

Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μ g シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μ g シリンジ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Ropeginterferon alfa-2b

略号一覧表

略語・用語	内容
AE	adverse event：有害事象
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve：濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	AUC from time 0 to infinite time：0時間から無限時間まで外挿した AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the time of last quantifiable concentration：0時間から最終濃度測定可能時間までの AUC
BAT	best available treatment：利用可能な最良の治療法
CHR	complete hematological response：血液学的完全奏効
CI	confidence interval：信頼区間
C _{max}	maximum serum concentration：最高血清中濃度
HU	hydroxyurea：ヒドロキシウレア
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon：インターフェロン
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
mPEG	methoxypolyethylene glycol：メトキシポリエチレングリコール
MPN	myeloproliferative neoplasms：骨髄増殖性腫瘍
MTD	maximum tolerated dose：最大耐容量
OAS	2',5' oligoadenylate synthetase：2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PT	preferred term：基本語
PV	polycythemia vera：真性多血症
SD	standard deviation：標準偏差
STAT	signal transducer and activator of transcription
t _{1/2}	half-life：半減期
TEAE	treatment emergent adverse event：治験薬投与下に発現した有害事象

目次

	頁
略号一覧表	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 PV の疫学	4
1.5.3 遺伝性.....	5
1.5.4 PV の治療法	5
1.5.5 開発の経緯.....	6
1.5.5.1 品質に関する試験の概略	6
1.5.5.2 非臨床試験成績の概略.....	6
1.5.5.2.1 薬理試験.....	6
1.5.5.2.2 薬物動態試験.....	7
1.5.5.2.3 毒性試験.....	7
1.5.5.3 臨床試験成績の概略	7
1.5.5.3.1 第 I 相試験の概要.....	8
1.5.5.3.1.1 A09-102 試験（海外第 I 相試験）	8
1.5.5.3.1.2 A17-101 試験（海外第 I 相試験）	8
1.5.5.3.1.3 A17-102 試験（国内第 I 相試験）	8
1.5.5.3.2 第 II 相試験の概要.....	8
1.5.5.3.2.1 PEGINVERA 試験（海外第 I/II 相試験）	8
1.5.5.3.2.2 A19-201 試験（国内第 II 相試験）	9
1.5.5.3.2.3 第 III 相試験の概要	9
1.5.5.3.2.3.1 PROUD-PV 試験（海外第 III 相試験）	9
1.5.5.3.2.3.2 CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相試験）	9
1.5.5.4 特徴および有用性.....	9
1.5.6 参考文献	11

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

ロペグインターフェロンアルファ-2b（以下、本剤）は、PharmaEssentia Corporation で創製されたモノペグ化インターフェロンであり、真性多血症（PV）の治療を目的として開発された。

本剤は、インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）誘導体であり、N 末端にプロリンが付加され、2 分岐型のメトキシポリエチレングリコール（mPEG）鎖がリンカーを介して結合している（図 1）。本剤の分子式は $C_{876}H_{1376}N_{232}O_{260}S_9 \cdot (C_2H_4O)_n$ （ $n = 864 \sim 1044$ ）、分子量は約 60 kDa である。

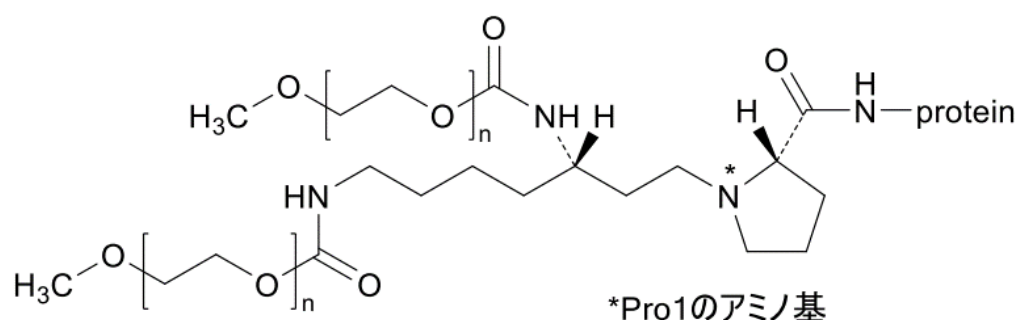


図 11.5 インターフェロン N 末端プロリンと mPEG の結合

PV は、本態性血小板血症（ET）及び原発性骨髄線維症（PMF）と共に、フィラデルフィア染色体陰性（古典的）骨髄増殖性腫瘍（MPN）と総称される造血系疾患群に属するクローン性幹細胞疾患である[National Comprehensive Cancer Network, 2019]。PV は、赤血球量（すなわち、ヘマトクリット値）の上昇を特徴とし、血栓性及び出血性合併症のリスク上昇に加え、骨髄線維症又は急性骨髄性白血病（AML）へ進行する長期リスクが生じる[Griesshammer et al., 2019; Mascarenhas et al., 2018; Tefferi, 2013]。PV では、赤血球数の過剰な増加に加えて巨核球／顆粒球系統のさまざまな過形成が生じる[Tefferi and Pardanani, 2015]。

インターフェロン、特にインターフェロンアルファの細胞増殖抑制作用、血管新生抑制作用、免疫調節作用は、数十年前から知られている。インターフェロンアルファによって MPN での生理状態が変化し、免疫監視機能障害が部分的に回復する可能性を示す所見がある。

本剤は第三世代のペグ化インターフェロンであり、半減期が比較的短い他のペグ化インターフェロンアルファ剤と比較して血中濃度が大きく変動することが避けられるため、忍容性と有効性が増加することが示唆されている。

1.5.2 PV の疫学

PV の有病率は、2008～2010 年の米国（US）人口 100,000 名あたり 44～57 例[Mehta et al., 2014]と推定された。このとき年間発生率は 100,000 名あたり 1.1 例[Srouf et al., 2016]であった。世界中の文献を対象とした系統的レビューでは、PV の年間粗発生率は 100,000 名あたり 0.01～2.61 例であった[Titmarsh et al., 2014]。

日本人を含むアジア系民族における有病率が諸外国のそれと大きな隔たりがあるという報告はないため、上記の有病率を基に日本における日本人の PV 患者数を推定した場合、約 2～3 万人程度と推定できると考える。

なお、厚生労働省が 2017 年 10 月に実施した患者調査では「真性赤血球増加症〈多血症〉」の国内患者数は 3 千人、がん登録等の推進に関する法律（法律第 111 号、平成 25 年 12 月 13 日公布）に基づく全国がん登録の 2016 年報告では「真性赤血球増加症」の国内患者数は 894 人と報告されている。また、日本血液学会統計調査委員会の 2019 年血液疾患症例登録集計解析結果では、「真性赤血球増加症」の登録数は 778 人となっている。

PV は高齢者における発症を特徴とし、診断時の年齢中央値は約 60～62 歳と報告されている[Szuber et al., 2019; Tefferi et al., 2013]。40 歳未満で発症する PV 患者は 5%にとどまり、25 歳未満では 1%、20 歳未満ではわずか 0.1%と推定されている[Cario, 2005; Cario et al., 2009]。20 歳未満の患者における年間発生率は、100,000 名あたり約 0.02 例と推定されている[Teofili et al., 2008]。最近のレビューによると、小児及び若年成人の年間発生率は 100,000 名あたり 0.18 例と推定されている[Ianotto et al., 2019]。PV の年間発生率は年齢とともに指数関数的に増加し、70 歳以降の総発生率は 100,000 名あたり 10 例超となる[Srouf et al., 2016]。

患者は女性よりも男性に多い。世界中の文献を対象とした系統的レビューで、性別による発生率を報告している研究 10 件を検討したところ、粗発生率は男性 100,000 名あたり 0.64 例（95% CI, 0.28～1.45）、女性 100,000 名あたり 0.51 例（95% CI, 0.21-1.23）であった[Titmarsh et al., 2014]。米国では、年齢調整年間発生率は男性で 100,000 名あたり 1.37 例、女性で 100,000 名あたり 0.84 例であり、男女比は 1.64（95% CI 1.57～1.70）[Srouf et al., 2016]であった。ミネソタ州オルムステッド郡では、70～79 歳の年齢層の発生率は男性 100,000 名あたり 23.5 例、女性 100,000 名あたり 5.7 例と報告された[Ania et al., 1994]。

1.5.3 遺伝性

MPN の病態は、リン酸化酵素であるヤヌスキナーゼ及びシグナル伝達兼転写活性化因子（JAK-STAT）シグナル伝達の恒常的活性化が原因となる。*JAK2V617F*、*MPLW515L/K*、*CALR* エクソン 9 のインデル変異、その他稀な JAK/STAT シグナル伝達分子の変異を含むさまざまなドライバー変異が引き金となってこの経路の恒常的活性化が引き起こされ、炎症が発生し、骨髄細胞の異常増殖、血栓形成、脾臓腫大が生じる[Perner et al., 2019; Rampal et al., 2014]。PV 患者のほぼ全例が *JAK2* 変異を有する。このうち約 96%がエクソン 14 活性化体細胞変異（*JAK2V617F*）を有し、約 3%が *JAK2* のエクソン 12 に変異を有する[Pardanani et al., 2007; Stein et al., 2015; Vannucchi et al., 2008]。*JAK2V617F* 変異は PV 患者の造血幹細胞で生じ、これにより細胞系統が変化し赤血球数が異常に増加する[Jamieson et al., 2006]。PV 患者では、他にも多くのまれな変異が認められるが、疾患進行におけるこれらの役割は不明である。

JAK2V617F アレルの発がんドライバー遺伝子機能は、単一コピーの変異アレルによって PV の疾患表現型が伝達できたとするトランスジェニック動物モデルを用いた研究[Mullally et al., 2010]によって裏付けられている。*JAK2V617F* 変異を有する造血幹細胞をマウスに移植したところ、疾患のイニシエーションが生じた[Mullally et al., 2010]。このことは、*JAK2V617F* 変異を有する造血幹細胞を特異的に標的とすることで、長期的な治療的利益が得られることを意味している。

