-il}benzonitrilo

$C_{26}H_{22}Cl_2N_4$



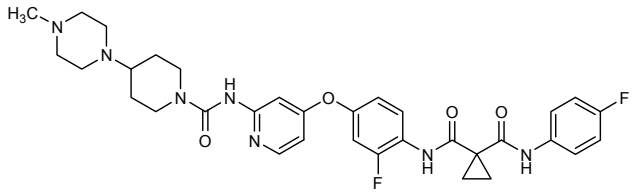
golvatinibum

golvatinib — *N*-[2-fluoro-4-({2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidine-1-carboxamido]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-*N*'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

golvatinib — *N*-[2-fluoro-4-({2-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridine-1-carboxamido]pyridin-4-yl}oxy)phényl]-*N*'-(4-fluorophényl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

golvatinib — *N*-[2-fluoro-4-({2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamido]piridin-4-il}oxi)fenil]-*N*'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

$C_{33}H_{37}F_2N_7O_4$



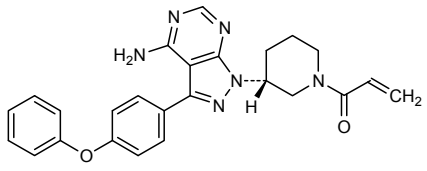
ibrutinibum

ibrutinib — 1-{(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

ibrutinib — 1-{(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phénoxyphényl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]pipéridin-1-yl}prop-2-én-1-one

ibrutinib — 1-{(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona

$C_{25}H_{24}N_6O_2$



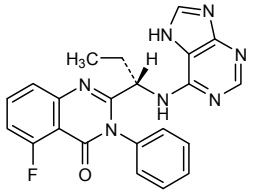
idelalisibum

idelalisib — 5-fluoro-3-phenyl-2-{(1*S*)-1-[(7*H*-purin-6-yl)amino]propyl}quinazolin-4(3*H*)-one

idélalisib — 5-fluoro-3-phényl-2-[(1*S*)-1-(7*H*-purin-6-ylamino)propyl]quinazolin-4(3*H*)-one

idelalisib — 5-fluoro-3-fenil-2-[(1*S*)-1-(7*H*-purin-6-ilamino)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona

$C_{22}H_{18}FN_7O$



imgatuzumabum #

imgatuzumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (epidermal growth factor receptor, ERBB1, HER1)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CHS K2>del (121-449)], (223-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213"')]; (229-229":232-232")-bisdisulfide dimer

imgatuzumab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique ERBB1, HER1)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CHS K2>del (121-449)], (223-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213"')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

imgatuzumab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[EGFR de *Homo sapiens* (receptor del factor de crecimiento epidérmico ERBB1, HER1)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CHS K2>del (121-449)], (223-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213"')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYKIHWVRQA PGQGLEWMGY  50
FNPNSGYSTY AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARLS 100
PGGYYVMDAW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIN NYLNWYQQKP GKAPKRLIYN  50
TNNLQTGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ HNSFPTFGQG 100
TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

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

Intra-H 22-96 147-203 264-324 370-428
22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L 23'-88' 133'-193'
23'"-88'" 133'"-193'"
Inter-H-L 223-213' 223"-213'"
Inter-H-H 229-229" 232-232"

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

H CH2 N84.4:
300, 300"

insulinum peglisprum

insulin peglispro

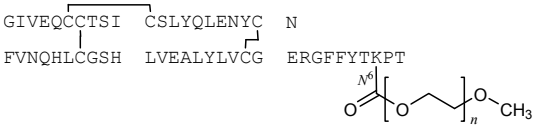
macrogol 20000 pegylated insulin lispro:
[28^{B}-(6-*N*-{[ω-methoxypoly(oxyethylene)]carbonyl}-L-lysine), 29^{B}-L-proline]human insulin

insuline péglispro

insuline lispro pégylée avec du macrogol 20000:
[28^{B}-(6-*N*-{[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]carbonyl}-L-lysine), 29^{B}-L-proline]insuline humaine

insulina peglispro

insulina lispro pegilada con macrogol 20000:
[28^{B}-(6-*N*-{[ω-metoxipoli(oxietileno)]carbonil}-L-lisina), 29^{B}-L-prolina]insulina humana



lampalizumabum #

lampalizumab

immunoglobulin Fab G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CFD (complement factor D)], humanized monoclonal antibody;
VH -(CH1-hinge) gamma1 heavy chain (1-223) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1 (116-213), hinge 1-10 (214-223)], (218-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (77.90%) -IGKJ2*01 L124>V (104) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]

lampalizumab

immunoglobuline Fab G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CFD (facteur D du complément)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde VH -(CH1-charnière) gamma1 (1-223) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1 (116-213), charnière 1-10 (214-223)], (218-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (77.90%) -IGKJ2*01 L124>V (104) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]

lampalizumab

inmunoglobulina Fab G1-kappa, anti-[CFD (factor D del complemento) *de Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada VH -(CH1-bisagra) gamma1 (1-223) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1 (116-213), bisagra 1-10 (214-223)], (218-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (77.90%) -IGKJ2*01 L124>V (104) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGPE LKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVRQA PGQGLEWMGW  50
INTYTGETTY ADDFKGRFVF SLDTSVSTAY LQISSLKAED TAVYYCEREG 100
GVNNWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV 200
NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THT                               223
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQVTQSPSS LSASVGDRVT ITCITSTDID DDMNWYQQKP GKVPKLLISG  50
GNTLRPGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCLQ SDSLPYTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H 22-96 142-198
Intra-L 23'-88' 134'-194'
Inter-H-L 218-214'

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

latanoprostenum bunodum

latanoprostene bunod

4-(nitrooxy)butyl (5*Z*)-7-{(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(3*R*)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl}hept-5-enoate

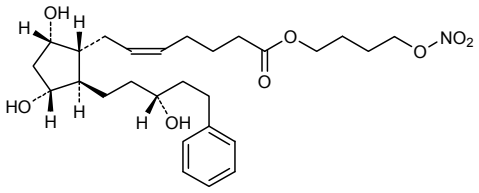
latanoprostène bunod

(5*Z*)-7-{(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(3*R*)-3-hydroxy-5-phénylpentyl]cyclopentyl}hept-5-énoate de 4-(nitrooxy)butyle

latanoprosteno bunod

(5*Z*)-7-{(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxi-2-[(3*R*)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil}hept-5-enoato de 4-(nitrooxi)butilo

$C_{27}H_{41}NO_8$



latromotidum

latromotide

human kinesin-like protein KIF20A-(66-75)-peptide

latromotide

membre 20A des protéines de la famille des kinésines humaines-(66-75)-peptide

latromotida

miembro 20A de las proteínas de la familia de las kinesinas humanas-(66-75)-péptido

$C_{60}H_{105}N_{17}O_{12}$

H–Lys—Val—Tyr—Leu—Arg—Val—Arg—Pro—Leu—Leu–OH

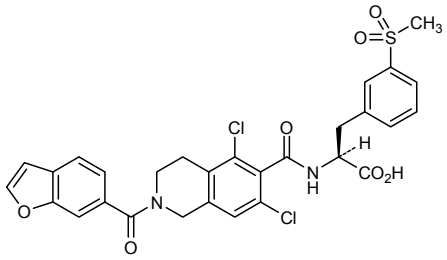
lifitegrastum

lifitegrast — (2*S*)-2-{2-[(1-benzofuran-6-yl)carbonyl)]-5,7-dichloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carboxamido}-3-[3-(methanesulfonyl)phenyl]propanoic acid

lifitégrast — acide (2*S*)-2-{2-[(1-benzofuran-6-yl)carbonyl)]-5,7-dichloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-6-carboxamido}-3-[3-(méthanesulfonyl)phényl]propanoïque

lifitegrast — ácido (2*S*)-2-{2-[(1-benzofuran-6-il)carbonil)]-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxamido}-3-[3-(metanosulfonil)fenil]propanoico

$C_{29}H_{24}Cl_2N_2O_7S$



ligelizumabum #

ligelizumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGHE (immunoglobulin constant epsilon (IGHE) region of the heavy chain of IgE) CH3 1.3-9 (12 AA), 108-121 (12 AA) epitope], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-453) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*11 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (124-453)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (86.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (232-232":235-235")-bisdisulfide dimer

ligélizumab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGHE (région constante epsilon (IGHE) de la chaîne lourde des immunoglobulines IgE) épitope CH3 1.3-9 (12 AA), 108-121 (12 AA)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-453) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-69*11 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) - *Homo sapiens* IGHG1*01 (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (86.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure

ligelizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[IGHE de *Homo sapiens* (región constante epsilon (IGHE) de la cadena pesada de las inmunoglobulinas IgE) epítopo CH3 1.3-9 (12 AA), 108-121 (12 AA)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-453) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV1-69*11 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (86.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
```
QVQLVQSGAE VMKPGSSVKV SCKASGYTFS WYWLEWVRQA PGHGLEWMGE  50
IDPGTFTTNY NEKFKARVTF TADTSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARFS 100
HFSGSNYDYF DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
PGK                                                     453
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
```
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSIG TNIHWYQQKP GQAPRLLIYY  50
ASESISGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ SWSWPTTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
```
Intra-H  22-96    150-206    267-327    373-431
         22"-96"  150"-206"  267"-327"  373"-431"
Intra-L  23'-88'    134'-194'
         23'"-88'"  134'"-194'"
Inter-H-L  226-214'  226"-214'"
Inter-H-H  232-232"  235-235"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
303, 303"

lirilumabum #

lirilumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* KIR2D subgroup (killer cell immunoglobulin-like receptors from KIRD2 subgroup including KIR2DL1 (nkat1, CD158A), KIR2DL2 (nkat6, CD158B1), KIR2DL3 (nkat2, CD158B2), KIR2DS1 (CD158H) and KIR2DS2 (nkat5, CD158J)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG4*01 hinge S10>P (231) (124-450)], (137-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (229-229":232-232")-bisdisulfide dimer

lirilumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* KIR2D sous-groupe (récepteurs des cellules tueuses du sous-groupe KIR2D appartenant à la superfamille des immunoglobulines et incluant KIR2DL1 (nkat1, CD158A), KIR2DL2 (nkat6, CD158B1), KIR2DL3 (nkat2, CD158B2), KIR2DS1 (CD158H) et KIR2DS2 (nkat5, CD158J)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG4*01 charnière S10>P (231) (124-450)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

lirilumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[subgrupo KIR2D *de Homo sapiens* (receptores de células asesinas del subgrupo KIR2D perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas y que incluye KIR2DL1 (nkat1, CD158A), KIR2DL2 (nkat6, CD158B1), KIR2DL3 (nkat2, CD158B2), KIR2DS1 (CD158H) et KIR2DS2 (nkat5, CD158J)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma4 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG4*01 bisagra S10>P (231) (124-450)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS FYAISWVRQA PGQGLEWMGG  50
FIPIFGAANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSDD TAVYYCARIP 100
SGSYYYDYDM DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPVT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWMYTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

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

```
Intra-H   22-96     150-206     264-324     370-428
          22"-96"   150"-206"   264"-324"   370"-428"
Intra-L   23'-88'    134'-194'
          23'"-88'"  134'"-194'"
Inter-H-L  137-214'  137"-214'"
Inter-H-H  229-229"  232-232"
```

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

lomibuvirum

lomibuvir

5-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)-3-{(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)[(*trans*-4-methylcyclohexyl)carbonyl]amino}thiophene-2-carboxylic acid

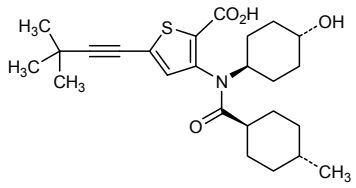
lomibuvir

acide 5-(3,3-diméthylbut-1-yn-1-yl)-3-{(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)[(*trans*-4-méthylcyclohexyl)carbonyl]amino}thiophène-2-carboxylique

lomibuvir

ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3-{(*trans*-4-hidroxiciclohexil)[(*trans*-4-metilciclohexil)carbonil]amino}tiofeno-2-carboxílico

$C_{25}H_{35}NO_4S$



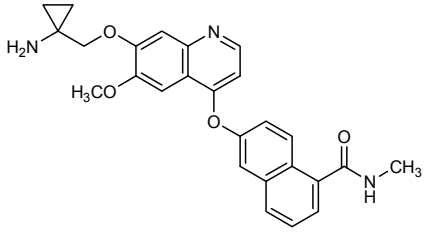
lucitanibum

lucitanib — 6-({7-[(1-aminocyclopropyl)methoxy]-6-methoxyquinolin-4-yl}oxy)-*N*-methylnaphthalene-1-carboxamide

lucitanib — 6-({7-[(1-aminocyclopropyl)méthoxy]-6-méthoxyquinoléin-4-yl}oxy)-*N*-méthylnaphthalène-1-carboxamide

lucitanib — 6-({7-[(1-aminociclopropil)metoxi]-6-metoxiquinolin-4-il}oxi)-*N*-metilnaftaleno-1-carboxamida

$C_{26}H_{25}N_3O_4$



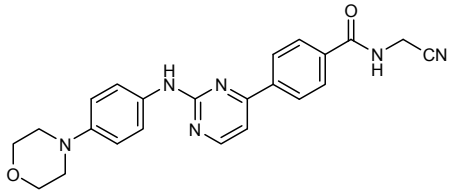
momelotinibum

momelotinib — *N*-(cyanomethyl)-4-{2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}benzamide

momélotinib — *N*-(cyanométhyl)-4-{2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}benzamide

momelotinib — *N*-(cianometil)-4-{2-[4-(morfolin-4-il)anilino]pirimidin-4-il}benzamida

$C_{23}H_{22}N_6O_2$



nivolumabum #

nivolumab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-440) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 hinge S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (219-219":222-222")-bisdisulfide dimer

nivolumab — immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-440) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 charnière S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (219-219":222-222")-bisdisulfure

nivolumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[PDCD1 de *Homo sapiens* (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-440) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 bisagra S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (219-219'':222-222'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV  50
IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND 100
DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV 150
TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH 200
KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP 250
EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT 300
VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE 350
MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY 400
SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK            440
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

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