1.5.4 PV の治療法

PV を対象とした Cyto-reductive Therapy in Polycythemia Vera（CYTO-PV）試験で、全ての PV 患者に対して 45%未満とするヘマトクリット目標が確立された[Marchioli et al., 2013]。疾患関連症状のコントロールに加えて、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドラインでは

PV の主要な治療目標として血栓症の発生と再発の予防を重視している[National Comprehensive Cancer Network, 2019]。年齢が 60 歳以上であること及び血栓症の既往歴があることの 2 因子を主要因子として血栓症のリスクを判定する[Bose and Verstovsek, 2019; Tefferi and Barbui, 2019]。上記の特性を片方又は両方を有する患者を高リスクに分類し、初回治療としてアスピリン（81～100 mg/日）を併用しながら細胞減少療法（HU 又はインターフェロン）を行うことが推奨される。インターフェロンアルファ-2b、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2b 又は JAK2 阻害薬が、細胞減少療法を必要とする若年患者、妊娠患者又は細胞減少療法が必要なものの HU による治療を保留している患者に推奨される。どちらのリスク因子も持たない患者は低リスクとし、通常瀉血とアスピリンのみで管理される。

新たな血栓症又は出血に対するモニタリングに加えて、心血管リスク因子の管理が全ての患者に推奨される[National Comprehensive Cancer Network, 2019]。低用量アスピリン及び瀉血の開始後、本ガイドラインでは、骨髄増殖性腫瘍症状評価フォーム総症状スコアを用いた症状の状態のモニタリング、疾患進行の徴候や症状のモニタリングに加え細胞減少療法の適応となりうるかどうかの評価を 3～6 カ月ごと又は臨床上必要があればより頻繁に行うことを推奨している。臨床的に必要とされる場合には、骨髄穿刺及び生検を実施すべきである(増悪の症状及び徴候の増加により支持される場合)。新たな血栓症又は疾患関連の大出血の発現、瀉血が頻繁に又は長期にわたり必要になる場合、脾腫、血小板増加症、白血球増加症、及び疾患関連症状は、細胞減少療法が適応となる可能性がある。初回治療として細胞減少療法を受ける高リスク患者は、HU に対する不耐容又は抵抗性についてモニタリングする。

国内のガイドライン（日本血液学会「造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版」）においても血栓症の予防を主目的に血栓症のリスク分類が提唱され、それに基づいて低リスク群に対しては瀉血＋低用量アスピリン投与、高リスク群に対しては瀉血療法、アスピリン療法に加えて細胞減少療法が推奨されている。

なお、既存の治療法では、病勢進行の抑制又は忍容性に課題があり、より高い有効性が得られ、且つ患者のコンプライアンス及び忍容性が向上する製剤が期待されている。

1.5.5 開発の経緯

1.5.5.1 品質に関する試験の概略

原薬、製剤に関する試験は、外国で実施された。

原薬については、構造及び物理化学的性質、規格及び試験方法、さらに安定性について、各種 ICH ガイドラインに準拠した試験を実施した。その成績に基づき設定された外国の規格及び試験方法を、国内の記載要領に従って整備した。

製剤については、注射剤（プレフィルドシリンジ製剤）として開発し、規格及び試験方法、さらに安定性について、各種 ICH ガイドラインに準拠した試験を実施した。その成績に基づき設定された外国の規格及び試験方法を、国内の記載要領に従って整備した。

1.5.5.2 非臨床試験成績の概略

1.5.5.2.1 薬理試験

PV 治療における IFN α の作用については既に多くの報告があることから、PV モデルを用いた本剤の薬効評価試験は実施せず、本剤の生物活性をカニクイザルで確認し、ペガシス®と比較した（PD/PK 複合試験：44104-08-242 試験）。

安全性薬理試験として、in vitro hERG 試験 (Covance Study No.7975-106)、カニクイザルの心血管試験 (Study No.2872-001) 並びにラットの CNS 試験及び呼吸器系試験 (それぞれ Study No.2872/002 及び No.2872/004) を実施した。

1.5.5.2.2 薬物動態試験

本剤を用いた単独での薬物動態 (PK) 試験は実施しなかった。本剤を単回投与後の血清中濃度プロファイルは、カニクイザルを用いた PK/PD 複合試験の一部として検討し、ペガシスのそれと比較した (4.2.3.2.xStudy No. 44104-08-242)。本試験において、本剤及びペガシスの皮下投与により、2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素 (OAS) (IFN に反応して誘導される酵素で抗ウイルス防御に影響を及ぼす) の最大血清活性は同程度であった。本剤は 14 日間プラトーが持続する耐久性のある OAS 活性増加反応を誘発したのに対して、ペガシスでは、OAS 活性は投与後 6 日以降徐々に低下した。この差は、本剤及びペガシスの活性成分、すなわち、それぞれ IFN α -2b 及び IFN α -2a の PD 効果の違いに起因する。両被験物質の PK プロファイルは非常に類似しており、C_{max}、終末相消失半減期及び全身暴露の違いは 20%未満である。したがって、PD 反応の違いが薬物動態の違いに起因する可能性は低いと考えられる。

1.5.5.2.3 毒性試験

本邦での第 II 相臨床試験 (A19-201 試験) の開始までに、主要な毒性試験として、単回投与毒性を評価したラットを用いた非 GLP 用量設定試験 (Study No. 7975-100) (2.6.7.6.1 項)、ラットを用いた 13 週間皮下投与毒性及びトキシコキネティクス、並びに 4 週間回復試験 (Study No.511-20060035)、カニクイザルを用いた 4 週間皮下投与毒性及びトキシコキネティクス、並びに 4 週間回復試験 (Study No.7975-101)、カニクイザルを用いた 14 日間反復皮下投与毒性、トキシコキネティクス及び免疫原性試験 (Study No. 44103-08-300)、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験 (Study No. 7975-104)、In Vitro 遺伝毒性試験のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験 (Study No. 7975-105) を完了した。20 年 月 日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (機構) 新薬審査第四部 (第 4 分野) との 相談において、
との意見を受けて、カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験 (Study No. SBL462-004) を実施した。またラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (Study No. 511-20060035) を実施した。重要な毒性試験はいずれも、米国食品医薬品庁 (FDA) の非臨床試験 GLP に準拠して、またカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令に準拠して実施した。

1.5.5.3 臨床試験成績の概略

本邦での本剤の臨床開発について、20 年 月 日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (機構) 新薬審査第四部 (第 4 分野) との 相談を実施し、
について助言を得た。これを踏まえ、日本人真性多血症患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験 (A19-201 試験) を実施した。A19-201 試験及びその他の主要な臨床試験の概要を、以下に要約する。

1.5.5.3.1 第Ⅰ相試験の概要

海外で2つの第Ⅰ相試験、国内で1つの第Ⅰ相試験をそれぞれ実施した。以下に試験の概要を示す。

1.5.5.3.1.1 A09-102 試験（海外第Ⅰ相試験）

健康男性被験者を対象に、本剤の単回用量漸増皮下投与時の安全性及び忍容性を検討し、本剤のPKを明らかにした。合計48例の被験者が登録され、PEGASYS®群に12名、本剤群に36例が無作為に割り付けられた。本剤の単回皮下投与（24～270 μ g）及びPEGASYS®の単回皮下投与（180 μ g）の忍容性は良好であり、安全性プロファイルも同様であった。本剤のPKパラメータ（ C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{last} ）の用量依存的な増加が認められたが、用量比例的な増加は認められなかった。

1.5.5.3.1.2 A17-101 試験（海外第Ⅰ相試験）

中国人の健康成人男女被験者40例を対象に、本剤の用量漸増単回皮下投与したときの安全性、忍容性及びPK特性を、PEGASYS®180 μ g投与を実薬対照として比較・評価した。SAEが1例に1件発現した（本剤270 μ g投与群、パートナーが流産を見逃した）。また、試験中止に至ったSAE及びAE・副作用は認められず、死亡例もなかった。健康被験者に本剤90、180及び270 μ g又はPEGASYS®180 μ gを単回皮下投与しても、忍容性は良好であった。

1.5.5.3.1.3 A17-102 試験（国内第Ⅰ相試験）

日本人及び白人健康被験者を対象に、本剤の4用量の単回漸増投与量を皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を比較・検討した。合計36例の健康被験者（日本人18例、白人18例）が試験に参加し、35例が試験を完了した。本剤を100、200及び300 μ gの用量で単回皮下投与したときの安全性及び忍容性は、日本人と白人の被験者で同様であった。これまでのインターフェロンの使用経験と比較して、予期せぬ安全性上の知見は認められなかった。

1.5.5.3.2 第Ⅱ相試験の概要

海外で1つの第Ⅰ/Ⅱ相試験、国内で1つの第Ⅱ相臨床試験をそれぞれ実施した。以下に試験の概略を示す。

1.5.5.3.2.1 PEGINVERA 試験（海外第Ⅱ相試験）

ヒドロキシウレア未治療及び現在治療中の真性多血症患者25例を対象とした本剤の最大耐量（MTD）を決定し、その安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、プロスペクティブ、第Ⅰ/Ⅱ相用量漸増試験を実施した。TMDを評価する第Ⅰ相試験のステージでは、本剤のMTDを最大用量の540 μ gとした。有効性を評価する第Ⅱ相試験のステージでは、投与期間12ヶ月時点の血液学的効果は、試験期間中の最大値で90%（完全奏効47%、部分奏効43%）の被験者に有効性が認められ、1例に対しては効果が無く、4例では最初の評価時（10週）以前に投与を中止した。分子遺伝学的効果については、試験期間中の最大値で68%（完全奏効21%、部分奏効47%）の被験者に有効性が認められた。