```
Intra-H   22-96    140-196    254-314    360-418
          22''-96''  140''-196''  254''-314''  360''-418''
Intra-L   23'-88'    134'-194'
          23'''-88'''  134'''-194'''
Inter-H-L  127-214'  127''-214'''
Inter-H-H  219-219''  222-222''
```

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

```
H CH2 84.4:
290, 290''
```

ocaratuzumabum #

ocaratuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, CD20)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-450) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ2*01) R120>K (113), L123>T (116) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 P11>I (251), A124>Q (343), CHS K2>del (122-450)], (224-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ2*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; (230-230'':233-233'')-bisdisulfide dimer

ocaratuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membre 1 de la sous-famille A à 4 domaines transmembranaires, CD20)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ2*01) R120>K (113), L123>T (116) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 P11>I (251), A124>Q (343), CHS K2>del (122-450)], (224-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ2*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dimère (230-230'':233-233'')-bisdisulfure

ocaratuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[MS4A1 de *Homo sapiens* (miembro 1 de la subfamilia A de 4 dominios transmembranarios, CD20)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-450) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ2*01) R120>K (113), L123>T (116) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 P11>I (251), A124>Q (343), CHS K2>del (122-450)], (224-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ2*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGRTFT SYNMHWVRQM PGKGLEWMGA  50
IYPLTGDTSY NQKSKLQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARST 100
YVGGDWQFDV WGKGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
IKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKQKGQPREP 350
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASSSVP YIHWYQQKPG QAPRLLIYAT  50
SALASGIPDR FSGSGSGTDF TLTISRLEPE DFAVYYCQQW LSNPPTFGQG 100
TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

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

```
Intra-H  22-96    148-204    265-325    371-429
         22"-96"  148"-204"  265"-325"  371"-429"
Intra-L  23'-87'    133'-193'
         23'"-87'"  133'"-193'"
Inter-H-L  224-213'  224"-213'"
Inter-H-H  230-230"  233-233"
```

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

H CH2 N84.4:
301, 301"

omarigliptinum

omarigliptin

(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-difluorophenyl)-5-[2-(methanesulfonyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(2*H*)-yl]oxan-3-amine

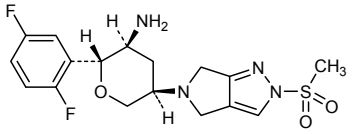
omarigliptine

(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-difluorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(2*H*)-yl]oxan-3-amine

omarigliptina

(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(metanosulfonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(2*H*)-il]oxan-3-amina

$C_{17}H_{20}F_2N_4O_3S$



oprozomibum

oprozomib

O-methyl-*N*-(2-methyl-1,3-thiazol-5-carbonyl)-L-seryl-*O*-methyl-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl}-L-serinamide

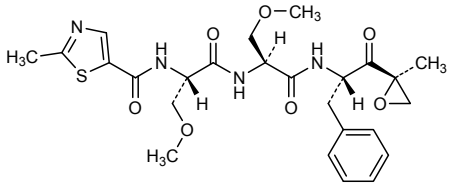
oprozomib

O-méthyl-*N*-(2-méthyl-1,3-thiazol-5-carbonyl)-L-séryl-*O*-méthyl-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-méthyloxiran-2-yl]-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl}-L-sérinamide

oprozomib

O-metil-*N*-(2-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)-L-seril-*O*-metil-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-L-serinamida

$C_{25}H_{32}N_4O_7S$



orticumabum #

orticumab

immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* oxLDL (oxidized low-density lipoprotein (LDL), malondialdehyde (MDA)-modified apolipoprotein (apo) B-100)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (122-451)], (224-215')-disulfide with lambda light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-47*02 (89.80%) -IGLJ3*02) [8.3.11] (1'-110') -IGLC2*01 (111'-216')]; (230-230'':233-233'')-bisdisulfide dimer

orticumab

immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* oxLDL (lipoprotéine de faible densité (LDL) oxydée, apolipoprotéine (apo) B-100 modifiée par la malondialdéhyde (MDA))], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (122-451)], (224-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-47*02 (89.80%) -IGLJ3*02) [8.3.11] (1'-110') -IGLC2*01 (111'-216')]; dimère (230-230'':233-233'')-bisdisulfure

orticumab

inmunoglobulina G1-lambda, anti-[oxLDL de *Homo sapiens* (lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada, apolipoproteína (apo) B-100 modificada por malondialdehído (MDA))], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (122-451)], (224-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-47*02 (89.80%) -IGLJ3*02) [8.3.11] (1'-110') -IGLC2*01 (111'-216')]; dímero (230-230'':233-233'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NAWMSWVRQA PGKGLEWVSS  50
ISVGGHRTYY ADSVKGRSTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIR 100
VGPSGGAFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSNTNIG KNYVSWYQQL PGTAPKLLIY  50
ANSNRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCA SWDASLNGWV 100
FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150
AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200
HEGSTVEKTV APTECS                                       216
```

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

```
Intra-H  22-96   148-204    265-325   371-429
         22''-96''  148''-204''  265''-325''  371''-429''
Intra-L  22'-89'   138'-197'
         22'''-89'''  138'''-197'''
Inter-H-L  224-215'  224''-215'''
Inter-H-H  230-230''  233-233''
```

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

H CH2 N84.4:
301, 301''

parsatuzumabum #

parsatuzumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFL7 (epidermal growth factor (EGF)-like repeat superfamily member 7, EGF-like-domains protein 7)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-453) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CH1 R120>K (220) (124-453)], (226-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (81.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; (232-232":235-235")-bisdisulfide dimer

parsatuzumab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFL7 (membre 7 de la superfamille des protéines à domaines répétés facteur de croissance épidermique (EGF)-like, protéine 7 à domaines EGF-like)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-453) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CH1 R120>K (220) (124-453)], (226-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (81.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure

parsatuzumab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[EGFL7 de *Homo sapiens* (miembro 7 de la superfamilia de proteínas de dominios repetidos factor de crecimiento epidérmico (EGF)-like, proteína 7 de dominios EGF-like)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-453) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CH1 R120>K (220) (124-453)], (226-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (81.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFI DYYMNWVRQA PGKGLEWVGD  50
INLDNSGTHY NQKFKGRFTI SRDKSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCAREG 100
VYHDYDDYAM DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
PGK                                                     453
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRTSQSLV HINAITYLHW YQQKPGKAPK  50
LLIYRVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCGQSTHVP 100
LTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

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

```
Intra-H  22-96    150-206    267-327    373-431
         22"-96"  150"-206"  267"-327"  373"-431"
Intra-L  23'-93'   139'-199'
         23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L  226-219'  226"-219'"
Inter-H-H  232-232"  235-235"
```

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

H CH2 N84.4:
303, 303"

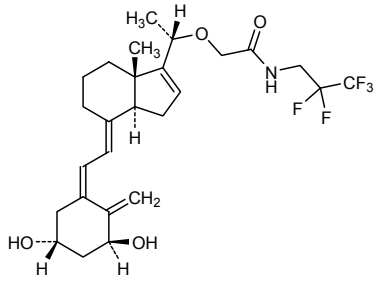
pefcalcitolum

pefcalcitol — 2-{[(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,20*S*)-1,3-dihydroxy-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-yl]oxy}-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)acetamide

pefcalcitol — 2-{[(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,20*S*)-1,3-dihydroxy-9,10-sécoprégna-5,7,10(19),16-tetraén-20-yl]oxy}-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)acétamide

pefcalcitol — 2-{[(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,20*S*)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il]oxi}-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida

$C_{26}H_{34}F_5NO_4$



perakizumabum #

perakizumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukin 17A, IL-17A)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-452) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 L1.3>A (239), L1.2>A (240) (123-452)], (225-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; (231-231":234-234")-bisdisulfide dimer

pérakizumab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukine 17A, IL-17A)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-452) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 L1.3>A (239), L1.2>A (240) (123-452)], (225-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure

perakizumab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[IL17A de *Homo sapiens* (interleukina 17A, IL-17A)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-452) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 L1.3>A (239), L1.2>A (240) (123-452)], (225-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYTMLWVRQA PGKGLEWVAI  50
IKSGGSYSYY PDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARDG 100
DYGSSYGAMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
GK                                                      452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIN SYLSWFQQKP GKAPKSLIVR  50
ANRLVDGVPS RFSGSGSGQD YSLTISSLQP EDFATYYCLQ YDAFPPYTFG 100
QGTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                        215
```

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

Intra-H 22-96 149-205 266-326 372-430
22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"
Intra-L 23'-88' 135'-195'
23'"-88'" 135'"-195'"
Inter-H-L 225-215' 225"-215'"
Inter-H-H 231-231" 234-234"

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

H CH2 N84.4:
302, 302"

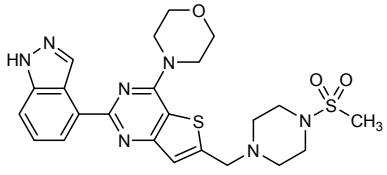
pictilisibum

pictilisib — 2-{1*H*-indazol-4-yl}-6-{[4-(methanesulfonyl)piperazin-1-yl]methyl}-4-(morpholin-4-yl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine

pictilisib — 2-(1*H*-indazol-4-yl)-6-{[4-(méthanesulfonyl)pipérazin-1-yl]méthyl}-4-(morpholin-4-yl)-thiéno[3,2-*d*]pyrimidine

pictilisib — 2-{1*H*-indazol-4-il}-6-{[4-(metanosulfonil)piperazin-1-il]metil}-4-(morfolin-4-il)tieno[3,2-*d*]pirimidina

$C_{23}H_{27}N_7O_3S_2$



placulumabum #

placulumab — immunoglobulin (V-kappa)2-Fc gamma1, anti-[*Homo sapiens* TNF (tumor necrosis factor, TNF superfamily member 2, TNFSF2, TNF-alpha, TNFA)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
V-kappa -(CH1>del) gamma1 chain (1-341) [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1-107) -IGHG1*01 [CH1 1.4-119>del, K120>R (108) (108-109), hinge 1-15 C5>S (114) (110-124), CH2 (125-234), CH3 (235-339), CHS (340-341)]; (120-120':123-123')-bisdisulfide dimer

placulumab	immunoglobuline (V-kappa)2-Fc gamma1, anti-[*Homo sapiens* TNF (facteur de nécrose tumorale, membre 2 de la superfamille du TNF, TNFSF2, TNF-alpha, TNFA)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne V-kappa -(CH1>del) gamma1 (1-341) [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1-107) - IGHG1*01 [CH1 1.4-119>del, K120>R (108) (108-109), charnière 1-15 C5>S (114) (110-124), CH2 (125-234), CH3 (235-339), CHS (340-341)]; dimère (120-120':123-123')-bisdisulfure
placulumab	inmunoglobulina (V-kappa)2-Fc gamma1, anti-[TNF de *Homo sapiens* (factor de necrosis tumoral, miembro 2 de la superfamilia del TNF, TNFSF2, TNF-alfa, TNFA)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena V-kappa -(CH1>del) gamma1 (1-341) [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1-107) - IGHG1*01 [CH1 1.4-119>del, K120>R (108) (108-109), bisagra 1-15 C5>S (114) (110-124), CH2 (125-234), CH3 (235-339), CHS (340-341)]; dímero (120-120':123-123')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQAID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS  50
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLLP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ 100
GTKVEIKRVE PKSSDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 150
PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL 200
TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD 250
ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL 300
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K          341
```

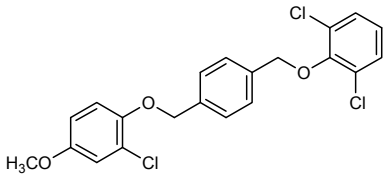
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H 23-88 155-215 261-319
23'-88' 155'-215' 261'-319'
Inter-H-H 120-120' 123-123'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
191, 191'

pocapavirum

pocapavir	1,3-dichloro-2-({4-[(2-chloro-4-methoxyphenoxy)methyl]phenyl}methoxy)benzene
pocapavir	1,3-dichloro-2-({4-[(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)méthyl]phényl}méthoxy)benzene
pocapavir	1,3-dicloro-2-({4-[(2-cloro-4-metoxifenoxi)metil]fenil}metoxi)benceno

$C_{21}H_{17}Cl_3O_3$



pradimotidum

pradimotide	human vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR-1)-(1058-1066)-peptide
pradimotide	récepteur 1 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain (VEGFR-1)-(1058-1066)-peptide
pradimotida	receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGFR-1)-(1058-1066)-péptido

$C_{53}H_{78}N_{10}O_{14}$

H−Ser—Tyr—Gly—Val—Leu—Leu—Trp—Glu—Ile−OH

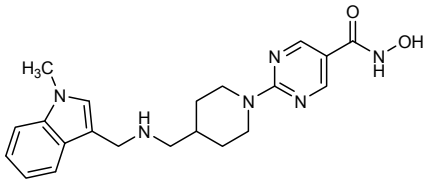
quisinostatum

quisinostat — *N*-hydroxy-2-[4-({[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]amino}methyl)piperidin-1-yl]pyrimidine-5-carboxamide

quisinostat — *N*-hydroxy-2-[4-({[(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)méthyl]amino}méthyl)pipéridin-1-yl]pyrimidine-5-carboxamide

quisinostat — *N*-hidroxi-2-[4-({[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]amino}metil)piperidin-1-il]pirimidina-5-carboxamida

$C_{21}H_{26}N_6O_2$



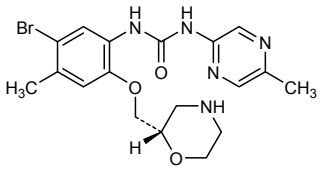
rabusertibum

rabusertib — 1-(2-chloro-3-fluorophenyl)-3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(piperazine-1-sulfonyl)phenyl]urea

rabusertib — 1-(5-bromo-4-méthyl-2-{[(2*S*)-morpholin-2-yl]méthoxy}phényl)-3-(5-méthylpyrazin-2-yl)urée

rabusertib — 1-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-1-sulfonil)fenil]urea

$C_{18}H_{22}BrN_5O_3$



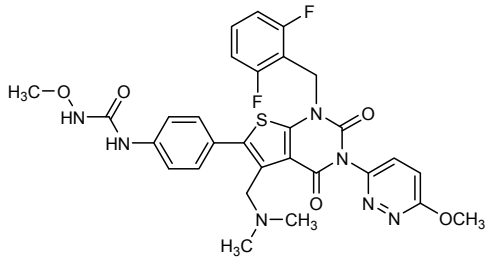
relugolixum

relugolix — 1-(4-{1-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl}phenyl)-3-methoxyurea

rélugolix — 1-(4-{1-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-5-[(diméthylamino)méthyl]-3-(6-méthoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-6-yl}phényl)-3-méthoxyurea

relugolix — 1-(4-{1-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-[(dimetilamino)metil]-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-3-metoxiurea

$C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$



rilimogenum galvacirepvecum #

rilimogene galvacirepvec	recombinant replicating vaccinia viral vector expressing a modified prostate specific antigen (PSA) plus three co-stimulatory molecules, lymphocyte associated function antigen-3 (LFA-3), intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and B7.1.
rilimogène galvacirépvec	vecteur viral recombinant de la vaccine répliquant exprimant un antigène modifié spécifique de la prostate et trois protéines co-stimulantes (antigène 3 associé aux fonctions lymphocytaires (LFA-3), molécule d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1) et B7.1)
rilimogén galvacirepvec	vector viral recombinante de la vacuna replicante que expresa un antígeno modificado especifico prostático y tres proteínas co-stimulantes (antígeno 3 asociado a las funciones limfocitarias (LFA-3), molécula d'adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y B7.1)

rilimogenum glafolivecum #

rilimogene glafolivec	recombinant non-replicating fowlpox viral vector expressing a modified prostate specific antigen (PSA) plus three co-stimulatory molecules, lymphocyte associated function antigen-3 (LFA-3), intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and B7.1
rilimogène glafolivec	vecteur viral recombinant non-répliquant de la variole aviaire exprimant un antigène modifié spécifique de la prostate et trois protéines co-stimulantes (antigène 3 associé aux fonctions lymphocytaires (LFA-3), molécule d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1) et B7.1)
rilimogén glafolivec	vector viral recombinante no-replicante de la viruela aviar que expresa un antígeno modificado especifico prostático y tres proteínas co-stimulantes (antígeno 3 asociado a las funciones limfocitarias (LFA-3), molécula d'adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y B7.1)

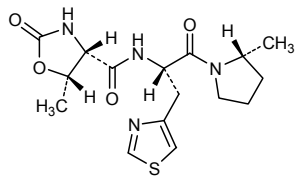
rovatirelinum

rovatirelin	(4*S*,5*S*)-5-methyl-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]-1-oxo-3-[(1,3-thiazol-4-yl)methyl]propan-2-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide
rovatiréline	(4*S*,5*S*)-5-méthyl-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]-1-oxo-3-[(1,3-thiazol-4-yl)méthyl]propan-2-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide

rovatirelina

4*S*,5*S*)-5-metil-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-3-[(1,3-tiazol-4-il)metil]propan-2-il}-2-oxo-1,3-oxazolidina-4-carboxamida

$C_{16}H_{22}N_4O_4S$



sebelipasum alfa #

sebelipase alfa

human lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase (cholesteryl esterase, lipase A, EC=3.1.1.13) glycosylated (produced in transgenic *Gallus*)

sébélipase alfa

lipase acide lysosomale/hydrolase d'esters de cholesterol (cholestéryl estérase, lipase A, EC=3.1.1.13), enzyme humaine glycosylée produite par *Gallus* transgénique

sebelipasa alfa

lipasa ácida lisosómica/hidrolasa de los ésteres de colesterol (colesteril esterasa, lipasa A, EC=3.1.1.13), enzima humana glicosilada producida por *Gallus* transgénico

```
SGGKLTAVDP ETNMNVSEII SYWGFPSEEY LVETEDGYIL CLNRIPHGRK 50
NHSDKGPKPV VFLQHGLLAD SSNWVTNLAN SSLGFILADA GFDVWMGNSR 100
GNTWSRKHKT LSVSQDEFWA FSYDEMAKYD LPASINFILN KTGQEQVYYV 150
GHSQGTTIGF IAFSQIPELA KRIKMFFALG PVASVAFCTS PMAKLGRLPD 200
HLIKDLFGDK EFLPQSAFLK WLGTHVCTHV ILKELCGNLC FLLCGFNERN 250
LNMSRVDVYT THSPAGTSVQ NMLHWSQAVK FQKFQAFDWG SSAKNYFHYN 300
QSYPPTYNVK DMLVPTAVWS GGHDWLADVY DVNILLTQIT NLVFHESIPE 350
WEHLDFIWGL DAPWRLYNKI INLMRKYQ                        378
```

Disulfide bridges location* / Positions* des ponts disulfure / Posiciones* de los puentes disulfuro
41-188 227-236 240-244
* predicted / prévues / previstas

Glycosylation sites (N) / sites de glycosylation (N) / posiciones de glicosilación (N)
Asn-15 Asn-80 Asn-140 Asn-252 Asn-300

senrebotasum #

senrebotase

L-methionylglycyl-L-seryl-des-(445-glycine,446-L-tyrosine)-[2-L-glutamic acid,432,442,444,447-tetra- L-aspartic acid]botulinum neurotoxin A precursor 27-L-alanine variant light chain (433-41')-disulfide with [14-L-arginine,15-L-lysine]human nociceptin fusion protein with L-alanyl-L-leucyl-L-alanyltris(tetraglycyl-L-seryl)-[3-L-valine,4-L-leucine,5-L-glutamine-418-L-leucine,419-L-aspartic acid]botulinum neurotoxin A heavy chain-(1-419)-peptide

senrébotase

L-méthionylglycyl-L-séryl-dès-(445-glycine,446-L-tyrosine)-[2-L-acide glutamique,432,442,444,447-tétra-L-acide aspartique]chaîne légère du 27-L-alanine-variant du précurseur de la neurotoxine A botulique (433-41')-disulfure avec le [14-L-arginine,15-L-lysine]nociceptine humaine protéine de fusion avec le L-alanyl-L-leucyl-L-alanyltris(tétraglycyl-L-seryl)-[3-L-valine,4-L-leucine,5-L-glutamine-418-L-leucine,419-L-acide aspartique]chaîne lourde de la neurotoxine A botulique-(1-419)-peptide

senrebotasa

L-metionilglicil-L-seril-des-(445-glicina,446-L-tirosina)-[2-L-ácido glutámico,432,442,444,447-tetra-L-ácido aspártico]cadena ligera de la 27-L-alanina-variante del precursor de la neurotoxina botulínica A (433-41')-disulfuro con la [14-L-arginina,15-L-lisina]nociceptina humana proteína de fusión con el L-alanil-L-leucil-L-alaniltris(tetraglicil-L-seril)-[3-L-valina,4-L-leucina,5-L-glutamina-418-L-leucina,419-L-ácido aspártico]cadena pesada de la neurotoxina botulínica A-(1-419)-péptido

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
MGSMEFVNKQ FNYKDPVNGV DIAYIKIPNA GQMQPVKAFK IHNKIWVIPE 50
RDTFTNPEEG DLNPPPEAKQ VPVSYYDSTY LSTDNEKDNY LKGVTKLFER 100
IYSTDLGRML LTSIVRGIPF WGGSTIDTEL KVIDTNCINV IQPDGSYRSE 150
ELNLVIIGPS ADIIQFECKS FGHEVLNLTR NGYGSTQYIR FSPDFTFGFE 200
ESLEVDTNPL LGAGKFATDP AVTLAHELIH AGHRLYGIAI NPNRVFKVNT 250
NAYYEMSGLE VSFEELRTFG GHDAKFIDSL QENEFRLYYY NKFKDIASTL 300
NKAKSIVGTT ASLQYMKNVF KEKYLLSEDT SGKFSVDKLK FDKLYKMLTE 350
IYTEDNFVKF FKVLNRKTYL NFDKAVFKIN IVPKVNYTIY DGFNLRNTNL 400
AANFNGQNTE INNMNFTKLK NFTGLFEFYK LLCVDGIITS KTKSDDDDK  449
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
FGGFTGARKS ARKRKNQALA GGGGSGGGGS GGGGSALVLQ CIKVNNWDLF 50'
FSPSEDNFTN DLNKGEEITS DTNIEAAEEN ISLDLIQQYY LTFNFDNEPE 100'
NISIENLSSD IIGQLELMPN IERFPNGKKY ELDKYTMFHY LRAQEFEHGK 150'
SRIALTNSVN EALLNPSRVY TFFSSDYVKK VNKATEAAMF LGWVEQLVYD 200'
FTDETSEVST TDKIADITII IPYIGPALNI GNMLYKDDFV GALIFSGAVI 250'
LLEFIPEIAI PVLGTFALVS YIANKVLTVQ TIDNALSKRN EKWDEVYKYI 300'
VTNWLAKVNT QIDLIRKKMK EALENQAEAT KAIINYQYNQ YTEEEKNNIN 350'
FNIDDLSSKL NESINKAMIN INKFLNQCSV SYLMNSMIPY GVKRLEDFDA 400'
SLKDALLKYI YDNRGTLIGQ VDRLKDKVNN TLSTDIPFQL SKYVDNQRLL 450'
STLD                                                   454'
```

Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro
433-41'

sepranolonum

sepranolone

3β-hydroxy-5α-pregnan-20-one

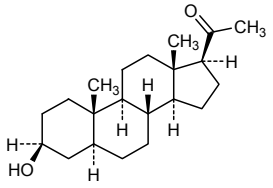
sépranolone

3β-hydroxy-5α-prégnan-20-one

sepranolona

3β-hidroxi-5α-pregnan-20-ona

$C_{21}H_{34}O_2$



simtuzumabum #

simtuzumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LOXL2 (lysyl oxidase-like 2)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-443) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (111) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 hinge S10>P (224) (117-443)], (130-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2D-29*02 (86.00%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; (222-222":225-225")-bisdisulfide dimer

simtuzumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LOXL2 (protéine 2 lysyl oxidase-like)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 (1-443) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (111) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 charnière S10>P (224) (117-443)], (130-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2D-29*02 (86.00%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (222-222":225-225")-bisdisulfure

simtuzumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[LOXL2 de *Homo sapiens* (lysyl oxidase-like 2)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-443) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (111) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 bisagra S10>P (224) (117-443)], (130-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2D-29*02 (86.00%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (222-222":225-225")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYAFT YYLIEWVRQA PGQGLEWIGV  50
INPGSGGTNY NEKFKGRATI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYFCARNW 100
MNFDYWGQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTKTYTCN 200
VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS 250
RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTYRVVS 300
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 350
QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF 400
FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS LGK         443
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSKSLL HSNGNTYLYW FLQKPGQSPQ  50
FLIYRMSNLA SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCMQHLEYP 100
YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

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

```
Intra-H  22-96    143-199    257-317    363-421
         22"-96"  143"-199"  257"-317"  363"-421"
Intra-L  23'-93'   139'-199'
         23'"-93'"  139'"-199'"
Inter-H-L  130-219'  130"-219'"
Inter-H-H  222-222"  225-225"
```

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