1.5.5.3.2.2 A19-201 試験（国内第Ⅱ相試験）

A19-201 試験は、現在の標準治療の適用が困難な成人日本人 PV 患者を対象として本剤の有効性、安全性を検討するための多施設共同、単群、非盲検、第Ⅱ相試験であり、治験薬を投与した 29 例中、27 例が試験を完了し、2 例は有害事象発現、同意撤回（各 1 例 [3.1%]）により試験を中止した。主要評価項目である、9 及び 12 ヶ月両方で CHR を達成した症例の割合は 27.59% (95%CI, 12.73~47.24) であった。全 29 例（100.0%）に計 292 件の TEAE が発現した。そのうち、185 件の TEAE が「治験薬との関連あり」と評価された。比較的良好にみられた治験薬と関連のある TEAE（PT：発現率 20%超）は、脱毛症、疲労、インフルエンザ様疾患、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加であった。重度の TEAE の発現はなく、いずれの TEAE もグレード 2 以下であった（軽度又は中等度）。

1.5.5.3.2.3 第Ⅲ相試験の概要

海外で 3 つの第Ⅲ相臨床試験を実施した。以下に主要な 2 試験の概略を示す。

1.5.5.3.2.3.1 PROUD-PV 試験（海外第Ⅲ相試験）

ヒドロキシウレア（HU）未治療又は現在治療中の真性多血症（PV）患者を対象とした HU を対照とする本剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較を実施した。254 例の被験者について有効性と安全性の評価を行った。本剤群では 122 例中 26 例（21%）、HU 群では 123 例中 34 例（28%）が複合主要評価項目（12 ヶ月時点で脾臓サイズが正常かつ血液学的完全奏効）を達成した。治療反応性における差の 95% CI は -17.23-4.09 で非劣性は証明されなかった（ $p=0.23$ ）。治験薬投与下での有害事象（TEAE）は本剤群（ $N=127$ ）で 104 例（81.9%）に 813 件、HU 群（ $N=127$ ）で 111 例（87.4%）に 747 件発現した。重篤な有害事象は全体で 25 例（9.8%）に 36 件発現し、本剤群では 14 例（11.0%）に 20 件、HU 群では 11 例（8.7%）に 16 件発現した。

1.5.5.3.2.3.2 CONTINUATION-PV 試験（海外第Ⅲb 相試験）

過去に PROUD-PV 試験に組み入れられ、試験を完了した PV 患者を対象に、疾患奏効率を用いて本剤又は標準的一次治療（ヒドロキシウレア [HU] 又は利用可能な最良の治療 [BAT]：対照）の長期有効性を評価した。PROUD-PV 試験では 217 例が試験を完了し、うち 171 例が CONTINUATION-PV 試験に移行した。血液学的完全奏効を示した被験者数は、本剤群では 24 ヶ月時点で増加し（95 例中 67 例 [71%]）、36 ヶ月まで維持された（95 例 67 例 [71%]）。一方、BAT 群では、PROUD-PV 試験終了時の 12 ヶ月時点が最も多く（76 例中 57 例 [75%]）、その後は減少した（24 ヶ月時点：67 例中 33 例 [49%]、36 ヶ月時点：74 例中 38 例 [51%]）。36 ヶ月時点での両治療群間の治療反応性における差は有意であった。治験薬投与下の有害事象（TEAE）は 171 例中 157 例（91.8%）に 1,721 件発現し、本剤群（ $N=95$ ）が 87 例（91.6%）に 1,097 件、BAT 群（ $N=76$ ）が 70 例（92.1%）に 624 件であった。新規のさらなる安全性のシグナルは CONTINUATION-PV 試験で検出されず、TEAE の発現割合も PROUD-PV 試験と同程度であった。

1.5.5.4 特徴および有用性

本剤の有意なベネフィットは以下の通りである。

- 本剤で得られた所見は、PV に対するインターフェロンの有するベネフィットとして既に

知られている以下のものを反映している。

- 瀉血頻度の減少に伴う高率の治療奏効割合、血液パラメータの正常化、疾患による主な病的状態の長期的な低減に関連した転帰
 - ほとんどの患者で脾臓サイズの増大を予防できる
 - 治療に対する高い奏効率の維持
 - ドライバー変異のアレルバーデンの減少を伴う高い分子遺伝学的奏効率
 - 従来の非ペグ化インターフェロン及びペグ化インターフェロンに関する文献報告と比較して忍容性が高いことから脱落率が低くなること
 - 他のインターフェロンレジメンと比較して投与回数が少なくなることで高いコンプライアンス率が得られること
- 安全性プロファイル：本剤は忍容性が高く、安全であり、重篤な感染症や二次がんは認められなかった。

血液学的完全寛解が3年以上持続することが、本剤のベネフィットとして最も意義が大きい。CONTINUATION-PV 試験で、大部分の被験者に対し追跡期間を3年よりも大幅に延長したことで、真性赤血球増加症の長期治療に本剤を投与することの妥当性を確実に示すことができた。

骨髄性、慢性・BCR-ABL 陽性の白血病、多発性骨髄腫、カルチノイド腫瘍、有毛細胞白血病、濾胞性リンパ腫、黒色腫などの異常な細胞生殖に関連する多発性腫瘍の治療に遺伝子組換えインターフェロンアルファの投与が有効であることが報告されている。全体を通して、本剤がPV患者に対する治療選択肢として価値があることが今回の試験結果より確認された。臨床的意義のある改善は有効性パラメータ及び安全性の面で対照との比較の有無にかかわらず極めて明確であった。インターフェロンアルファの使用によって、現在までのところ白血病誘発性又は催奇形性がみられていないことから、細胞減少療法を必要とする若年患者（60歳未満）にとって好ましいことがわかる。インターフェロンアルファによる治療によって、PV患者で最終的に分子遺伝学的完全奏効（*JAK2* が変異した悪性クローンの根絶）が得られると考えられる。集団レベルのモデルにおける *JAK2V617F* アレルバーデンの動態解析から、本剤による早期介入の費用対効果が高いことが示唆されたことは重要な点であり、可能な限り早い時点で治療を開始すれば分子遺伝学的奏効を達成するためのインターフェロンアルファ-2bの投与期間が短くなる[Pedersen et al., 2020]。

以上のデータに加え、PPK解析や曝露量-反応解析、ドライバ変異アレルバーデンの経時的な減少による高い分子遺伝学的奏効率により、本剤の用法、用量が安全かつ有効であること、また、現在有効な治療選択肢が限られているPV患者の治療において重要な臨床的ベネフィットが得られることが明らかになった。

以上より、本剤は標準治療の適用が困難なPV患者に対する治療薬として、製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.6 参考文献

Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol.* 1994; 47(2):89-93.

Bose P and Verstovsek S. Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10:2040620719870052.

Griesshammer M, Kiladjian J-J and Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol.* 2019; 98(5):1071-1082.

Ianotto JC, Curto-Garcia N, Lauermanova M, et al. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. *Haematologica.* 2019; 104(8):1580-1588.

Jamieson CH, Gotlib J, Durocher JA, et al. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(16):6224-6229.

Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013; 368(1):22-33.

Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. Results of the Myeloproliferative Neoplasms - Research Consortium (MPN-RC) 112 Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a (PEG) Versus Hydroxyurea (HU) Therapy for the Treatment of High Risk Polycythemia Vera (PV) and High Risk Essential Thrombocythemia (ET) (Poster presentation). *Blood.* 2018; 132:Abst 577.

Mehta J, Wang H, Iqbal SU, et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(3):595-600.

Mullally A, Lane SW, Ball B, et al. Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells. *Cancer Cell.* 2010; 17(6):584-596.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloproliferative Neoplasms Version 2.2019.

Pardanani A, Lasho TL, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia.* 2007; 21(9):1960-1963.

Pedersen RK, Andersen M, Knudsen TA, et al. Data-driven analysis of JAK2V617F kinetics during interferon-alpha2 treatment of patients with polycythemia vera and related neoplasms. *Cancer Med.* 2020; 9(6):2039-2051.

Perner F, Perner C, Ernst T, et al. Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. *Cells.* 2019; 8(8):854.

Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood.* 2014; 123(22):e123-e133.

Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and

myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *Br J Haematol.* 2016; 174(3):382-396.

Stein BL, Oh ST, Berenzon D, et al. Polycythemia vera: An appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F. *J Clin Oncol.* 2015; 33(33):3953-3960.

Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, et al. 3023 Mayo Clinic Patients with Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(4):599-610.

Tefferi A and Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2019; 94(1):133-143.

Tefferi A and Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncol.* 2015; 1(1):97-105.

Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 2013; 27(9):1874-1881.

Teofili L, Foà R, Giona F, et al. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica.* 2008; 93(2):169-172.

Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2014; 89(6):581-587.

Vainchenker W and Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017; 129(6):667-679.

Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia.* 2008; 22(7):1299-1307.

Ropeginterferon alfa-2b

ベスレミ皮下注 250 μ g シリンジ

ベスレミ皮下注 500 μ g シリンジ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

目次

頁

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1	外国における使用状況.....	3
1.6.2	外国における添付文書.....	5
1.6.2.1	企業中核データシート	5
1.6.2.2	米国添付文書	6
1.6.2.3	EU 添付文書.....	7

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

欧州では2017年2月23日にAOP Orphan Pharmaceutical AG（AOP社）が真性多血症を適応症として、ロペグインターフェロン アルファ-2bの製造販売申請（MAA）を提出した。その後、2019年2月15日に、以下の適応で承認を取得した。

4.1 Therapeutic indications

Besremi is indicated as monotherapy in adults for the treatment of polycythaemia vera without symptomatic splenomegaly.

4.2 Posology and method of administration

Titration phase

The dose is titrated individually with a recommended starting dose of 100 micrograms (or 50 micrograms in patients under another cytoreductive therapy). The dose should be gradually increased by 50 micrograms every two weeks (in parallel, other cytoreductive therapy should be decreased gradually, as appropriate) until stabilisation of the haematological parameters is achieved (haematocrit <45%, platelets <400 x 10⁹/L and leukocytes <10 x 10⁹/L). The maximum recommended single dose is 500 micrograms injected every two weeks. Phlebotomy as rescue treatment to normalize blood hyperviscosity may be necessary.