```
H CH2 N84.4:
293, 293''
```

sonidegibum

sonidegib

N-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]pyridin-3-yl}-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide

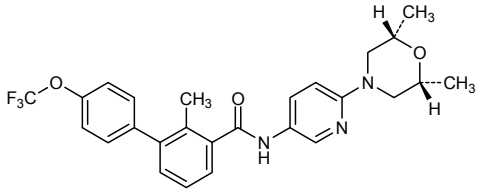
sonidégib

N-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]pyridin-3-yl}-2-méthyl-4'-(trifluorométhoxy)-[1,1'-biphényl]-3-carboxamide

sonidegib

N-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-3-il}-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

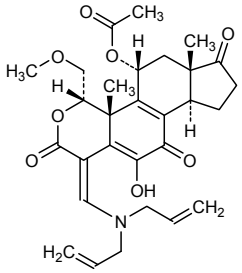
$C_{26}H_{26}F_3N_3O_3$



sonolisibum

sonolisib	(4*E*)-4-{[(bis(prop-2-en-1-yl)amino]methylidene}-6-hydroxy-1α-(methoxymethyl)-3,7,17-trioxo-2-oxaandrosta-5,8-dien-11α-yl acetate
sonolisib	acétate de (4*E*)-4-{[(bis(prop-2-én-1-yl)amino]méthylidène}-6-hydroxy-1α-(méthoxyméthyl)-3,7,17-trioxo-2-oxaandrosta-5,8-dién-11α-yle
sonolisib	acetato de (4*E*)-4-{[(bis(prop-2-en-1-il)amino]metilideno}-6-hidroxi-1α-(metoximetil)-3,7,17-trioxo-2-oxaandrosta-5,8-dien-11α-ilo

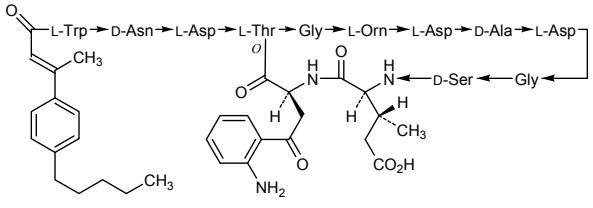
$C_{29}H_{35}NO_5$



surotomycinum

surotomycin	*N*-[(2*E*)-3-(4-pentylphenyl)but-2-enoyl]-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-α-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-α-aspartyl-D-alanyl-L-α-aspartylglycyl-D-seryl-(3*R*)-3-methyl-L-α-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine 13→4-lactone
surotomycine	*N*-[(2*E*)-3-(4-pentylphényl)but-2-ènoyl]-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-α-aspartyl-L-thréonylglycyl-L-ornithyl-L-α-aspartyl-D-alanyl-L-α-aspartylglycyl-D-séryl-(3*R*)-3-méthyl-L-α-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine 13→4-lactone
surotomicina	*N*-[(2*E*)-3-(4-pentilfenil)but-2-enoil]-L-triptofil-D-asparaginil-L-α-aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L-α-aspartil-D-alanil-L-α-aspartilglicil-D-seril-(3*R*)-3-metil-L-α-glutamll-3-(2-aminobenzoil)-L-alanina 13→4-lactona

$C_{77}H_{101}N_{17}O_{26}$



technetium (^{99m}Tc) etarfolatidum

technetium (^{99m}Tc) etarfolatide

(*SPY*-5-24)-[*N*^{2}-(4-{[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino}benzoyl)-D-γ-glutamyl-(2*S*)-2-(amino-k*N*)-β-alanyl-L-α-aspartyl-κ*N*-L-cysteinato-κ*N*,κ*S*]oxido[^{99m}Tc]technetate

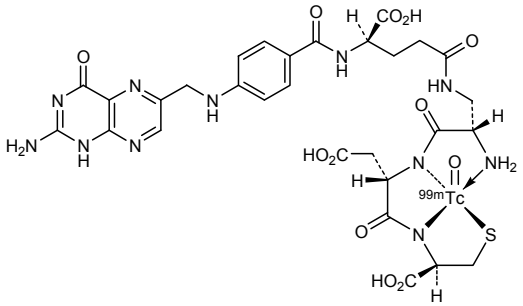
technétium (^{99m}Tc) étarfolatide

(*SPY*-5-24)-[*N*^{2}-(4-{[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]amino}benzoyl)-D-γ-glutamyl-(2*S*)-2-(amino-k*N*)-β-alanyl-L-α-aspartyl-κ*N*-L-cystéinato-κ*N*,κ*S*]oxido[^{99m}Tc]technétate

tecnecio (^{99m}Tc) etarfolatida

(*SPY*-5-24)-[*N*^{2}-(4-{[(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridin-6-il)metil]amino}benzoil)-D-γ-glutamil-(2*S*)-2-(amino-k*N*)-β-alanil-L-α-aspartil-κ*N*-L-cisteinato-κ*N*,κ*S*]oxido[^{99m}Tc]tecnetato

$C_{29}H_{32}N_{11}O_{12}STc$



tenapanorum

tenapanor

N,*N*'-(10,17,-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis{[(4*S*)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide}

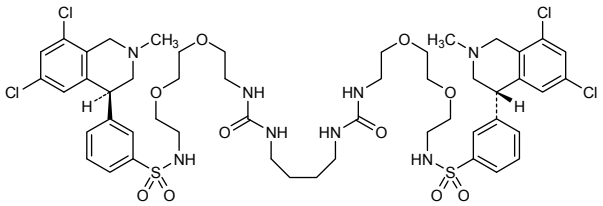
ténapanor

N,*N*'-(10,17,-dioxo-3,6,21,24-tétraoxa-9,11,16,18-tétraazahexacosane-1,26-diyl)bis{[(4*S*)-6,8-dichloro-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl]benzènesulfonamide}

tenapanor

N,*N*'-(10,17,-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diol)bis{[(4*S*)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]bencenosulfonamida}

$C_{50}H_{66}Cl_4N_8O_{10}S_2$



trabodenosonum

trabodenoson

N^6-cyclopentyladenosine 5'-nitrate

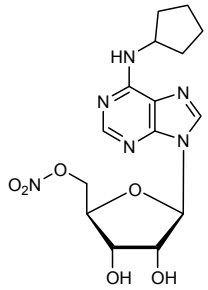
trabodénoson

5'-nitrate de N^6-cyclopentyladénosine

trabodenosón

5'-nitrato de N^6-ciclopentiladenosina

$C_{15}H_{20}N_6O_6$



trempamotidum

trempamotide — human kinesin like protein KIF20B (M phase phosphoprotein 1)-(278-286)-peptide

trempamotide — membre 20B des protéines de la famille des kinésines humaines (phosphoprotéine 1 de la phase M)-(278-286)-peptide

trempamotida — miembro 20B de las proteínas de la familia de las kinesinas humanas (fosfoproteína 1 de la fase M)-(278-286)-péptido

$C_{58}H_{80}N_{10}O_{18}$

H−Ile−Tyr−Asn−Glu−Tyr−Ile−Tyr−Asp−Leu−OH

trenonacogum alfa #

trenonacog alfa — human coagulation factor IX (EC 3.4.21.22, Christmas factor, plasma thromboplastin component), 148-threonine variant, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells (alfa glycoform)

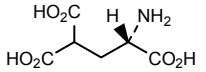
trénonacog alfa — variant 148-thréonine du facteur IX humain de coagulation (EC 3.4.21.22, facteur Christmas, facteur antihémophilique B) produit par culture de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (glycoforme alfa)

trenonacog alfa — 148-treonina-variante del factor IX humano de la coagulación sanguínea (EC 3.4.21.22, factor Christmas, factor antihemofílico B) producido por cultivo de células ováricas de hamster chinos (CHO) (glicoforma alfa)

```
YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE FWKQYVDGDQ 50
CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK 100
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAETVF 150
PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG 200
KVDAFCGGSI VNEKWIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV 250
IRIIPHHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL 300
KFGSGYVSGW GRVFHKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC 350
AGFHEGGRDS CQGDSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK 400
VSRYVNWIKE KTKLT                                    415
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
18-23 51-62 56-71 73-82 88-99 95-109
111-124 132-289 206-222 336-350 361-389

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados
E
7-8-15-17-20-21-26-27-30-33-36-40
4-carboxyGlu



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-157 Asn-167

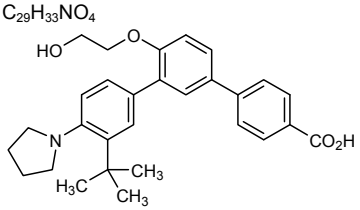
trifarotenum

trifarotene — 3''-*tert*-butyl-4'-(2-hydroxyethoxy)-4''-(pyrrolidin-1-yl)[1,1':3',1'']terphenyl-4-carboxylic acid

trifarotène — acide 3''-*tert*-butyl-4'-(2-hydroxyéthoxy)-4''-(pyrrolidin-1-yl)[1,1':3',1'']terphényl-4-carboxylique

trifaroteno — ácido 3''-*terc*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-(pirrolidin-1-il)[1,1':3',1'']terfenil-4-carboxílico

$C_{29}H_{33}NO_4$



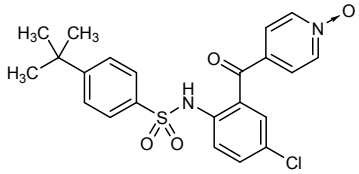
vercirnonum

vercirnon — 4-[5-chloro-2-(4-*tert*-butylbenzenesulfonamido)benzoyl]pyridine *N*-oxide

vercirnon — 4-[5-chloro-2-(4-*tert*-butylbenzènesulfonamido)benzoyl]pyridine *N*-oxide

vercirnón — *N*-óxido de 4-[5-cloro-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonamido)benzoil]piridina

$C_{22}H_{21}ClN_2O_4S$



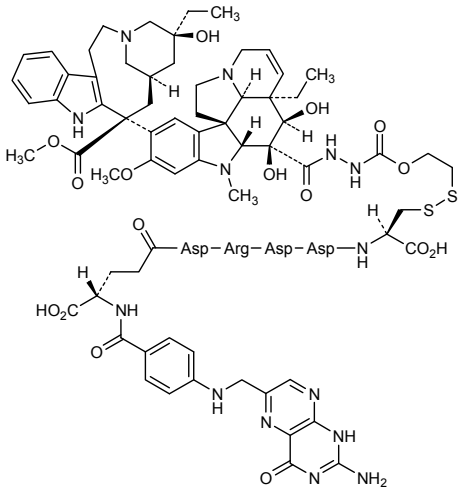
vintafolidum #

vintafolide — *N*-(4-{[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino}benzoyl)-L-γ-glutamyl-L-α-aspartyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-α-aspartyl-L-cysteine disulfide with methyl (5*S*,7*R*,9*S*)-5-ethyl-9-[(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3a-ethyl-4,5-dihydroxy-8-methoxy-6-methyl-5-({2-[(2-sulfanylethoxy)carbonyl]hydrazinyl}carbonyl)-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-9-yl]-5-hydroxy-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-methanoazacycloundecino[5,4-*b*]indol-9-carboxylate

vintafolide — *N*-(4-{[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]amino}benzoyl)-L-γ-glutamyl-L-α-aspartyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-α-aspartyl-3-{2-[2-({[2-({(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3a-éthyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-éthyl-5-hydroxy-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-4,5-dihydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-9-yl}carbonyl)hydrazino]carbonyl}oxy)éthyl]disulfanyl}-L-alanine

vintafolida

N-(4-{[(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridina-6-il)metil]amino}benzoil)-L-γ-glutamil-L-α-aspartil-L-arginil-L-α-aspartil-L-α-aspartil-3-{2-[2-({[2-({(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3a-etil-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-etil-5-hidroxi-9-(metoxicarbonil)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahidro-2*H*-3,7-metanoazaciclоundecino[5,4-*b*]indol-9-il]-4,5-dihidroxi-8-metoxi-6-metil-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahidro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-9-il}carbonil)hidrazino]carbonil}oxi)etil]disulfanil}-L-alanina



vocimagenum amiretrorepvecum #

vocimagene amiretrorepvec

recombinant replication-competent retrovirus vector encoding a human codon optimized yeast cytosine deaminase gene, carrying three stabilizing point mutations (A23L/ V108T/I140L) and translated via an EMCV IRES (encephalomyocarditis virus internal ribosomal entry site)

vocimagène amirétrorépvec

vecteur rétroviral recombinant répliquant codant le gène de la cytosine désaminase de levure optimisé par des codons humains, comprenant trois points de mutations stabilisants (A23L/ V108T/I140L) et traduit sous le contrôle de la séquence IRES (site d'entrée interne du ribososme) du virus de l'encéphalomyocardite (EMCV)

vocimagén amiretrorepvec

vector retroviral recombinante replicante que codifica el gen de la citosina desaminasa de levadura optimizada por codones humanos, que comprende tres puntos de mutaciones estabilizadores (A23L/ V108T/I140L) y traducido bajo el control de la secuencia IRES (sitio de entrada interna del ribososma) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV)

vorsetuzumabum #

vorsetuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD70 (tumor necrosis factor superfamily member 7, TNFSF7, CD27LG, CD27L)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (119-448)], (221-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; (227-227":230-230")-bisdisulfide dimer

vorsétuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD70 (membre 7 de la superfamille du facteur de nécrose tumorale (TNF), TNFSF7, CD27LG, CD27L)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (119-448)], (221-218'-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure

vorsetuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CD70 de *Homo sapiens* (miembro 7 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), TNFSF7, CD27LG, CD27L)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-448) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (119-448)], (221-218'-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVRQA PGQGLKWMGW  50
INTYTGEPTY ADAFKGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARDY 100
GDYGMDYWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCRASKSVS TSGYSFMHWY QQKPGQPPKL  50
LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQHSREVPW 100
TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

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

```
Intra-H  22-96     145-201    262-322    368-426
         22"-96"   145"-201"  262"-322"  368"-426"
Intra-L  23'-92'   138'-198'
         23'"-92'" 138'"-198'"
Inter-H-L  221-218'  221"-218'"
Inter-H-H  227-227"  230-230"
```

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

```
H CH2 N84.4:
298, 298"
```

vorsetuzumabum mafodotinum #

vorsetuzumab mafodotin

immunoglobulin G1-kappa auristatin F conjugate, anti-[*Homo sapiens* CD70 (tumor necrosis factor superfamily member 7, TNFSF7, CD27LG, CD27L)], humanized monoclonal antibody conjugated to auristatin F;
gamma1 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (119-448)], (221-218')-disulfide (if not conjugated) with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; (227-227":230-230")-bisdisulfide dimer; conjugated, on an average of 3 to 5 cysteinyl, to monomethylauristatin F (MMAF), via a noncleavable maleimidocaproyl (mc) linker
For the *mafodotin* part, please refer to the document *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

vorsétuzumab mafodotine

immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine F, anti-[*Homo sapiens* CD70 (membre 7 de la superfamille du TNF, TNFSF7, CD27LG, CD27L)], anticorps monoclonal humanisé conjugué à l'auristatine F;
chaîne lourde gamma1 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (119-448)], (221-218'-disulfure (si non conjugué) avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 5 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine F (MMAF), via un linker maléimidocaproyl (mc) non clivable
Pour la partie *mafodotine*, veuillez-vous référer au document *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

vorsetuzumab mafodotina

inmunoglobulina G1-kappa conjugada con auristatina F, anti-[CD70 de *Homo sapiens* (miembro 7 de la superfamilia del TNF, TNFSF7, CD27LG, CD27L)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con la auristatina F;
cadena pesada gamma1 (1-448) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (119-448)], (221-218'-disulfuro (si no está conjugado) con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro; conjugado en 3 -5 restos cisteinil, por término medio, con monometilauristatina F (MMAF), mediante un enlace maleimidocaproil (mc) no escindible
Para la fracción *mafodotina*, se pueden dirigir al documento *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWVRQA PGQGLKWMGW  50
INTYTGEPTY ADAFKGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARDY 100
GDYGMDYWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCRASKSVS TSGYSFMHWY QQKPGQPPKL  50
LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQHSREVPW 100
TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

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

```
Intra-H  22-96    145-201    262-322    368-426
         22"-96"  145"-201"  262"-322"  368"-426"
Intra-L  23'-92'   138'-198'
         23'"-92'" 138'"-198'"
Inter-H-L*  221-218'   221"-218'"
Inter-H-H *  227-227"  230-230"
```

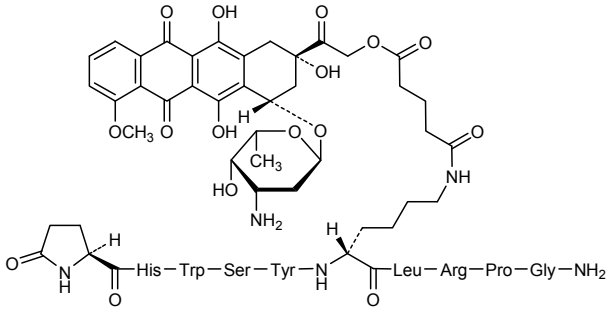
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

```
H CH2 N84.4:
298, 298"
```

*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, the antibody being conjugated to an average of 3 to 5 drug linkers each via a thioether bond.
* Deux ou trois des ponts disulfure ne sont pas présents, l'anticorps étant conjugué à une moyenne de 3 à 5 linker-principe actif chacun via une liaison thioéther.
* Faltan dos o tres puentes disulfuro inter-catenarios por estar el anticuerpo conjugado, con sendos enlaces tioéter, a una media de 3 a 5 conectores de principio activo

zoptarelinum doxorubicinum

zoptarelin doxorubicin	[6-D-lysine]human gonadoliberin-1 (LHRH) and doxorubicin covalently linked together with glutaric acid: 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-N^6-[5-(2-{(2*S*,4*S*)-4-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahydrotetracen-2-yl}-2-oxoethoxy)-5-oxopentanoyl]-D-lysine-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide
zoptaréline doxorubicine	[6-D-lysine]gonadolibérine-1 humaine (LHRH) et doxorubicine liées de façon covalente par l'acide glutarique: 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-N^6-[5-(2-{(2*S*,4*S*)-4-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-2,5,12-trihydroxy-7-méthoxy-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahydrotétracén-2-yl}-2-oxoéthoxy)-5-oxopentanoyl]-D-lysine-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide
zoptarelina doxorubicina	[6-D-lisina]gonadoliberina-1 humana (LHRH) y doxorubicina unidas covalentemente mediante ácido glutárico: 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-N^6-[5-(2-{(2*S*,4*S*)-4-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-l-*lixo*-hexopiranosil)oxi]-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-2-il}-2-oxoetoxi)-5-oxopentanoil]-D-lisina-L-leucil-L-arginil-L-prolilglicinamida



* http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/index.html

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/

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

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 61
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 61
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 61
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 1, 2009)

p. 53 **bevasiranibum**

bevasiranib — *replace the description, molecular formula and the structure by the following ones*
bévasiranib — *remplacer la description, la formule moléculaire et la structure par les suivants*
bevasiranib — *sustitúyase la descripción, la fórmula molecular y la estructura por los siguientes*

siRNA inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) production;
duplex of adenylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine and thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanosine

petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la production du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ;
duplex d'adénylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine et de thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanosine

ARN pequeño de interferencia (siRNA) inhibidor de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF);
dúplex de adenilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-timidill-(3'→5')-timidina y timidill-(5'→3')-timidill-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-guanosina

$C_{401}H_{503}N_{153}O_{290}P_{40}$

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

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 63
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 63
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 63
(WHO Drug Information, Vol. 24, No. 1, 2010)

p. 70 **ridaforolimusum**

ridaforolimus *replace the chemical name by the following one*

ridaforolimus *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

(1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2-{(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)-9,27-dihydroxy-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-1,5,11,28,29-pentaoxo-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-tetracosahydro-3*H*-23,27-epoxypyrido[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclohentriacontin-3-yl}propyl]-2-methoxycyclohexyl dimethylphosphinate

dimetilfosfinato de (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2-{(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)-9,27-dihidroxi-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-1,5,11,28,29-pentaoxo-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-tetracosahidro-3*H*-23,27-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciclohentriacontin-3-il}propil]-2-metoxiciclohexilo

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 65
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 65
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 65
(WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011)

p. 76 **obinutuzumabum**

obinutuzumab *replace the structure by the following one*

obinutuzumab *remplacer la structure par la suivante*

obinutuzumab *sustitúyase la estructura por la siguiente*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR 50
IFPGDGDTDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV 100
FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSLL HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ 50'
LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP 100'
YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150'
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200'
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219'
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
22-96 22"-96" 23'-93' 23'"-93'" 139'-199' 139'"-199'" 146-202 146"-202"
219'-222 219'"-222" 228-228" 231-231" 263-323 263"-323" 369-427 369"-427"

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
H CH2 N84.4
299, 299" (enriched in bisected non-fucosylated oligosaccharides)

p. 81 **peginesatidum**

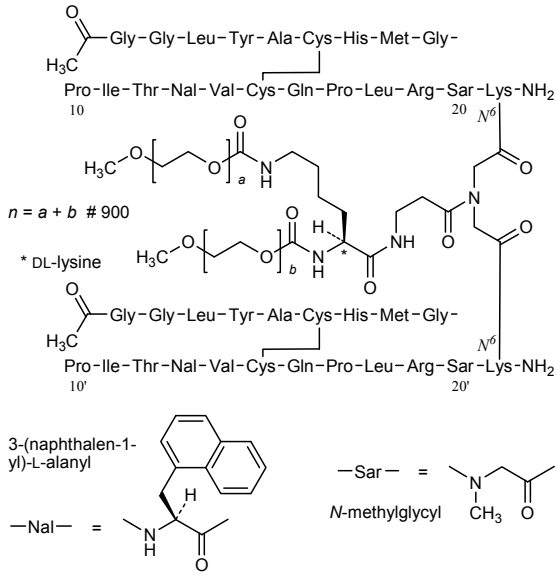
peginesatide
péginésatide
peginesatida

replace the description and the structure by the following ones
remplacer la description et la structure par les suivants
sustitúyase la descripción y la estructura por los siguientes

pegylated erythropoietin receptor agonist;
$N^{6.21}$,$N^{6.21'}$-{[(N^2,N^6-bis{[ω-methoxypoly(oxyethylene)]carbonyl}-DL-lysyl-β-alanyl)imino]bis(methylenecarbonyl)}bis[acetylglycylglycyl-L-leucyl-L-tyrosyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-histidyl-L-methionylglycyl-L-prolyl-L-isoleucyl-L-threonyl-3-(naphtalen-1-yl)-L-alanyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-glutaminyl-L-prolyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-methylglycyl-L-lysinamide] (6→15:6'→15')-bisdisulfure cyclic

agoniste du récepteur de l'érythropoïétine, pégylé ;
(6→15:6'→15')-bisdisulfure cyclique du $N^{6.21}$,$N^{6.21'}$-{[(N^2,N^6-bis{[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]carbonyl}-DL-lysyl-β-alanyl)imino]bis(méthylènecarbonyl)}bis[acétylglycylglycyl-L-leucyl-L-tyrosyl-L-alanyl-L-cystéinyl-L-histidyl-L-méthionylglycyl-L-prolyl-L-isoleucyl-L-thréonyl-3-(naphtalén-1-yl)-L-alanyl-L-valyl-L-cystéinyl-L-glutaminyl-L-prolyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-méthylglycyl-L-lysinamide]

agonista del receptor de la eritropoyetina, pegilado;
(6→15:6'→15')-bisdisulfuro cíclico del $N^{6.21}$,$N^{6.21'}$-{[(N^2,N^6-bis{[ω-metoxipoly(oxietileno)]carbonil}-DL-lisil-β-alanil)imino]bis(metilenocarbonil)}bis[acetilglicilglicil-L-leucil-L-tirosil-L-alanil-L-cisteinil-L-histidil-L-metionilglicil-L-prolil-L-isoleucil-L-treonil-3-(naftalen-1-il)-L-alanil-L-valil-L-cisteinil-L-glutaminil-L-prolil-L-leucil-L-arginil-*N*-metilglicil-L-lisinamida]



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

p. 332 **turoctocogum alfa #**

turoctocog alfa *replace the description, the molecular formula and the structure by the following*
turoctocog alfa *remplacer la description, la formule moléculaire et la structure par les suivantes*
turoctocog alfa *sustitúyase la descripción, la fórmula molecular y la estructura por las siguientes*

human coagulation factor VIII-(1-750)-(1638-1648)-peptide compound with human coagulation factor VIIIa light chain, glycosylated
des-(751-1637)-human coagulation factor VIII-(1-1648)-peptide containing 92 kDa factor VIIIa heavy chain compound with human coagulation factor VIIIa light chain glycosylated (glycoform alfa produced in CHO cells)

facteur VIII de coagulation humain-(1-750)-(1638-1648)-peptide associé à la chaîne légère du facteur VIIIa de coagulation humain glycosylés
dès-(751-1637)-facteur VIII de coagulation humain-(1-1648)-peptide contenant la chaîne lourde de 92 kDa du factor VIIIa associé à la chaîne légère du facteur VIIIa de coagulation humain glycosylés (glycoforme alfa produit par des cellules CHO)

factor VIII de coagulación humano-(1-750)-(1648)-péptido asociado a la cadena ligera del factor VIIIa de coagulación humano, glicosilados
des-(751-1637)-factor VIII de coagulación humano-(1-1648)-péptido que contiene la cadena pesada de 92kDa del factor VIIIa asociada a la cadena ligera del factor VIIIa de coagulación humano glicosilados (glicoforma alfa producida por células CHO)