Maintenance phase

The dose at which stabilisation of the haematological parameters is achieved should be maintained in a two-week administration interval for at least 1.5 years. After that, the dose may be adapted and/or the administration interval prolonged up to every four weeks, as appropriate for the patient. If adverse events develop during therapy, the administered dose should be reduced or treatment discontinued temporarily until adverse events abate; further, treatment should be re-initiated with a lower dose than the dose that caused adverse events. If an increase of haematological parameters (haematocrit, platelets, leukocytes) is observed, the dose and/or dosing interval needs to be adapted individually.

一方、米国では2020年3月13日にPharmaEssentia社の米国法人が真性多血症を適応症として、ロペグインターフェロン アルファ-2bの生物学的製剤承認申請（BLA）を提出した。その後、2021年11月12日に、以下の適応で承認を取得した。

INDICATIONS AND USAGE

BESREMi is indicated for the treatment of adults with polycythemia vera.

Patients Not Already on Hydroxyurea:

- The recommended BESREMi starting dosage for patients not on hydroxyurea is 100 mcg by subcutaneous injection every two weeks.
- Increase the dose by 50 mcg every two weeks (up to a maximum of 500 mcg), until the hematological parameters are stabilized (hematocrit less than 45%, platelets less than 400 x 10⁹/L, and leukocytes less than 10 x 10⁹/L).

Ropeginterferon alfa-2b

Patients Transitioning from Hydroxyurea:

- When transitioning to BESREMi from hydroxyurea, start BESREMi at 50 mcg by subcutaneous injection every two weeks in combination with hydroxyurea.
- Gradually taper off the hydroxyurea by reducing the total biweekly dose by 20-40% every two weeks during Weeks 3-12.
- Increase the dose of BESREMi by 50 mcg every two weeks (up to a maximum of 500 mcg), until the hematological parameters are stabilized (hematocrit less than 45%, platelets less than $400 \times 10^9/L$, and leukocytes less than $10 \times 10^9/L$).
- Discontinue hydroxyurea by Week 13.

Maintain the two week dosing interval of BESREMi at which hematological stability is achieved for at least 1 year. After achievement of hematological stability for at least 1 year on a stable dose of BESREMi, the dosing interval may be expanded to every 4 weeks.

1.6.2 外国における添付文書

1.6.2.1 企業中核データシート

企業中核データシートは作成されていない。

1.6.2.2 米国添付文書

米国における添付文書の原文及び和訳を以下に添付した。

1.6.2.3 EU 添付文書

欧州における添付文書の原文及び和訳を以下に添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

BESREMi (ropeginterferon alfa-2b-njft) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2021

WARNING: RISK OF SERIOUS DISORDERS

See full prescribing information for complete boxed warning.

Risk of Serious Disorders: Interferon alfa products may cause or aggravate fatal or life-threatening neuropsychiatric, autoimmune, ischemic, and infectious disorders. Monitor closely and withdraw therapy with persistently severe or worsening signs or symptoms of the above disorders.

INDICATIONS AND USAGE

BESREMi is an interferon alfa-2b indicated for the treatment of adults with polycythemia vera (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended starting dose: 100 mcg by subcutaneous injection every 2 weeks (50 mcg if receiving hydroxyurea).
- Increase the dose by 50 mcg every 2 weeks (up to a maximum of 500 mcg) until hematological parameters are stabilized (2.1)
- Interrupt or discontinue dosing if certain adverse reactions occur (2.3, 5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 500 mcg/mL solution in a single-dose prefilled syringe (3)

CONTRAINDICATIONS

- Existence of, or history of severe psychiatric disorders, particularly severe depression, suicidal ideation or suicide attempt (4)
- Hypersensitivity to interferon or to any component of BESREMi (4)
- Hepatic impairment (Child-Pugh B or C) (4)
- History or presence of active serious or untreated autoimmune disease (4)
- Immunosuppressed transplant recipients (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Patients exhibiting the following events should be closely monitored and may require dose reduction or discontinuation of therapy:

- Depression and Suicide: Monitor closely for symptoms and need for treatment. (5.1)
- Endocrine Toxicity: Discontinue if endocrine disorders occur that cannot be medically managed. (5.2)
- Cardiovascular Toxicity: Avoid use in patients with severe, acute or unstable cardiovascular disease. Monitor patients with history of cardiovascular disorders more frequently. (5.3)
- Decreased Peripheral Blood Counts: Perform blood counts at baseline, every 2 weeks during titration, and at least every 3-6 months during maintenance treatment. (5.4)
- Hypersensitivity Reactions: Stop treatment and immediately manage reaction. (5.5)
- Pancreatitis: Consider discontinuation if confirmed pancreatitis (5.6)
- Colitis: Discontinue if signs or symptoms of colitis (5.7)
- Pulmonary Toxicity: Discontinue if pulmonary infiltrates or pulmonary function impairment (5.8)

- Ophthalmologic Toxicity: Advise patients to have eye examinations before and during treatment. Evaluate eye symptoms promptly and discontinue if new or worsening eye disorders. (5.9)
- Hyperlipidemia: Monitor serum triglycerides before BESREMi treatment and intermittently during therapy and manage when elevated. (5.10)
- Hepatotoxicity: Monitor liver enzymes and hepatic function at baseline and during treatment. Reduce dose or discontinue depending on severity. (5.11)
- Renal Toxicity: Monitor serum creatinine at baseline and during therapy. Discontinue if severe renal impairment develops. (5.12)
- Dental and Periodontal Toxicity: Advise patients on good oral hygiene and to have regular dental examinations. (5.13)
- Dermatologic Toxicity: Consider discontinuing if clinically significant dermatologic toxicity. (5.14)
- Driving and Operating Machinery: Advise patients to avoid driving or using machinery if they experience dizziness, somnolence, or hallucination. (5.15)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions reported in > 40% of patients were influenza-like illness, arthralgia, fatigue, pruritus, nasopharyngitis, and musculoskeletal pain (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact PharmaEssentia at 1-800-999-2449 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Monitor patients taking CYP450 substrates with a narrow therapeutic index for adverse reactions to inform the need for dose adjustment of the concomitant drug (7.1)
- Avoid use with myelosuppressive agents and monitor patients receiving the combination for effects of excessive myelosuppression (7.2)
- Avoid use with narcotics, hypnotics or sedatives. Monitor patients receiving the combination for excessive central nervous system toxicity (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (8.1, 8.3)
- Lactation: Advise women not to breastfeed during treatment and for 8 weeks after the final dose. (8.2)
- Avoid use in patients with eGFR <30 mL/min. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Medication Guide.

Revised: 11/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION:

CONTENTS*WARNING: RISK OF SERIOUS DISORDERS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Pre-Treatment Testing
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Dose Modifications
- 2.4 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Depression and Suicide
- 5.2 Endocrine Toxicity
- 5.3 Cardiovascular Toxicity
- 5.4 Decreased Peripheral Blood Counts
- 5.5 Hypersensitivity Reactions
- 5.6 Pancreatitis
- 5.7 Colitis
- 5.8 Pulmonary Toxicity
- 5.9 Ophthalmologic Toxicity
- 5.10 Hyperlipidemia

5.11 Hepatotoxicity

5.12 Renal Toxicity

5.13 Dental and Periodontal Toxicity

5.14 Dermatologic Toxicity

5.15 Driving and Operating Machinery

5.16 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Metabolized by Cytochrome P450

7.2 Myelosuppressive Agents

7.3 Narcotics, Hypnotics or Sedatives

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

- 10 OVERDOSAGE**
 - 11 DESCRIPTION**
 - 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
 - 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
 - 14 CLINICAL STUDIES**
-

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF SERIOUS DISORDERS

Risk of Serious Disorders: Interferon alfa products may cause or aggravate fatal or life-threatening neuropsychiatric, autoimmune, ischemic, and infectious disorders. Patients should be monitored closely with periodic clinical and laboratory evaluations. Therapy should be withdrawn in patients with persistently severe or worsening signs or symptoms of these conditions. In many, but not all cases, these disorders resolve after stopping therapy [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2, 5.3, 5.4) and *Adverse Reactions* (6.1)].

1 INDICATIONS AND USAGE

BESREMi is indicated for the treatment of adults with polycythemia vera.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Pre-Treatment Testing

Pregnancy testing is recommended prior to BESREMi treatment in females of reproductive potential [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

2.2 Recommended Dosage

Patients Not Already on Hydroxyurea:

- The recommended BESREMi starting dosage for patients not on hydroxyurea is 100 mcg by subcutaneous injection every two weeks.
- Increase the dose by 50 mcg every two weeks (up to a maximum of 500 mcg), until the hematological parameters are stabilized (hematocrit less than 45%, platelets less than $400 \times 10^9/L$, and leukocytes less than $10 \times 10^9/L$).

Patients Transitioning from Hydroxyurea:

- When transitioning to BESREMi from hydroxyurea, start BESREMi at 50 mcg by subcutaneous injection every two weeks in combination with hydroxyurea.
- Gradually taper off the hydroxyurea by reducing the total biweekly dose by 20-40% every two weeks during Weeks 3-12.
- Increase the dose of BESREMi by 50 mcg every two weeks (up to a maximum of 500 mcg), until the hematological parameters are stabilized (hematocrit less than 45%, platelets less than $400 \times 10^9/L$, and leukocytes less than $10 \times 10^9/L$).
- Discontinue hydroxyurea by Week 13.

Maintain the two week dosing interval of BESREMi at which hematological stability is achieved for at least 1 year. After achievement of hematological stability for at least 1 year on a stable dose of BESREMi, the dosing interval may be expanded to every 4 weeks.

Monitor patients closely especially during the titration phase. Perform complete blood counts (CBC) regularly, every 2 weeks during the titration phase and every 3-6 months during the maintenance phase (after the patient's optimal dose is established). Monitor CBC more frequently if clinically indicated. Phlebotomy as rescue treatment to normalize blood hyperviscosity may be necessary during the titration phase [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

2.3 Dose Modifications

Monitor CBC every 2 weeks during the titration phase and dose modification phase. Phlebotomy as rescue treatment to normalize blood hyperviscosity may be necessary [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

If dose interruption occurs, resume dosing at previously attained levels. If drug-related toxicities arise, reduce the dose to the next lower level or interrupt in accordance with the table below (Table 1). If there is insufficient efficacy

at the decreased dose following dose modification, a dose increase attempt to the next higher dose level should be considered after recovery to grade 1 toxicity.