$C_{7480}H_{11381}N_{1999}O_{2195}S_{68}$ (peptide)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL 50
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA 100
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA 200
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR 250
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL 350
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL 400
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG 450
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD 500
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP 550
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS 650
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS 750
QNPPVLKRHQ R                                        761
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
                                                    EI 1650
TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY DEDENQSPRS FQKKTRHYFI 1700
AAVERLWDYG MSSSPHVLRN RAQSGSVPQF KKVVFQEFTD GSFTQPLYRG 1750
ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI SYEEDQRQGA 1800
EPRKNFVKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG 1850
LIGPLLVCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETKSWY FTENMERNCR 1900
APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGSN 1950
ENIHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFETVEMLP SKAGIWRVEC 2000
LIGEHLHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMASG HIRDFQITAS GQYGQWAPKL 2050
ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGIKTQGAR QKFSSLYISQ 2100
FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNIF NPPIIARYIR 2150
LHPTHYSIRS TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF 2200
ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS 2250
LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF TPVVNSLDPP 2300
LLTRYLRIHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY                  2332
```

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

Sulfated residues (Y) / Résidus sulfatés (Y) / Restos sulfatados (Y)
Tyr-346 Tyr-718 Tyr-719 Tyr-723 Tyr-1664 Tyr-1680

Glycosylation sites (N, S) / Sites de glycosylation (N, S) / Posiciones de glicosilación (N, S)
Asn-41 Asn-239 Ser-750 Asn-1810 Asn-2118

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 67
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 67
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 67
(WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012)

p. 72 **mericitabinum**

mericitabine	*replace the chemical name by the following one*
mericitabina	*sustitúyase el nombre químico por el siguiente*
	(2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-methyl-3',5'-bis-*O*-(2-methylpropanoyl)cytidine
	(2'*R*)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-3',5'-bis-*O*-(2-metilpropanoil)citidina

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.

ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

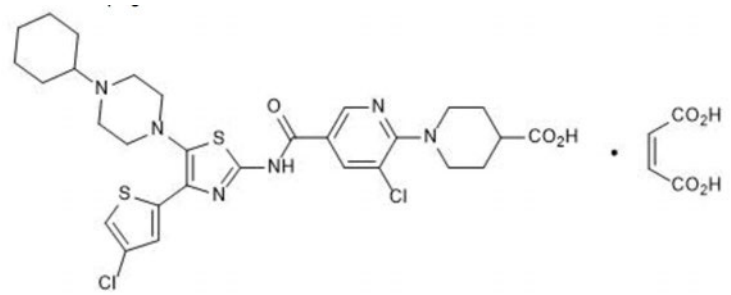
目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸　一マレイン酸塩
構造式	
効能・効果	待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善
用法・用量	通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。 投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40 mg 投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60 mg
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：アバトロンボパグマレイン酸塩 製剤：ドプテレット®錠 20 mg（1 錠中アバトロンボパグ 20 mg 含有）

毒性

単回

	ラット ♂	経口投与　概略の致死量（mg/kg） 1000
	♀	>2000
	サル ♂	>2000
	♀	>2000

反復（経口）

動物種	投与期間	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
マウス	13 週間	0, 80, 160, 320	80	160 mg/kg 以上の群で胃底腺粘膜上皮の変性及び再生性上皮細胞過形成が認められた（独立したピアレビュー病理学者による再評価結果に基づく。試験・検査機関による元の解釈では 80 mg/kg 以上の群で所見が認められていた）。
ラット	13 週間	0, 5, 20, 80	20	80 mg/kg 群で粘膜上皮の変性、腔内の不定形沈着物、血清ガストリン濃度の上昇（雌のみ）が認められた。
ラット	26 週間	0, 20, 80, 160	20	80 mg/kg 以上の群で粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、粘膜上皮の萎縮、及び腔内の非晶性沈着物と、それに伴う血清ガストリン濃度の上昇（雌のみ）が認められた。

別紙様式

毒性（つづき）	イヌ	4 週間	0, 10, 30, 100, 300	30	300 mg/kg 群の雌 1 例に全身状態の悪化が認められたため、Day 6 に安楽死させた。同群の生存動物には、摂餌量及び体重の減少（個々の投与前から Day 8 までの低下量：-3%～-18%）と、それに伴うリンパ球の軽微な減少（Week 1～2）、脱水及び自発運動の減少、がみられた。100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群では、嘔吐、便の変色や硬さの変化がみられた。血液生化学的検査及び尿検査では、アバトロンボパグ 300 mg/kg 群に主として Week 1～2 の間に BUN、クレアチニン、尿中タンパク（Week 2 又は 4）の増加がみられ、100 mg/kg 群にも少数例に一時点のみではあるが同様の変化が散見された。また、300 mg/kg 群では 4 週間の投与終了時に血漿中の総タンパク量及びアルブミン値が減少した。 病理組織学的検査では 100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の腎臓で近位尿細管の再生及び間質の炎症が認められた。
	サル	4 週間	0, 3, 10, 100, 1000	10	1000 mg/kg 群で嘔吐、軟便、下痢、摂餌量の軽微な一過性の減少、体重の軽微な減少が認められた。 100 mg/kg 以上の群で粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、及び粘膜上皮の萎縮と、それに伴う血漿ガストリン濃度の上昇（雄）が 100 mg/kg 以上の群で認められた（独立したピアレビュー病理学者による再評価結果に基づく。試験・検査機関による元の解釈では 10 mg/kg 群以上の群で所見が認められていた）。
	サル	13 週間	0, 1, 5, 15	15	いずれの用量でも特記すべき異常は認められなかった。
	サル	52 週間	0, 5, 15, 45	5	45 mg/kg では粘膜上皮の萎縮と血清ガストリン濃度の上昇が認められた。 15 mg/kg 以上の群で胃底腺領域の変性が認められた。

副作用	副作用発現率：57/395 = 14.4%		臨床検査値異常	
	副作用の種類	件数／評価被験者数（発現率）	臨床検査値異常の種類	件数／評価被験者数（発現率）
	悪心	11/395 (2.8%)	リンパ球数低値	134/352 (38.1%)
	頭痛	10/395 (2.5%)	白血球数低値	114/385 (29.6%)
	疲労	9/395 (2.3%)	好中球数低値	103/353 (29.2%)
	浮動性めまい	6/395 (1.5%)	ビリルビン高値	59/388 (15.2%)
	便秘	4/395 (1.0%)	アルブミン低値	55/387 (14.2%)
	下痢	4/395 (1.0%)	血糖値高値	36/389 (9.3%)
	嘔吐	3/395 (0.8%)	ヘモグロビン低値	31/385 (8.1%)

会社	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社　製剤：輸入

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S 原薬				
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	Structure	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	General properties	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	Control of materials	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	社内資料	評価	無
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	Impurities	社内資料	評価	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1	Specification	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.1	Description (Appearance)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.2	Identification (IR)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.3	Identification (XRPD)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.4	Water Content	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.5	Assay and related substances (HPLC)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.6	Maleic acid content (HPLC)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.7	Residue on ignition (ROI)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.8	Particle size	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.9	Residual solvents (GC)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2.10	Microbial limits	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3.1	Identification (IR)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3.2	Identification (XRPD)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3.3	Water content	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3.4	Assay (HPLC)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3.5	Related substances (HPLC)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3.6	Maleic acid content (HPLC)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3.7	Particle size	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3.8	Residual solvents (GC)	社内資料	評価	無
3.2.S.4.4	Batch analysis	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	Justification of specification	社内資料	評価	無
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference standards or materials	社内資料	評価	無
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container closure system	社内資料	評価	無
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusions	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	Post-approval stability protocol and stability commitment	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	Stability data	社内資料	評価	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P 製剤				
3.2.P.1 製剤及び処方				
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	社内資料	評価	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	Components of the drug product	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	Drug product	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	Manufacturing process development	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	Container closure system	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	Microbiological attributes	社内資料	評価	無
3.2.P.2.6	Compatibility	社内資料	評価	無
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1	Manufacturers	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	Batch formula	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation	社内資料	評価	無
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications of compendial excipient	社内資料	評価	無
	Specifications of non-compendial excipients	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2	Analytical procedures for compendial components	社内資料	評価	無
	Analytical procedures for non-compendial components	社内資料	評価	無
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures for compendial excipients	社内資料	評価	無
	Validation of analytical procedures for non-compendial excipients	社内資料	評価	無
3.2.P.4.4	Justification of specifications for compendial excipients	社内資料	評価	無
	Justification of specifications for non-compendial excipients	社内資料	評価	無
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	社内資料	評価	無
3.2.P.4.6	Novel Excipients	社内資料	評価	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specification(s)	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.1	Description	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.2	Identification by UV-visible spectrophotometry	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.3	Identification by HPLC (Retention time)	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.4	Identification by HPLC-PDA	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.5	Related substances	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.6	Assay	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.7	Dissolution	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.8	Content uniformity	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.9	Microbial limits	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	Validation of analytical procedures	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3.1	Identification by UV-visible spectrophotometry	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3.2	Identification by HPLC (retention time) and HPLC-PDA	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3.3	Related substances	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3.4	Assay	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3.5	Dissolution	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3.6	Content uniformity	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	Batch analyses	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	Characterisation of impurities	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	社内資料	評価	無
3.2.P.6 標準品又は標準物質				
3.2.P.6	Reference standards or materials	社内資料	評価	無
3.2.P.7 容器及び施栓系				
3.2.P.7	Container closure system	社内資料	評価	無
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1	Stability summary and conclusion	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	Stability data	社内資料	評価	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.A その他				
3.2.A.1	Facilities and equipment	社内資料	評価	無
3.2.A.2	Adventitious agents safety evaluation	社内資料	評価	無
3.2.A.3	Excipients	社内資料	評価	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.R　各極の要求資料				
該当資料なし				

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.3 参考文献				
該当資料なし				

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-1	SK-971417	Proliferative Effect of YM-301477 Monomaleate in Ba/F3 Cells Expressing Human or Murine c-Mpl	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-2	CRE140019	The Site of Action ofYM-301477 on Human c-Mpl	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-3	SK-971454	Effect of YM-301477 Monomaleate on Human Megakaryocyte Colony Formation from Human Cord Blood $CD34^+$ Cells	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-4	SK-971453	Effect of YM-301477 Monomaleate on Human Hematopoietic Colony Formation, other than Megakaryocytic Lineage, from Human Cord Blood $CD34^+$ Cells	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-5	SK-971628	YM477 Promotes the Differentiation of Human Hematopoietic Progenitor Cells into Polyploid Megakaryocytes	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-6	SK-971447	YM-301477 Monomaleate Induces Tyrosine Phosphorylation of STAT3 and STAT5 in Human Blood Platelets	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-7	SK-971493	YM-301477 Monomaleate Induces Tyrosine or Threonine Phosphorylation of STAT3, STAT5, and ERK in Human c-Mpl Transfected Murine Ba/F3 Cells	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-8	SK-010015	YM-301477 Does Not Induce Tyrosine Phosphorylation of STAT5 in Beagle Dog, Guinea Pig, Rabbit, and Rat Blood Platelets	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-9	SK-010014	YM-301477 Does Not Induce Tyrosine Phosphorylation of STAT5 in Cynomolgus Monkey, Rhesus Monkey, Squirrel Monkey, and Common Marmoset Blood Platelets	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-10	SK-971484	YM-301477 Monomaleate Does Not Induce Tyrosine Phosphorylation of STAT5 in Hamster and Porcine Blood Platelets	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-11	SK-971444	YM-301477 Monomaleate Does Not Induce Tyrosine Phosphorylation of STAT5 in Olive Baboon Blood Platelets	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-12	SK-971462	YM-301477 Monomaleate Induces Tyrosine Phosphorylation of STAT5 in Chimpanzee Blood Platelets	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-13	SK-971455	Effect of YM-301477 Monomaleate on rhTPO Binding to Human c-Mpl on Human Platelets	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-14	SK-971718	YM477 Requires the Membrane-Proximal Cytokine Receptor Homology Domain of Human c-Mpl for Activity	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-15	SK-971435	Effect of YM-301477 Monomaleate on Human Platelet Production after Oral Administration to NOD/SCID Mice Transplanted with Human Fetal Liver $CD34^+$ Cells	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-16	SK-971433	Effect of YM-301477 Monomaleate on Platelet Production after Repeated Oral Administration to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.1-17	Fukushima-Shintani, 2008	AKR-501 (YM477) in combination with thrombopoietin enhances human megakaryocytopoiesis	M. Fukushima-Shintani	NA	Astellas Pharma Inc. (Japan)	国内	Exp Hematol.	参考資料	なし

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.2-1	929084	In Vitro Pharmacology:- Study of E5501 -	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (France)	海外	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.2-2	SK-971615	The Effect of YM477 on *In Vitro* Human Platelet Aggregation	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.2-3	SK-971614	The Effect of YM477 on *In Vitro* Human Platelet Activation	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.1.2-4	SK-971507	The Effect of YM-301477 Monomaleate on Human Platelet Function after Oral Administration to NOD/SCID Mice Transplanted with Human Fetal Liver $CD34^+$ Cells	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.3-1	SP-0358	Effects of YM477 Monomaleate on the hERG Current	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.1.3-2	SP-0372	Effects of YM477 Monomaleate on Action Potentials in Isolated Guinea Pig Papillary Muscles	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.1.3-4	SP-0350	YM477･マレイン酸塩のラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] （日本）	国内	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.3-5	[redacted]03-4108	Effects of YM477 Monomaleate on Renal Function in Conscious Dogs	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし									

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.1-1	501-ME-508	Determination of AKR-501 in Sodium Heparinized Mouse Plasma	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.1-2	A-1503	Validation of analytical method for determination of YM477 free base in rat plasma using HPLC	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-3	[redacted]16-97	Analytical Method Validation for the Determination of YM477 in Rat Plasma using LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-4	1742	Validation of an Analytical Method for the Determination of AKR-501 in Sprague Dawley Rat Plasma using LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.1-5	10732	Method Development and Qualification Test for the Determination of E5501 in Rat Plasma with LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.1-6	A-1508	Validation of analytical method for determination of YM477 free base in dog plasma using HPLC	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-7	6478-391	Validation of a Method for the Determination of YM477 in Dog Plasma Using HPLC with Ultraviolet (UV) Detection	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.1-8	A-1509	Validation of analytical method for determination of YM477 free base in monkey plasma using HPLC	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-9	[redacted]16-96	Analytical Method Validation for the Determination of YM477 in Monkey Plasma using LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-10	1749	Validation of a Method for the Determination of AKR-501 in Cynomolgus Monkey Plasma by LC/MS/MS over the Range of 1.00 to 650 ng/mL	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.1-11	A-1511	Stability study of YM477 free base in rat, dog and monkey plasma, and solutions by HPLC	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.2-1	D20[redacted]01145-01	ADME of YM-301477	[redacted]	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.2-2	[redacted]81-33	Plasma Concentrations of Unchanged Drug after Single Oral and Intravenous Administrations of YM477 Monomaleate to Rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.2-3	501-ME-036	Evaluation of the Absolute Bioavailability of AKR-501 after Single Intravenous or Oral Doses to Rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.2-4	[redacted]81-32	Plasma Concentrations of Unchanged Drug after Single Oral and Intravenous Administrations of YM477 Monomaleate to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.3 分布

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.3-1	030039	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion after Oral Administration of ^{14}C-YM477 Monomaleate to Rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.3-2	ME03171	*In Vitro* Plasma Protein Binding of YM477 Monomaleate by an Ultracentrifugation Method	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.3-3	20276313	In Vitro Determination of the Plasma Protein Binding of YM477 Monomaleate in Human Plasma, and in Solutions of Human Serum Albumin (HSA), Human α1-Acid Glycoprotein (AAG) and γ-Globulin (GG) using a Rapid Equilibrium Dialysis (RED) Method	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (The Netherlands)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.3-4	AE-7539-G	E5501: In Vitro Blood Cell Distribution of [^{14}C]E5501	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.3-5	AE-7538-G	E5501: Placental Transfer and Excretion in Milk after a Single Administration of [^{14}C]E5501 in Rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.4 代謝

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.4-1	AA33893	SPECIES COMPARISON OF THE METABOLIC STABILITY AND METABOLITE PROFILE OF AKR-501 (YM477) USING MOUSE, RAT, RABBIT, BEAGLE DOG, CYNOMOLGUS MONKEY AND HUMAN PRIMARY HEPATOCYTES	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Canada)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.4-2	DMPKA20[redacted]-138	E5501: CYP-MEDIATED REACTION PHENOTYPING	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.4-3	DMPKA20[redacted]-060	E5501: METABOLIC CONTRIBUTION OF CYP2C9 AND CYP3A4 TO THE FORMATION OF MAJOR HYDROXYL METABOLITES	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.4-4	DMPKT20[redacted]-005	In Vitro Induction of Human Cytochrome P450 Isoforms by E5501	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.4-5	BDM-508	EVALUATION OF THE POTENTIAL OF YM477 TO INHIBIT THE MAJOR HUMAN LIVER CYTOCHROME P450 ISOENZYMES	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (The Netherlands)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.4-6	DMPKAM20[redacted]-001	E5501: EVALUATION OF POTENTIAL INHIBITION OF CYP ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMAL PREPARATIONS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.4-7	DMPKT20[redacted]-012	In Vitro Evaluation of E5501 as an Inhibitor of Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.4-8	DMPKA20[redacted]-179	E5501: EVALUATION OF POTENTIAL TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMAL PREPARATION	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.4-9	20276312	In Vitro Determination of the Reversible (Direct) Inhibitory Properties of Avatrombopag maleate for the Human UDP-glucuronosyltransferase Isoenzymes 1A1 and 2B7 using Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (The Netherlands)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.4-10	ME03183	Metabolite Fingerprinting Study in Bile-duct Cannulated Rats After a Single Oral Administration of ^{14}C-YM477 Monomaleate	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし

4.2.2.5　排泄

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.5-1	7994-110	Elimination of Radioactivity in Bile, Urine, and Feces Following Oral or Intravenous Administration of ^{14}C-AKR-501 to Rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし									

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.7-1	DMPKA20[redacted]-206	E5501: IN VITRO EVALUATION OF INTERACTIONS WITH EFFLUX TRANSPORTERS, P-GP, BCRP, BSEP, AND MRP2	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.7-2	DMPKA20[redacted]-205	E5501: EVALUATION OF THE POTENTIAL SUSCEPTIBILITY AND INHIBITION OF OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, AND OAT3 IN TRANSFECTED AND CONTROL CELLS	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.7-3	GE-1414-G	*In Vitro* Evaluation of E5501 as a Substrate or Inhibitor of Various Transporters	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.1-1	B-5137	A single dose oral toxicity study ofYM477 monomaleate in rats	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.1-2	[redacted]81-26	A Single Escalating Dose Oral Toxicity Study of YM477 monomaleate in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.2-1	[redacted].152.06	A 5 Day Oral Gavage Toxicity Study of AKR-501 in Male Mice with Toxicokinetics	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-2	[redacted].152.03	A 2-Week Oral Gavage Repeat Dose Range Finding Toxicity Study of AKR-501 (YM477) in Mice	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-3	[redacted].152.04	A 13-Week Oral Gavage (Maximum Tolerated Dose) Toxicity Study with Toxicokinetics of AKR-501 in Male and Female CD-1 Mice	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-4	C-B106	A dose range finding study for a four-week repeated dose oral toxicity study of YM477 monomaleate in rats	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-5	B-5120	A four-week repeated dose oral toxicity study of YM477 monomaleate in rats	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.2-6	[redacted].152.01	YM477: A 90-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with a 28-Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.2-7	[redacted].152.05	AKR501: A 13-Week Oral (Gavage) Maximum Tolerated Dose Toxicity Study with Toxicokinetics in Male and Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-8	[redacted].152.08	A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study with Toxicokinetics of AKR-501 (E5501) in Male and Female Sprague Dawley Rats Followed by a 4-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-9	6478-389	1-Week Repeated Dose Oral Gavage Toxicity Study with YM477 monomaleate in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-10	6478-390	4-Week Repeated Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetics Study with YM4 77 monomaleate in Beagle Dogs with a 4-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-11	[redacted]16-88	Dose-Range Finding Study for a Four-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of YM477 monomaleate in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	**In life phase:** [redacted] (Japan) **Bioanalytical phase:** [redacted] (Japan) [redacted] (Japan）	国内	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.2-12	[redacted]16-95	A Four-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of YM477 monomaleate in Cynomolgus Monkeys Followed by a Four-Week Reversibility Study	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	**In life phase:** [redacted] (Japan) **Bioanalytical phase:** [redacted] (Japan) [redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.2-13	[redacted].152.02	YM477: A 90-Day Nasogastric Gavage Repeat Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys Followed by a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-14	[redacted].152.07	A 52-Week Oral (Nasogastric Gavage) Toxicity Study with Toxicokinetics of AKR-501 (E5501) in Male and Female Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-week Recovery Period	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.2-15	w-20150614	Consultant Report on Compound: E5501 (YM477, AKR-501) Review of Histopathology of Stomach Lesions Reported in Eight Studies	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	NA (Canada)	海外	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro 試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.1-1	B030544	Bacterial Reverse Mutation Study of YM477 monomaleate	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.3.1-2	B030546	Chromosomal Aberration Study of YM477 Monomaleate in Human Lymphocytes	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	なし

4.2.3.3.2 In vivo 試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.2-1	B030545	Micronucleus Test of YM477 monomaleate in Rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.4.1-1	[redacted].152.09	A 104-WEEK ORAL (GAVAGE) CARCINOGENICITY STUDY OF AKR-501 (E5501) IN MICE	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.4.1-2	[redacted].152.10	A 104-WEEK ORAL (GAVAGE) CARCINOGENICITY STUDY OF AKR-501 (E5501) IN RATS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし									

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験
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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.1-1	R-886	Study of fertility and early embryonic development to implantation in male rats treated orally with YM477 monomaleate	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.5.1-2	303102	YM477・マレイン酸塩を雌ラットに経口投与した際の受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	社内資料	参考資料	なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.2-1	C-R014	Effects on embryo-fetal development in rats administered orally with YM477 monomaleate: Dose range finding study	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.5.2-2	R-884	Study of effects on embryo-fetal development in rats treated orally with YM4 77 monomaleate	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.5.2-3	C-R015	Effects on embryo-fetal development in rabbits administered orally with YM477 monomaleate: Dose range finding study	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.5.2-4	R-885	Study for effects on embryo-fetal development in rabbits treated orally with YM477 monomaleate	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.3-1	[redacted]-617003	A STUDY OF THE EFFECTS OF AKR-501 ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN RATS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.5.3-2	[redacted]-617008	AN ORAL (GAVAGE) DOSE RANGE-FINDING STUDY OF THE EFFECTS OF AKR-501 ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING A CROSS-FOSTERING ASSESSMENT IN RATS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.5.3-3	[redacted]-779001	An Oral (Gavage) Study of the Effects of E5501 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function and Toxicokinetics in Rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	評価資料	なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし									

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験
4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.6-1	B030729	Primary Dermal Irritation Study of YM477 monomaleate in Rabbits	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.6-2	B030728	Eye Irritation Study of YM477 monomaleate in Rabbits	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価資料	なし

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.1-1	6478-381	Dermal Sensitization Study of YM477 monomaleate in Guinea Pigs - Maximization Test	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	参考資料	なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし									

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.3-1	K11022	E5501: Serum Gastrin Levels after 4-Week Oral Administration in Mice	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.7.3-2	T11057	E5501: Intragastric pH, Gastric Fluid Volume, and Serum Gastrin Levels after 4-Week Oral Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.7.3-3	T12077	E5501: Investigative Study on Gastric Toxicity by Single Oral or Intraduodenal Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし

4.2.3.7.4 依存毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし									

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.6-1	14K3678G	3-Cl of ER-878006: Reverse Mutation Assay in Bacteria	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.7.6-2	14K3688G	Ethyl isonipecotate: Reverse Mutation Assay in Bacteria	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.7.6-3	15K3898G	ER-878008-00: Reverse Mutation Assay in Bacteria	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.7.6-4	964106	ER-878006-00: Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Canada)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.7.6-5	964107	ER-878005-00: Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Canada)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.7.6-6	K12006	ER-878007: Reverse Mutation Assay in Bacteria	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.6-7	K12014	ER-879364-00: Reverse Mutation Assay in Bacteria	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.7.6-8	K12015	ER-897910-00: Reverse Mutation Assay in Bacteria	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	国内	社内資料	参考資料	なし

4.2.3.7.7 その他の毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.7-1	OKG00002	YM477: Single Oral Dose Phototoxicity Study to Determine Potential Effects on the Eyes and Skin in Pigmented Rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
		Abe M, Suzuki K, Sakata C, Sugasawa K, Hirayama F, Koga Y, et al. Pharmacological profile of AS1670542, a novel orally-active human thrombopoietin receptor agonist. Eur J Pharmacol. 2011;650(1):58–63.
		Berlin RG. Omeprazole. Gastrin and gastric endocrine cell data from clinical studies. Dig Dis Sci. 1991;36(2):129–36.
		Carlsson E. A review of the effects of long-term acid inhibition in animals. Scand J Gastroenterol Suppl. 1989;166:19-23.
		Chandra SA, Nolan MW, Malarkey DE. Chemical carcinogenesis of the gastrointestinal tract in rodents: an overview with emphasis on NTP carcinogenesis bioassays. Toxicol Pathol. 2010;38(1):188–97.
		Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of maleic acid. Int J Toxicol. 2007;26 Suppl 2:125-30.
		Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. Scand J Gastroenterol Suppl. 1985;108:53-69.
		Everett RM, Descotes G, Rollin M, Greener Y, Bradford JC, Benziger DP, et al. Nephrotoxicity of pravadoline maleate (WIN 48098-6) in dogs: evidence of maleic acid-induced acute tubular necrosis. Fundam Appl Toxicol.1993;21(1);59-65.
		Fenoglio-Preiser CM. Chronic gastritis. In: Gastrointestinal Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.182-93.
		Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F, et al. AKR-501 (YM477) a novel orally-active thrombopoietin receptor agonist. Eur J Haematol. 2009;82(4):247–54.
		Gewirtz AM. Megakaryocytopoiesis: the state of the art. Thromb Haemost. 1995;74(1):204–9.
		Guha M, Nguyen L, Poitout-Belissent F, Bedard A, Raman K. Salt Selection Matters: Differential Renal Toxicity With MDV1634.Maleate Versus MDV1634.2HCl. Int J Toxicol. 2017;36(3):207-219.
		Håkanson R, Tielemans Y, Chen D, Andersson K, Ryberg B, Mattsson H, et al. The biology and pathobiology of the ECL cells. Yale J Biol Med. 1992;65(6):761-74.
		Håkanson R, Chen D, Tielemans Y, Andersson K, Ryberg B, Sundler F, et al. ECL cells: biology and pathobiology. Digestion. 1994a;55 Suppl 3:38-45.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
		Håkanson R, Chen D, Andersson K, Monstein HJ, Zhao CM, Ryberg B, et al. The biology and physiology of the ECL cell. Yale J Biol Med. 1994b;67(3-4):123-34.
		Hard GC, and Khan KN. A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. Toxicol Pathol.2004;32:171-80.
		Havu N, Mattsson H, Ekman L, Carlsson E. Enterochromaffin-like cell carcinoids in the rat gastric mucosa following long-term administration of ranitidine. Digestion.1990;45(4):189-95.
		Ings, RMJ. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev. 1984;15:1183-212.
		Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9 Suppl 3:S347–56.
		Nakamura T, Miyakawa Y, Miyamura A, Yamane A, Suzuki H, Ito M, et al. A novel nonpeptidyl human c-Mpl activator stimulates human megakaryopoiesis and thrombopoiesis. Blood. 2006;107(11):4300–7.
		Nogami W, Yoshida H, Koizumi K, Yamada H, Abe K, Arimura A, et al. The effect of a novel, small non-peptidyl molecule butyzamide on human thrombopoietin receptor and megakaryopoiesis. Haematologica. 2008;93(10):1495–504.
		Perez LE, Rinder HM, Wang C, Tracey JB, Maun N, Krause DS. Xenotransplantation of immunodeficient mice with mobilized human blood $CD34^{+}$ cells provides an in vivo model for human megakaryocytopoiesis and platelet production. Blood. 2001;97(6):1635–43.
		Poynter D. and Selway SA. Neuroendocrine cell hyperplasia and neuroendocrine carcinoma of the rodent fundic stomach. Mutat Res. 1991;248(2):303-19.
		Sabath DF, Kaushansky K, Broudy VC. Deletion of the extracellular membrane-distal cytokine receptor homology module of Mpl results in constitutive cell growth and loss of thrombopoietin binding. Blood.1999;94(1):365–7.
		Streett CS, Robertson JL, Crissman JW. Morphologic stomach findings in rats and mice treated with the H_2 receptor antagonists, ICI 125,211 and ICI 162,846. Toxicol Pathol. 1988;16(2):299-304.
		Waldum HL, Kvetnoi IM, Sylte R, Schulze B, Martinsen TC, Sandvik AK. The effect of the peroxisome proliferator ciprofibrate on the gastric mucosa and particularly the gastrin cell. J Mol Endocrinol.1998;20(1):111-7.
		Zhang J, Alt J, Yang M, Baranwal A, Luby TM. AKR-501 activates the thrombopoietin receptor through interaction with the transmembrane domain. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112:Abstract 5391.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 臨床試験一覧表

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2		臨床試験一覧表							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.2-1	501-PK-902	An Open Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Relative Bioavailability, and Safety of a 10 mg Oral Dose of AKR-501 Administered to Healthy Male and Female Volunteers as an Oral Suspension or a Tablet Under Fed and Fasted Conditions	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.2-2	E5501-A001-007	A Randomized, Open-Label, 4-Way Crossover Replicate Design Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Intra-Subject Variability of Two Lots of E5501 40-mg Tablets Administered Twice as Single Oral Doses to Healthy Subjects	2010/12/[redacted] ～ 2011/[redacted]	PRA International (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.2-3	E5501-A001-017	A Randomized, Open-Label, Three-Period, Partial-Replicate-Design Study to Evaluate the Inter- and Intrasubject Variability of the Avatrombopag To-Be-Marketed Formulation Administered as Single Doses of 40 mg to Healthy Subjects Receiving a Low-Fat Meal	2012/10/[redacted] ～ 2013/1/[redacted]	Celerion (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.2-4	E5501-G000-010	A Randomized, Open-Label, 4-Group, 2-Period Replicate Design Study to Evaluate Within- and Between-Subject Variability in Exposure of Two Lots of E5501 20 mg Tablets, Administered as Single Doses of 40 mg, in the Fasted and Fed Conditions to Healthy Subjects	2011/2/[redacted] ～ 2011/[redacted]	PRA Early Development Services	海外	参考資料	なし
5.3.1.2-5	E5501-G000-012	A Single-Center, Randomized, Open-Label, Two-Part Study to Evaluate Bioavailability of Prototype Third-Generation Formulations of E5501 Relative to Second-Generation Tablet Formulation in Healthy Subjects	2012/1/[redacted] ～ 2012/6/[redacted]	Quotient Clinical (UK)	海外	参考資料	なし