Table 1 Dose Modifications for BESREMi Adverse Reactions

Adverse Reaction^a	Severity	Dosage Modification
Liver enzyme elevation with concomitant bilirubin elevation, or other evidence of hepatic decompensation	Any increase above baseline	Interrupt treatment until recovery, restart at dose 50 mcg lower than the interrupted dose. If the interrupted dose is 50 mcg, refrain from treatment until recovery. Consider permanent discontinuation if toxicity persists after four dose-modifications.
Liver enzyme elevation	>5 x the upper limit of normal (ULN) but ≤20 x ULN	Decrease dose by 50 mcg; if toxicity does not improve, continue decreasing at biweekly intervals until alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) recover < 3 x ULN if baseline was normal; 3 x baseline if baseline was abnormal, and gamma-glutamyltransferase (GGT) recovers to < 2.5 x ULN if baseline was normal; 2.5 x baseline if baseline was abnormal. If the interrupted dose is 50 mcg, refrain from treatment until recovery.
	>20 x ULN	Interrupt treatment until ALT and AST recover to < 3 x ULN if baseline was normal; 1.5 x baseline if baseline was abnormal, and gamma-glutamyltransferase (GGT) recovers to < 2.5 x ULN if baseline was normal; 2 x baseline if baseline was abnormal. Consider permanent discontinuation if toxicity persists after four dose-modifications.
Cytopenia	Anemia: Hemoglobin (Hgb) < 8 g/dL Thrombocytopenia: platelet count < 50,000/mm ³ but ≥25,000/mm ³ Leukopenia: white blood cell count (WBC) <2000/mm ³ but ≥1,000/mm ³	Decrease dose by 50 mcg; if toxicity does not improve, continue decreasing at biweekly intervals until recovery of Hgb >10.0 g/dL, platelets >75,000/mm ³ , and WBC >3,000/mm ³ If the interrupted dose is 50 mcg, refrain from treatment until recovery.
	Anemia: Hemoglobin levels are life threatening, or urgent intervention needed	Interrupt treatment until recovery of Hgb >10.0 g/dL, platelets

	Thrombocytopenia: platelet count <25,000/mm ³ Leukopenia: WBC <1000/mm ³	>75,000/mm ³ , and WBC >3,000/mm ³ . Consider permanent discontinuation if toxicity persists after four dose-modifications.
Depression	Mild, without suicidal ideation Moderate, without suicidal ideation Severe, or any severity with suicidal ideation	Consider psychiatric consultation if persistent (>8 weeks). Consider dose reduction and psychiatric consultation. Discontinue therapy, recommend psychiatric consultation.

^aNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0

2.4 Preparation and Administration

Read the INSTRUCTIONS FOR USE before administering the single-dose BESREMi prefilled syringe. BESREMi is for subcutaneous injection only and may be administered by either a healthcare professional, a patient or a caregiver. Before a decision is made to allow BESREMi to be administered by a patient or caregiver, ensure that the patient is an appropriate candidate for self-administration or administration by a caregiver. Proper training on storage, preparation and administration technique should be provided. If a patient or caregiver is not an appropriate candidate for any reason, then BESREMi should be administered by a healthcare professional.

Before each injection, remove the carton that contains the BESREMi prefilled syringe from the refrigerator. Keep the prefilled syringe in the carton and lay it flat on a clean work surface for 15-30 minutes to allow the prefilled syringe to reach room temperature [59 °F to 77 °F (15 °C to 25 °C)].

Before injection, visually inspect BESREMi in the prefilled syringe for particulate matter and discoloration before administration (do not use if the solution in the syringe is cloudy, discolored, contains particulate matter or if the syringe shows any sign of damage).

Syringe Preparation

- Remove the prefilled syringe cap by unscrewing it counterclockwise.
- Attach the covered needle to the prefilled syringe by firmly pushing it onto the collar of the syringe and then screwing (turn clockwise) it on until it feels securely attached.
- Choose one of the following injection sites: Lower stomach (abdomen) area, at least 2 inches away from the belly button, or top of thighs. Rotate (change) the injection site for each injection. Do not inject into skin that is irritated, red, bruised, infected, or scarred; clean the chosen injection site with an alcohol swab and let air dry.
- Uncap needle and move air bubbles to top. Pull the pink needle shield back and hold the syringe from the syringe body. Remove the clear needle cap by pulling it straight off. Throw away the needle cap into the trash. Hold the prefilled syringe with the needle pointing up. Tap on the body of the prefilled syringe to move any air bubbles to the top.

Set Injection Dose

- Depending on the prescribed dose, the amount of dose in the syringe may need to be adjusted by discarding some of the medication.
- Hold the prefilled syringe at eye level with the needle pointing straight up over a paper towel, sink, or trash can. Check that you can see the dose lines and number markings on the prefilled syringe.
- Pinch the end of the plunger and slowly push up to remove liquid medicine until the top edge of the gray stopper lines up with the marking for the prescribed dose.

Inject BESREMi

- Pinch the chosen injection site. While pinching the skin, insert needle at a 45- to 90-degree angle into the pinched skin, then release the pinched skin.
- Inject BESREMi by slowly pressing on the plunger all the way until it stops. After all the liquid medicine is injected, remove the needle from the skin.

Dispose of Used Syringe

- Carefully push the pink needle shield over the needle until it snaps into place and covers the needle. Do not recap the needle using the needle cap; only use the pink needle shield to cover the needle.
- Throw away the used prefilled syringe with the needle still attached, into an FDA-cleared sharps disposal container.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 500 mcg/mL clear and colorless to slightly yellowish solution in a single-dose prefilled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

BESREMi is contraindicated in patients with:

- Existence of, or history of severe psychiatric disorders, particularly severe depression, suicidal ideation, or suicide attempt
- Hypersensitivity to interferons including interferon alfa-2b or any of the inactive ingredients of BESREMi.
- Moderate (Child-Pugh B) or severe (Child-Pugh C) hepatic impairment
- History or presence of active serious or untreated autoimmune disease
- Immunosuppressed transplant recipients

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Depression and Suicide

Life-threatening or fatal neuropsychiatric reactions have occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. These reactions may occur in patients with and without previous psychiatric illness. Serious neuropsychiatric reactions have been observed in 3% of patients treated with BESREMi during the clinical development program. Among the 178 patients in the clinical development program of BESREMi, 17 cases of depression, depressive symptoms, depressed mood, and listlessness occurred. Of these seventeen cases, 3.4% of the patients recovered with temporary drug interruption and 2.8% stopped BESREMi treatment.

Other central nervous system effects, including suicidal ideation, attempted suicide, aggression, bipolar disorder, mania and confusion have been observed with other interferon alfa products. BESREMi is contraindicated in patients with a history of severe psychiatric disorders, particularly severe depression, suicidal ideation, or suicide attempt [see *Contraindications (4)*].

Closely monitor patients for any symptoms of psychiatric disorders and consider psychiatric consultation and treatment if such symptoms emerge. If psychiatric symptoms worsen, it is recommended to discontinue BESREMi therapy.

5.2 Endocrine Toxicity

Endocrine toxicity has occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. These toxicities may include worsening hypothyroidism and hyperthyroidism. Autoimmune thyroiditis and hyperglycemia, including new onset type 1 diabetes, have been reported in patients receiving interferon alfa-2b products. Eight cases of hyperthyroidism (4.5%), seven cases of hypothyroidism (3.9%) and five cases (2.8%) of autoimmune thyroiditis/thyroiditis occurred in the development program of BESREMi.

Do not use BESREMi in patients with active serious or untreated endocrine disorders associated with autoimmune disease [see *Contraindications (4)*]. Evaluate thyroid function in patients who develop symptoms suggestive of thyroid

disease during BESREMi therapy. Discontinue BESREMi in patients who develop endocrine disorders that cannot be adequately managed during treatment with BESREMi.

5.3 Cardiovascular Toxicity

Cardiovascular toxicity has occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. Toxicities may include cardiomyopathy, myocardial infarction, atrial fibrillation and coronary artery ischemia [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Patients with a history of cardiovascular disorders should be closely monitored for cardiovascular toxicity during BESREMi therapy. Avoid use of BESREMi in patients with severe or unstable cardiovascular disease, (e.g., uncontrolled hypertension, congestive heart failure ($\geq$ NYHA class 2), serious cardiac arrhythmia, significant coronary artery stenosis, unstable angina) or recent stroke or myocardial infarction.

5.4 Decreased Peripheral Blood Counts

Decreased peripheral blood counts have occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. These toxicities may include thrombocytopenia (increasing the risk of bleeding), anemia, and leukopenia (increasing the risk of infection). Thrombocytopenia of grade 3 (platelet counts $<50,000 - 25,000/\text{mm}^3$) or greater occurred in 2% of BESREMi-treated patients. Anemia of grade 3 (Hgb $< 8 \text{ g/dL}$) or greater occurred in 1% of BESREMi-treated patients. Leukopenia of grade 3 (WBC counts $<2,000 - 1,000/\text{mm}^3$) or greater occurred in 2% of BESREMi-treated patients. Infection occurred in 48% of BESREMi treated patients, while serious infections occurred in 8% of BESREMi treated patients. Monitor complete blood counts at baseline, during titration and every 3-6 months during the maintenance phase. Monitor patients for signs and symptoms of infection or bleeding.

5.5 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. BESREMi is contraindicated in patients with hypersensitivity reactions to interferon products or any of the inactive ingredients in BESREMi [see *Contraindications* (4)]. Toxicities may include serious, acute hypersensitivity reactions (e.g., urticaria, angioedema, bronchoconstriction, anaphylaxis). If such reactions occur, discontinue BESREMi and institute appropriate medical therapy immediately. Transient rashes may not necessitate interruption of treatment.