5.3.1.2-6	E5501-A001-005	A Single-Center, Open-Label, Randomized, 3-Treatment Crossover Bioavailability Study of Single Oral Doses of E5501 Old Tablet Formulation Under Fasted Conditions and a New Tablet Formulation Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Subjects	2010/1/[redacted] ～ 2010/[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-1	AA42594	METABOLITE PROFILING OF ^{14}C-YM477 (AKR-501) IN HUMAN AND RAT PLASMA, URINE AND FECES BY LIQUID SCINTILLATION SPECTROSCOPY AND LCMS	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (Canada)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-2	KCM-2005-2133-BIO	Validation of an HPLC method With Tandem Mass Spectrometric Detection to Quantify YM477 in Human Plasma	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-3	AA41272-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AKR-501 In Human Feces	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-4	1741	Method Transfer of an Analytical Method for the Determination of AKR-501 in Human Plasma by HPLC/MS/MS	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-5	1884	Validation of a Method for the Determination of AKR-501 in Human Plasma by LC/MS/MS	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-6	2029	Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma by LC/MS/MS	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-7	10035	Method Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of E5501 in Sodium Heparin Human Plasma	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-8	BA050110	Determination of YM477 Concentrations in Human Plasma Samples Collected From AkaRx Protocol 477-CL-001	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-9	BA050111	Determination of YM477 Concentrations in Human Urine Samples Collected From AkaRx Protocol 477-CL-001	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-10	BA060011	Determination of YM477 Concentrations in Human Plasma Samples Collected From AkaRx Protocol 477-CL-002	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-11	BA060037	Determination of YM477 Concentrations in Human Urine Samples Collected From AkaRx Protocol 477-CL-002	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-12	1781	A Phase 2 Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of AKR-501 Tablets Taken Orally Once Daily for 28 Days in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-13	1981	A Phase 2, Parallel Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Who Completed 28 Days of Study Treatment in Protocol 501-CL-003	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-14	2034	A Single-Center, Randomized, Double-Blind, 3-Treatment Crossover Study of a Single Oral Administration of 100 mg E5501 Compared to Oral Moxifloxacin Hydrochloride 400 mg and Placebo on QTc Interval in Healthy Subjects	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-15	2104	A Single-Center, Open-Label, Randomized, 3-Treatment Crossover Bioavailability Study of Single Oral Doses of E5501 Old Tablet Formulation Under Fasted Conditions and a New Tablet Formulation Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Subjects	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-16	RPT 02852 (10041)	Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of 10, 40, and 80 mg E5501 Followed by a Selected Dose for Multiple Dosing Administered to Healthy Japanese, Chinese, and Caucasian Subjects”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-17	RPT 02624 (10067)	Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Randomized, Open-Label, 4-Way Crossover Replicate Design Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Intra-Subject Variability of Two Lots of E5501 40 mg Tablets Administered Twice as Single Oral Doses to Healthy Subjects”	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-18	RPT 02768 (11059)	Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “An Open-Label, Single-Sequence, Four-Treatment Period Study to Evaluate Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between E5501 and Verapamil, and E5501 and Cyclosporine, Known P-Glycoprotein Inhibitors in Healthy Subjects”	20[redacted] 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-19	RPT 02653 (11017)	Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Randomized, Open-Label, 4-Group, 2-Period Replicate Design Study to Evaluate Within- and Between-Subject Variability in Exposure of Two Lots of E5501 20 mg Tablets, Administered as Single Doses of 40 mg, in the Fasted and Fed Conditions to Healthy Subjects”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-20	RPT 02863 (12003)	Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Single-Center, Randomized, Open-Label, Two-Part Study to Evaluate Bioavailability of Prototype Third-Generation Formulations of E5501 Relative to Second-Generation Tablet Formulation in Healthy Subjects”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-21	RPT 03113 (12061)	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Single-dose Study in Healthy Japanese Male Adults to Evaluate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of E55015 mg-Tablet”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-22	RPT 02975 (12072)	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Randomized, Open-label, Three-period, Partial-Replicate Design Study to Evaluate the Inter- and Intrasubject Variability of the Avatrombopag To-Be-Marketed Formulation Administered as Single Doses of 40 mg to Healthy Subjects Receiving a Low-Fat Meal”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-23	RPT 03323 (14002)	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Randomized, Open-Label, Five-Treatment-Period Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avatrombopag in Healthy Japanese and White Subjects”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-24	RPT 04042 (16040)	Bioanalytical Sample Analysis in Support of the Study Entitled, “A 3-Part, Open-Label Study to Assess Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Avatrombopag When Co-Administered With Fluconazole (Moderate inhibitor of CYP2C9 and CYP3A), Itraconazole (Strong CYP3A inhibitor), or Rifampin (Strong CYP3A and Moderate CYP2C9 inducer) in Healthy Subjects”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-25	AA33298-12	Open Labeled Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ^{14}C-Labeled AKR-501 After Single Oral Administration of 20 mg AKR-501 in Healthy Male Volunteers LC-MS/MS Method for the Determination of AKR-501 in Human Plasma (Heparin)	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-26	AA33298-13	Open Labeled Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ^{14}C-Labeled AKR-501 After Single Oral Administration of 20 mg AKR-501 in Healthy Male Volunteers LC-MS/MS Method for the Determination of AKR-501 in Human Urine	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-27	AA33298-14	Open Labelled Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ^{14}C-Labelled AKR-501 After Single Oral Administration of 20 mg AKR-501 in Healthy Male Volunteers LC-MS/MS Method for the Determination of AKR-501 in Human Feces	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-28	1751	An Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Relative Bioavailability, and Safety of a 10 mg Oral Dose of AKR-501 Administered to Healthy Male and Female Volunteers as an Oral Suspension or a Tablet Under Fed and Fasted Conditions	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-29	2033	A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Population Pharmacokinetics of Once-Daily Oral E5501 Tablets Used Up to 7 Days in Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia Prior to Elective Surgical or Diagnostic Procedures	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-30	RPT 03292 (11075)	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia who are Potential Candidates for Antiviral Treatment”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-31	RPT 03623 (14094)	Bioanalytical Sample Analysis in Support of the Study Entitled, “A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once-Daily Oral Avatrombopag in Japanese Subjects With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-32	RPT 03209 (11105)	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial With an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-33	RPT 03152 (12032)	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Trial With an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Versus Eltrombopag, in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-34	RPT 04217 (13060)	Bioanalytical Sample Analysis in Support of the Study Entitled, “A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated With Liver Disease Prior to an Elective Procedure”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-35	RPT 04216 (13059)	Bioanalytical Sample Analysis in Support of the Study Entitled, “A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated With Liver Disease Prior to an Elective Procedure”	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-36	RPT 03916 (16052)	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Fluconazole in K2EDTA Human Plasma	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-37	15BAS0302	Quantitative determination of Itraconazole in human plasma by LC-MS/MS	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (China)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-38	RTC 00140 (11007G)	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Rifampicin in K2EDTA Human Plasma	NA ～ 20[redacted]	[redacted] (China)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-39	RPT 03917 (16054)	Partial Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Itraconazole in K3EDTA Human Plasma	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-40	RPT 02774 (11083)	Partial Method Validation of LC-MS/MS Assay for the Determination of Rifampicin in K2EDTA Human Plasma	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-41	RPT 04227 (10066)	Cross Laboratory Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of E5501 in Sodium Heparin Human Plasma	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-42	RPT 02800 (11079)	Partial Method Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Cyclosporin A in Human Blood	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.1.4-43	RPT 02761 (11080)	Partial Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Verapamil in Human Plasma	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし							

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし							

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.1-1	477-CL-001	Double-Blind, Dose-Rising Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a Single Oral Dose of YM477 Administered to Normal Healthy Volunteers	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.3.1-2	477-CL-002	Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Rising Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Oral Doses of YM477 Administered to Normal Healthy Volunteers	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.1-3	501-PK-901	Open Labeled Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ^{14}C-Labeled AKR-501 After Single Oral Administration of 20 mg AKR-501 in Healthy Male Volunteers	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.3.1-4	E5501-J081-015	A Single-Dose Study in Healthy Japanese Male Adults to Evaluate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of E5501	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (Japan)	日本	参考資料	なし

5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.3-1	E5501-A001-006	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of 10, 40, and 80 mg E5501 Followed by a Selected Dose for Multiple Dosing Administered to Healthy Japanese.	2010/7/[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	なし
5.3.3.3-2	E5501-A001-018	A Randomized, Open-Label, 5-Treatment-Period Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avatrombopag in Healthy Japanese and White Subjects	2013/12/[redacted] ～ 2014/6/[redacted]	[redacted] (US)	海外	評価資料	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.4-1	E5501-G000-008	An Open-Label, Single-Sequence, Four-Treatment-Period Study to Evaluate Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between E5501 and Verapamil, and E5501 and Cyclosporine, Known P-Glycoprotein Inhibitors in Healthy	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	有
5.3.3.4-2	E5501-A001-019	A 3-Part, Open-Label Study to Assess Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Avatrombopag When Co-Administered With Fluconazole (Moderate Inhibitor of CYP2C9 and CYP3A), Itraconazole (Strong CYP3A inhibitor), or Rifampin (Strong CYP3A and Moderate CYP2C9 inducer) in Healthy Subjects	2016/4/[redacted] ～ 2016/8/[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	有

5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	CPMS-E5501-001R	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Avatrombopag in Subjects with Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia Prior to Elective Surgical or Diagnostic Procedures (Study E5501-G000-202)	NA ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	参考資料	なし
5.3.3.5-2	CPMS-E5501-005R	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Avatrombopag in Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure (Protocols E5501-G000-202, E5501-J081-204, E5501-G000-310 & E5501-G000-311)	NA ～ 20[redacted]	[redacted]	海外	参考資料	有
5.3.3.5-3	CPMS-E5501-006R	Modeling and Simulation Analysis Report: Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model for Avatrombopag and Simulations of Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interactions	NA ～ 20[redacted]	[redacted]	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.4.1-1	E5501-A001-001	A Single-Center, Randomized, Double-Blind, 3-Treatment Crossover Study of a Single Oral Administration of 100 mg E5501 Compared to Oral Moxifloxacin Hydrochloride 400 mg and Placebo on QTc Interval in Healthy Subjects	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	参考資料	有

5.3.4.2　患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-1	E5501-G000-202	A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Population Pharmacokinetics of Once-Daily Oral E5501 Tablets Used Up to 7 Days in Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia Prior to Elective Surgical or Diagnostic Procedures	2009/[redacted] ～ 2011/12/21	米国	海外	評価資料	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-2	E5501-J081-204	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once-Daily Oral Avatrombopag in Japanese Subjects With Chronic Liver Disease (CLD) and Thrombocytopenia	2014/[redacted]～2015/4/1	国内21施設	国内	評価資料	有
5.3.5.1-3	E5501-G000-310	A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated With Liver Disease Prior to an Elective Procedure	2014/2/[redacted]～2017/1/26	アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、中国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、韓国、ポーランド、ポルトガル、スペイン、台湾、タイ、英国及び米国	海外	評価資料	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-4	E5501-G000-311	A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated With Liver Disease Prior to an Elective Procedure	2013/12/[redacted] ～ 2017/1/30	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、中国、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、ルーマニア、ロシア、スペイン及び米国	国内及び海外	評価資料	有
5.3.5.1-5	E5501-G000-311	E5501-G000-311 Japanese Sublgroup Analysis	－	－	－	参考資料	有

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.3-1	－	Integrated Summary of Efficacy	－	－	－	参考資料	有
5.3.5.3-2	－	Integrated Summary of Safety	－	－	－	参考資料	有
5.3.5.3-3	－	Integrated Summary of Safety Subpopulation Analysis	－	－	－	参考資料	有
5.3.5.3-4	－	Integrated Summary of Safety for ITP	－	－	－	参考資料	有
5.3.5.3-5	－	Integrated Summary of Efficacy AdHoc Analysis	－	－	－	参考資料	なし
5.3.5.3-6	170511 (Platelet Function Report)	Platelet Function in E5501-G000-310 and E5501-G000-311: Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure	－	－	－	参考資料	なし

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-1	E5501-G000-203	A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects With Chronic Hepatitis C-Virus Related Thrombocytopenia who are Potential Candidates for Antiviral Treatment	2011/11/[redacted] ～ 2014/[redacted]	ブルガリア、ドイツ、フランス、イスラエル、米国	海外	参考資料	なし
5.3.5.4-2	501-CL-003	A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of AKR-501 Tablets Taken Orally Once Daily for 28 Days in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenia Purpura (ITP)	2007/[redacted] ～ 2009/1/[redacted]	米国	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-3	501-CL-004	A Phase 2, Parallel-Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenia Purpura (ITP) Who Completed 28 Days' of Study Treatment in Protocol AKR-501-CL-003	2007/5/[redacted] ～ 2009/6/[redacted]	米国	海外	参考資料	なし
5.3.5.4-4	E5501-G000-302	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)	2012/2/[redacted] ～ 20[redacted]	オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、シンガポール、スロバキア、南アフリカ、ウクライナ	海外	参考資料	なし
5.3.5.4-5	E5501-G000-305	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Trial With an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Versus Eltrombopag, in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)	2012/3/26 ～ 2013/9/[redacted]	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、韓国、オランダ、スペイン、米国及び英国	海外	参考資料	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.6-1	PSUR 04	Periodic Safety Update Report 04 for Doptelet® (avatrombopag)	20[redacted]～20[redacted]	－	海外	参考資料	なし
5.3.6-2	AVA-CLD-401	An Observational Cohort Study of the Use of Avatrombopag in Patients with Thrombocytopenia Associated with	2018/7/2～2019/1/31	米国	海外	参考資料	なし

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
		Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. J Hepatol. 2008;48(6):1000-7.
		Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. N Engl J Med. 2012; 367:716-24.
		Ares. European Commission, Directorate B4. Summary of the 2016 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components (Data collected from 01/01/2015 to 31/12/2015). Ares. 2017 6027569.
		Canellini G, Waldvogel S, Anderegg K, Tissot JD. Bacterial contamination of platelet concentrates: perspectives for the future. LabMedicine. 2010;41(5):301-5.
		Hadduck TA, McWilliams JP. Partial splenic artery embolization in cirrhotic patients. World J Radiol. 2014;6(5):160-8.
		Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. World J Gastroenterol. 2015;21(22):6769-84.
		Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015:162(3);205-13.
		Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. World J Hepatol. 2014;6(2):64-71.
		Kuter DJ. Thrombopoietin: biology and potential clinical applications. In: cCrae KR, editor. Thrombocytopenia. New York: Taylor & Francis Group. 2006;17-53.
		Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. Blood. 2007;109:4607-16.
		Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. Int J Hematol: 2013;98:10-23.
		Maan R, de Knegt RJ, Veldt BJ. Management of thrombocytopenia in chronic liver disease: focus on pharmacotherapeutic strategies. Drugs. 2015;75(17):1981-92.
		Maddison FE. Embolic therapy of hypersplenism (abstr). Invest Radiol. 1973;8:280-1.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
		Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. World J Gastroenterol. 2006;12(13):2115-9.
		Poordad F, Theodore D, Sullivan J, Grotzinger K. Evaluating medical resource utilization and costs associated with thrombocytopenia in chronic liver disease patients. J Med Econ. 2012;15(1):112-24.
		Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001;19:1519-38.
		Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:172-8.
		Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:702-7.
		Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(3):366-74.
		Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. J Gastroenterol. 2021;56:593–619.
		厚生労働省医薬・生活衛生局．血液製剤の使用指針 平成31年3月．2019. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000161115.pdf
		高見昭良、松下正、緒方正男、藤井伸治、久冨木庸子、藤原慎一郎、ほか．科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン：2019年改訂版．日本輸血細胞治療学会誌．2019;65(3): 544-61.