5.6 Pancreatitis

Pancreatitis has occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. Pancreatitis was reported in 2.2% of patients receiving BESREMi. Symptoms may include nausea, vomiting, upper abdominal pain, bloating, and fever. Patients may experience elevated lipase, amylase, white blood cell count, or altered renal/hepatic function. Interrupt BESREMi treatment in patients with possible pancreatitis and evaluate promptly. Consider discontinuation of BESREMi in patients with confirmed pancreatitis.

5.7 Colitis

Fatal and serious ulcerative or hemorrhagic/ischemic colitis have occurred in patients receiving interferon alfa products, some cases occurring as early as 12 weeks after start of treatment. Symptoms may include abdominal pain, bloody diarrhea, and fever. Discontinue BESREMi in patients who develop these signs or symptoms. Colitis may resolve within 1 to 3 weeks of stopping treatment.

5.8 Pulmonary Toxicity

Pulmonary toxicity has occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. Pulmonary toxicity may manifest as dyspnea, pulmonary infiltrates, pneumonia, bronchiolitis obliterans, interstitial pneumonitis, pulmonary hypertension, and sarcoidosis. Some events have resulted in respiratory failure or death. Discontinue BESREMi in patients who develop pulmonary infiltrates or pulmonary function impairment.

5.9 Ophthalmologic Toxicity

Ophthalmologic toxicity has occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. These toxicities may include severe eye disorders such as retinopathy, retinal hemorrhage, retinal exudates, retinal

detachment and retinal artery or vein occlusion which may result in blindness. During BESREMi therapy, 23% of patients were identified with an eye disorder. Eyes disorders $\geq 5\%$ included cataract (6%) and dry eye (5%). Advise patients to have eye examinations before and during BESREMi therapy, specifically in those patients with a retinopathy-associated disease such as diabetes mellitus or hypertension. Evaluate eye symptoms promptly. Discontinue BESREMi in patients who develop new or worsening eye disorders.

5.10 Hyperlipidemia

Hyperlipidemia has occurred in patients treated with interferon alfa products, including BESREMi. Hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, or dyslipidemia occurred in 3% of patients receiving BESREMi. Elevated triglycerides may result in pancreatitis [see *Warnings and Precautions* (5.6)]. Monitor serum triglycerides before BESREMi treatment and intermittently during therapy and manage when elevated. Consider discontinuation of BESREMi in patients with persistently, markedly elevated triglycerides.

5.11 Hepatotoxicity

Hepatotoxicity has occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. These toxicities may include increases in serum ALT, AST, GGT and bilirubin. BESREMi is contraindicated in patients with moderate (Child-Pugh B) or severe (Child-Pugh C) hepatic impairment [see *Contraindications* (4)].

Increases in serum ALT ≥ 3 times the upper limit of normal (ULN), AST ≥ 3 times the ULN, GGT ≥ 3 times the ULN, and bilirubin > 2 times the ULN have been observed in patients treated with BESREMi.

In the clinical development program of BESREMi, 36 patients (20%) experienced liver enzyme elevations, 33 of whom had elevations of 1.25-5x ULN. Patients were able to resume BESREMi upon resolution of liver enzyme elevations. Liver enzyme elevations have also been reported in patients after long-term BESREMi therapy.

Monitor liver enzymes and hepatic function at baseline and during BESREMi treatment. Reduce BESREMi dosage by 50 mcg for increased AST/ALT/GGT then monitor AST/ALT/GGT weekly until the values return to baseline or grade 1 (ALT and AST $< 3 \times$ ULN if baseline was normal; 1.5 - 3 x baseline if baseline was abnormal, and GGT $< 2.5 \times$ ULN if baseline was normal; 2 - 2.5 x baseline if baseline was abnormal) [see *Dosage and Administration* (2.3)]. If toxicity does not improve, continue decreasing the BESREMi dose at biweekly intervals until recovery to grade 1. Hold if AST/ALT/GGT $> 20 \times$ ULN and consider permanent discontinuation if increased liver enzyme levels persist after four dose-reductions. Discontinue BESREMi in patients who develop evidence of hepatic decompensation (characterized by jaundice, ascites, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome or variceal hemorrhage) during treatment [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

5.12 Renal Toxicity

Renal toxicity has occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. During BESREMi therapy, $< 1\%$ of patients were reported to develop renal impairment and $< 1\%$ of patients were reported to have toxic nephropathy. Monitor serum creatinine at baseline and during therapy. Avoid use of BESREMi in patients with eGFR < 30 mL/min. Discontinue BESREMi if severe renal impairment develops during treatment [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

5.13 Dental and Periodontal Toxicity

Dental and periodontal toxicities may occur in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. These toxicities may include dental and periodontal disorders, which may lead to loss of teeth. In addition, dry mouth could have a damaging effect on teeth and oral mucous membranes during long-term treatment with BESREMi. Patients should have good oral hygiene and regular dental examinations.

5.14 Dermatologic Toxicity

Dermatologic toxicity has occurred in patients receiving interferon alfa products, including BESREMi. These toxicities have included skin rash, pruritus, alopecia, erythema, psoriasis, xeroderma, dermatitis acneiform, hyperkeratosis, and hyperhidrosis. Consider discontinuation of BESREMi if clinically significant dermatologic toxicity occurs.

5.15 Driving and Operating Machinery

BESREMi may impact the ability to drive and use machinery. Patients should not drive or use heavy machinery until they know how BESREMi affects their abilities. Patients who experience dizziness, somnolence or hallucination during BESREMi therapy should avoid driving or using machinery.

5.16 Embryo-Fetal Toxicity

Based on the mechanism of action, BESREMi can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology* (12.1) and *Use in Specific Populations* (8.1)]. Pregnancy testing is recommended in females of reproductive potential prior to treatment with BESREMi. Advise females of reproductive potential to use an effective method of contraception during treatment with BESREMi and for at least 8 weeks after the final dose [see *Dosage and Administration* (2.1) and *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling.

- Depression and Suicide [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Endocrine Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Cardiovascular Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Decreased Peripheral Blood Counts [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Hypersensitivity Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Pancreatitis [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Colitis [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Pulmonary Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.8)]
- Ophthalmologic Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.9)]
- Hyperlipidemia [see *Warnings and Precautions* (5.10)]
- Hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.11)]
- Renal Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.12)]
- Dental and Periodontal Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.13)]
- Dermatologic Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.14)]
- Driving and Operating Machinery [see *Warnings and Precautions* (5.15)]
- Embryo-Fetal Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.16)]

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.

The pooled safety population described in the Warnings and Precautions section reflects exposure to BESREMi as monotherapy for the treatment of polycythemia vera dosed every two to four weeks in 178 patients in two open-label trials [PEGINVERA, PROUD/CONTINUATION PV]. The mean age at baseline was 58.6 years (range 30-85 years), 88 (49.4%) women, 90 (50.6%) men, 177 (99%) Caucasian and 1 (1%) Asian. Among 178 patients who received BESREMi, 80% were exposed for 12 months or longer. The mean dose of BESREMi was 334 mcg SD ± 121 during the treatment period. In this pooled safety population, the most common adverse reactions greater than 10%, were liver enzyme elevations (20%), leukopenia (20%), thrombocytopenia (19%), arthralgia (13%), fatigue (12%), myalgia (11%), and influenza-like illness (11%).

The safety findings described below reflect exposure to BESREMi as monotherapy for the treatment of polycythemia vera in 51 patients in the PEGINVERA study [see *Clinical Studies* (14)]. Among the 51 patients receiving BESREMi, 71% were exposed for 12 months or longer, 63% were exposed for three years or longer, and 53% were exposed for greater than five years.

Serious adverse reactions were reported in 16% of patients in the PEGINVERA study. The most common serious adverse reactions observed during the study ($\geq 4\%$) included urinary tract infection (8%), transient ischemic attack (6%) and depression (4%).

Adverse reactions requiring permanent discontinuation in $>2\%$ of patients who received BESREMi included depression (8%) arthralgia (4%), fatigue (4%), and general physical health deterioration (4%) In the PEGINVERA study, patients were not pre-screened for depression or anxiety disorders.

The most common adverse reactions reported in $\geq 10\%$ of patients in the PEGINVERA study are listed in Table 2.

Table 2 Adverse Reactions in $> 10\%$ of Subjects with Polycythemia Vera in the PEGINVERA Study Over 7.5 Years.

Adverse Reactions*	BESREMi N=51 %
Influenza-like illness ^a	59
Arthralgia	47
Fatigue ^b	47
Pruritis	45
Nasopharyngitis ^c	43
Musculoskeletal pain ^d	41
Headache ^e	39
Diarrhea	33
Hyperhidrosis ^f	29
Nausea	28
Upper respiratory tract infection ^g	27
Local administration site reactions	26
Dizziness	22
Abdominal pain ^h	20
Depression	20
Sleep disorder ⁱ	20
Leukopenia	18
Decreased appetite	18
Alopecia	16
Edema ^j	16
Hypertension ^k	16
Muscle spasms	16
Neutropenia	16
Rash ^l	16
Transaminase elevations ^m	16
Urinary tract infection	16
Thrombocytopenia	12
Vertigo	12

*Adverse Reactions defined as all treatment emergent adverse events

Grouped Term Definitions

^a Includes pyrexia, chills, and influenza-like illness.

^b Includes asthenia, malaise, and fatigue.

^c Includes pharyngitis and nasopharyngitis.

^d Includes musculoskeletal pain, back pain, pain in extremity, bone pain, flank pain, and spinal pain.

^e Includes headache, migraine, and head pain.

^f Includes night sweats and hyperhidrosis.

^g Includes upper respiratory tract infection, rhinitis, bronchitis, and respiratory tract infection.

^h Includes abdominal pain upper, abdominal pain lower, and abdominal pain.

ⁱ Includes insomnia, sleep disorder, and abnormal dreams.

^j Includes peripheral edema and generalized edema.

^k Includes hypertension and hypertensive crisis.

^l Includes rash, maculopapular rash, and pruritic rash.

^m Includes transaminase increase, hepatic enzyme increase, GGT increase, AST increase, and ALT increase.

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients include:

Cardiovascular System: Atrial fibrillation

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other interferon alfa-2b products may be misleading.

The incidence of binding antibodies to ropeginterferon alfa-2b-njft was 1.4% (2/146) and they were observed as early as 8 weeks post-dosing. Among the patients who tested positive for binding antibodies, none developed neutralizing antibodies.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Metabolized by Cytochrome P450

Certain proinflammatory cytokines, including interferons, can suppress CYP450 enzymes resulting in increased exposures of some CYP substrates [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Therefore, patients on BESREMi who are receiving concomitant drugs that are CYP450 substrates with a narrow therapeutic index should be monitored to inform the need for dosage modification for these concomitant drugs.

7.2 Myelosuppressive Agents

Concomitant use of BESREMi and myelosuppressive agents can produce additive myelosuppression. Avoid use and monitor patients receiving the combination for effects of excessive myelosuppression [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

7.3 Narcotics, Hypnotics or Sedatives

Concomitant use of BESREMi and narcotics, hypnotics or sedatives can produce additive neuropsychiatric side effects. Avoid use and monitor patients receiving the combination for effects of excessive CNS toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available human data with BESREMi use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Animal studies assessing reproductive toxicity of BESREMi have not been conducted. Based on mechanism of action and the role of interferon alfa in pregnancy and fetal development, BESREMi may cause fetal harm and should be assumed to have abortifacient potential when

administered to a pregnant woman. There are adverse effects on maternal and fetal outcomes associated with polycythemia vera in pregnancy (*see Clinical Considerations*). 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 miscarriage is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk

Untreated polycythemia vera during pregnancy is associated with adverse maternal outcomes such as thrombosis and hemorrhage. Adverse pregnancy outcomes associated with polycythemia vera include increased risk for miscarriage.

8.2 Lactation

There are no data on the presence of BESREMi in human or animal milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children from BESREMi, advise women not to breastfeed during treatment and for 8 weeks after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

BESREMi may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Pregnancy testing prior to BESREMi treatment is recommended for females of reproductive potential.

Contraception

Females

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESREMi and for at least 8 weeks after the final dose.

Infertility

Females

Based on its mechanism of action, BESREMi can cause disruption of the menstrual cycle [*see Clinical Pharmacology (12.1)*]. No animal fertility studies have been conducted with BESREMi.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of BESREMi did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years 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. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function and of concomitant disease or other therapy.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 30 mL/min [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Avoid use of BESREMi in patients with eGFR < 30 mL/min [see *Warnings and Precautions* (5.12)].

8.7 Hepatic Impairment

BESREMi is contraindicated in patients with hepatic impairment (Child-Pugh B or C) [see *Contraindications* (4)].

Increased liver enzyme levels have been observed in patients treated with BESREMi. When the increase in liver enzyme levels is progressive and persistent, reduce the dose of BESREMi. If the increase in liver enzymes is progressive and clinically significant despite dose-reduction, or if there is evidence of hepatic impairment (Child-Pugh B or C), discontinue BESREMi [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Warnings and Precautions* (5.11)].

10 OVERDOSAGE

Overdosage of BESREMi may result in influenza-like symptoms or other adverse reactions. There is no antidote to BESREMi overdosage. In case of an overdose, frequently monitor signs and symptoms for adverse reactions.

11 DESCRIPTION

Ropeginterferon alfa-2b-njft, an interferon alfa-2b, is an N-terminal monopegylated covalent conjugate of proline interferon alfa-2b, produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology, with a methoxy polyethylene glycol (mPEG) moiety. Ropeginterferon alfa-2b-njft has an approximate molecular weight of 60 kDa and the approximate molecular weight of the PEG portion of the molecule is 40 kDa.

BESREMi (ropeginterferon alfa-2b-njft) injection is a sterile, preservative-free, clear and colorless to slightly yellowish solution for subcutaneous use supplied in a single dose prefilled syringe.

Each prefilled syringe delivers 1 mL of solution containing 500 mcg of ropeginterferon alfa-2b-njft and benzyl alcohol (10 mg), glacial acetic acid (0.05 mg), polysorbate 80 (0.05 mg), sodium acetate (1.58 mg), sodium chloride (8 mg), and Water for Injection, USP. The pH is approximately 6.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Interferon alfa belongs to the class of type I interferons, which exhibit their cellular effects in polycythemia vera in the bone marrow by binding to a transmembrane receptor termed interferon alfa receptor (IFNAR). Binding to IFNAR initiates a downstream signaling cascade through the activation of kinases, in particular Janus kinase 1 (JAK1) and tyrosine kinase 2 (TYK2) and activator of transcription (STAT) proteins. Nuclear translocation of STAT proteins controls distinct gene-expression programs and exhibits various cellular effects. The actions involved in the therapeutic effects of interferon alfa in polycythemia vera are not fully elucidated.

12.2 Pharmacodynamics

The efficacy of ropeginterferon alfa-2b-njft is dependent on the stabilization of hematological parameters (hematocrit $< 45\%$, platelets $< 400 \times 10^9/L$ and leukocytes $< 10 \times 10^9/L$). Pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses have demonstrated that the reduction in the individual hematological parameters is dependent on ropeginterferon alfa-2b-njft concentrations. Complete hematological response (CHR, defined as a patient achieving hematocrit $< 45\%$ without phlebotomy [at least 2 months since last phlebotomy], platelets $\leq 400 \times 10^9/L$ and leukocytes $\leq 10 \times 10^9/L$) increased with increasing ropeginterferon alfa-2b-njft concentration over time. Based on the exposure-response (E-R) analyses using data from the PEGINVERA study, the predicted probability of CHR (95% Prediction Intervals) was 22% (11% – 34%) before treatment, 50% (38% – 62%) at week 20 (end of titration), 64% (47% – 78%) at week 52, and 70% (55% – 88%) at week 104. The E-R analyses show that the maximum probability of CHR is reached after 2 years of continuous treatment.

12.3 Pharmacokinetics

In patients with polycythemia vera, the estimated steady state C_{max} , C_{min} and area under the curve (AUC) after a two-week dosing interval of BESREMi over a dose range of 100 mcg to 500 mcg ranged from 4.4 – 31 ng/mL, 1.4 – 12 ng/mL, and 1011 – 7809 ng×h/mL, respectively. The estimated steady state C_{max} occurs between 2 to 5 days.

Absorption

The estimated geometric mean (CV%) of the absorption rate constant of BESREMi is 0.12 day⁻¹ (27%) in patients with polycythemia vera.

Distribution

The estimated geometric mean (CV%) of apparent volume of distribution of BESREMi is 4.8 L (21%) in patients with polycythemia vera.

Elimination

BESREMi undergoes receptor independent degradation/excretion and receptor binding and subsequent degradation of the drug-receptor complex. The half-life and clearance of BESREMi is approximately 7 days and 1.7-2.5 L/h in patients with polycythemia vera over a dose range of 100 mcg to 500 mcg, respectively.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of BESREMi were observed based on age, sex, body surface area, and JAK2V617F mutation.

Drug Interactions

Clinical Studies

No clinical studies evaluating the drug interaction potential of BESREMi have been conducted.

In Vitro Studies

In vitro studies indicate that BESREMi exhibited time-dependent inhibitory potential on CYP2A6. BESREMi did not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4 in human liver microsomes. BESREMi is not expected to induce CYP enzymes. However, interferon may influence CYP450 through modulating transcription factors and altering protein expression and/or structure. As this mechanism requires more time to exert effect, it cannot be evaluated by in vitro assays.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Ropeginterferon alfa-2b-njft has not been tested for its carcinogenic potential. Neither ropeginterferon alfa-2b-njft nor its components, interferon or methoxypolyethylene glycol, caused damage to DNA when tested in the standard battery of mutagenesis assays. Ropeginterferon alfa-2b-njft effects on fertility have not been assessed [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.2, 8.3)].

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of BESREMi were evaluated in the PEGINVERA study, a prospective, multicenter, single-arm trial of 7.5 years duration. The study included 51 adults with polycythemia vera. The mean age at baseline was 56 years (range 35-82 years) with 20 (39%) women and 31 (61%) men. All patients had the JAK2V617F mutation with 16% of subjects being newly diagnosed; 84% had known disease with a median duration of 2.2 years. One-third (33%) of patients were undergoing treatment with hydroxyurea (HU) upon study entry. At baseline, the mean ± SD hematocrit, platelets, and leukocytes were 45% ± 4.0%, 457 × 10⁹/L ± 187 × 10⁹/L and 11.8 × 10⁹/L ± 5.2 × 10⁹/L, respectively. Median spleen size was 13.2 cm with 16 (31%) having splenomegaly (defined as a longitudinal diameter of >12 cm for women and >13 cm for men). Eleven patients (22%) had a prior history of a major cardiovascular event including pulmonary embolism (6), stroke (2), myocardial infarction (2) and portal vein thrombosis (1).

In stage I, the maximum tolerated dose, defined as the highest administered dose without dose-limiting toxicities was determined to be 540 mcg. In stage II, an intra-patient dose escalation began at 150 mcg, or 100 mcg if titrating from

hydroxyurea, or at the highest dose achieved in those patients enrolled during stage I. Titration with BESREMi occurred every two-weeks at doses of 225 mcg, 300 mcg, 400 mcg and 450 mcg with dose escalation stopping when hematological parameters were stabilized. For patients transitioning from hydroxyurea, the hydroxyurea dose was tapered off over the first 12 weeks of treatment to avoid toxicity. After at least one year on therapy and at a median time of 21.5 months, 28 eligible patients in the PEGINVERA study increased the dosing interval to once every 4 weeks. Because of formulation changes, the recommended starting dose, titration amounts, and maximum dose of BESREMi differ slightly from those used in the trial [see *Dosage and Administration* (2)].

The median duration of treatment exposure was 61 months and 53% of patients completed at least 60 months of treatment. Thirty-six patients completed one year of treatment with eleven patients discontinuing after one year of treatment mainly due to treatment emergent adverse events. The mean dose of BESREMi was 237 mcg ($\pm$ 110) during the treatment period.

The efficacy of BESREMi was evaluated in the PEGINVERA study by assessing complete hematological response (CHR) defined as hematocrit $<45\%$ and no phlebotomy in the preceding 2 months, platelets $\leq 400 \times 10^9/L$ and leukocytes $\leq 10 \times 10^9/L$, normal spleen size (longitudinal diameter ≤ 12 cm for females and ≤ 13 cm for males) assessed by ultrasound and absence of thromboembolic events.

The CHR in the treated population during the treatment period was 61% (31/51) (95% CI: 46, 74). The median duration of response was 14.3 months (95% CI: 5.5, 30.1).

Among the patients in the treated population who achieved a CHR, the median time to response was 7.8 months of treatment with BESREMi. It required 1.2 years of treatment with BESREMi for 50% of patients (hydroxyurea-naïve) to achieve a CHR and 1.4 years for 50% of patients with prior hydroxyurea use to achieve a CHR.

A hematological response based only on hematocrit, platelets, and leukocytes was achieved among 80% of patients treated with BESREMi (41/51) (95% CI: 67, 90). The median duration of this response was 20.8 months (95% CI: 13.0, 43.8).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

BESREMi (ropeginterferon alfa-2b-njft) injection is a sterile, preservative-free, clear and colorless to slightly yellowish solution for subcutaneous administration in a single-dose prefilled syringe. Each carton contains one 500 mcg/mL prefilled syringe with a 30 gauge, ½ inch safety hypodermic needle (NDC 73536-500-01).

16.2 Storage and Handling

Store in a refrigerator at 36 °F to 46 °F (2 °C to 8 °C) in the original carton to protect from light.

Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Depression and Suicide

Inform patients, their caregivers, and family members that suicidal ideation and behavior, as well as new onset or worsening depression have been reported in patients treated with BESREMi. Advise them to be aware of any unusual changes in mood or behavior, new onset or worsening of depression, or the emergence of suicidal thoughts or behavior. Instruct patients, caregivers, and family members to report signs or symptoms of depression to their healthcare provider right away, but to discontinue BESREMi immediately and seek immediate medical attention if suicidal ideation or attempts occur [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Endocrine Toxicity

Advise patients to report any signs or symptoms of diabetes or thyroid dysfunction [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Cardiovascular Toxicity

Advise patients to report signs or symptoms of cardiovascular toxicity to their healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Decreased Peripheral Blood Counts

Advise patients to seek prompt medical attention if they experience weakness/fatigue, fever, easy bruising, or frequent nose bleeds [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Hypersensitivity

Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of serious hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions* (5.5) and *Drug Interactions* (7)].

Pancreatitis

Advise patients to report signs or symptoms of pancreatitis [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Colitis

Advise patients to report signs or symptoms of colitis [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Pulmonary Toxicity

Advise patients to report signs or symptoms of pulmonary toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Ophthalmologic Toxicity

Advise patients to report visual changes and to have eye examinations before and during treatment [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Hyperlipidemia

Advise patients that BESREMi may increase blood triglycerides and that they will need blood testing to monitor for this toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

Hepatotoxicity

Advise patients to report signs or symptoms of hepatic toxicity to their healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.11) and *Use in Specific Populations* (8.7)].

Renal Toxicity

Advise patients to report signs or symptoms of kidney disease [see *Warnings and Precautions* (5.12 and *Use in Specific Populations* (8.6))].

Dental and Periodontal Toxicity

Advise patients to maintain good oral hygiene and to have regular dental examinations [see *Warnings and Precautions* (5.13)].

Dermatologic Toxicity

Advise patients to seek medical attention if significant pruritus, alopecia, rash and/or other dermatological toxicities occur [see *Warnings and Precautions* (5.14)].

Hazardous Occupations/Operating Machinery

Advise patients to refrain from engaging in operating heavy or potentially dangerous machinery until they know how BESREMi will affect their abilities. Advise patients who experience dizziness, somnolence and hallucinations not to drive or use heavy machinery [see *Warnings and Precautions* (5.15)].

Pregnancy and Contraception

Advise women about the need to use an effective method of contraception while taking BESREMi and for at least 8 weeks after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment and for 8 weeks after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Instruction on Injection Technique

Instruct patients on proper storage, preparation and administration techniques for BESREMi. Instruct patients who are self-administering to inject the prescribed dose of BESREMi [see *Dosage and Administration* (2.4)].

Manufactured by:

PharmaEssentia Corporation
2F-5 No. 3 YuanQu Street
Nangang Dist. Taipei, Taiwan
U.S. License number xxxx

Distributed by:

PharmaEssentia USA Corporation
35 Corporate Dr, Suite 325, Burlington, MA 01803, USA

© PharmaEssentia USA Corporation, 2021

処方情報の重要事項

本重要事項には、BESREMiを安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて記載されているわけではない。BESREMiの処方情報を十分に参照すること。

BESREMi (ロペグインターフェロンアルファ-2b-njft) 注射液、皮下用
米国初回承認: 2021 年

警告: 重篤な障害のリスク

四角で囲んだ完全な警告については、完全な処方情報を参照のこと。
重篤な障害のリスク: インターフェロンアルファ製剤により、致死性または生命を脅かす精神神経疾患、自己免疫疾患、虚血性疾患、感染性疾患を引き起こしたり、悪化させたりする可能性がある。上記疾患の徴候または症状が持続的に重度または悪化している場合は、注意深く監視し、治療を中止すること。

効能・効果

BESREMi は、成人の真性多血症の治療に適応とされるインターフェロンアルファ-2b である

用法・用量

- 推奨開始用量: 2 週間ごとに皮下注射で 100mcg (ヒドロキシウレアを投与している場合は 50mcg)。
- 血液学的パラメータが安定するまで 50mcg (最大 500mcg) ずつ増量する (2.1)。
- 特定の副作用があらわれた場合には、投与を中断又は中止すること (2.3, 5)

剤形及び含量

- 注: 単回投与でプレフィルドシリンジに 500mcg/mL 溶液。 (3)

禁忌

- 重度の精神障害、特に重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図の有無又はその既往の有無 (4)
- 活性物質又は本剤のいずれかの成分に対する過敏症 (4) (1.1)。
- 肝機能障害 (Child-Pugh B 又は C) (4)
- 活動性の重篤または未治療の自己免疫疾患の既往または存在 (4)。
- 免疫抑制移植レシビエント (4)

警告および使用上の注意

- 以下のような事象が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、減量又は投与を中止すること:
- うつ病と自殺: 症状と治療の必要性を注意深く監視すること。 (5.1)
 - 内分泌毒性: 内科的に管理できない内分泌疾患が発生した場合は中止する。 (5.2)
 - 心血管毒性: 重度、急性または不安定な心血管疾患のある患者への使用は避けること。心血管障害の既往歴のある患者をより頻繁に監視する。 (5.3)

- 末梢血球数の減少: ベースライン時、漸増中は 2 週間ごと、維持療法中は少なくとも 3~6 か月ごとに血球数を測定する。 (5.4)
- 過敏反応: 治療を中止し、直ちに反応を管理する。 (5.5)
- 脾炎: 脾炎が確認された場合は中止を考慮すること。 (5.6)
- 大腸炎: 大腸炎の徴候または症状があれば中止する。 (5.7)
- 肺毒性: 肺浸潤又は肺機能障害のある場合は中止する。 (5.8)
- 眼毒性: 治療前および治療中に眼の検査を受けるよう患者に助言する。眼の症状を速やかに評価し、眼の障害が新たに生じたり悪化した場合は中止する。 (5.9)
- 高脂血症: BESREMi 治療前および治療中の間欠的に血清トリグリセリドをモニタリングし、上昇時に管理する。 (5.10)
- 肝毒性: ベースライン及び投与中は肝酵素及び肝機能をモニタリングすること。重症度に応じて減量又は中止する。 (5.11)
- 腎毒性: ベースライン時および治療中に血清クレアチニンをモニタリングする。重度の腎障害が発現した場合は中止する。 (5.12)
- 歯および歯周毒性: 良好な口腔衛生状態について患者に助言し、定期的な歯科検査を受けること。 (5.13)
- 皮膚毒性: 臨床的に重大な皮膚毒性がある場合は中止を考慮すること。 (5.14)
- 運転・機械操作: 浮動性めまい、傾眠または幻覚を経験した場合は、自動車の運転や機械の使用を避けるよう、患者に助言すること。

副作用

40%以上の患者で報告された主な副作用は、インフルエンザ様疾患、関節痛、疲労、そう痒症、鼻咽頭炎、筋骨格痛であった。 (6)

副作用を報告するには、PharmaEssentia at 1-800-999-2449 または FDA at 1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

薬物相互作用

- 治療係数が狭い CYP450 基質を服用している患者では、副作用の発現を観察し、併用薬の用量調節の必要性を知らせること。 (7.1)
- 骨髄抑制薬との併用を避け、併用投与中の患者に過度の骨髄抑制の影響を観察すること。 (7.2)
- 麻薬、睡眠薬または鎮静薬との併用は避けること。併用投与中の患者に過度の中枢神経系毒性がないか監視すること。 (7.3)

特定の集団で用いる

- 妊娠: 胎児に害を及ぼす可能性がある。胎児への潜在的リスクのある生殖可能性のある女性に助言し、効果的な避妊法を用いる。 (8.1, 8.3)
- 授乳: 治療中および最終投与後 8 週間は母乳を与えないように女性に助言する。 (8.2)
- eGFR が 30mL/min 未満の患者への使用は避けること。 (8.6)

患者カウンセリング情報および FDA 承認の Medication Guide については 17 を参照のこと。

改訂: 11/2021

処方情報全文内容*

警告: 重篤な障害のリスク

1 適応と使用法

2 用法・用量

- 2.1 治療前検査
- 2.2 推奨用量
- 2.3 用量変更
- 2.4 調製および投与

3 剤形・含量

4 禁忌

5 警告および使用上の注意

- 5.1 うつ病と自殺
- 5.2 内分泌障害
- 5.3 心血管系疾患
- 5.4 末梢血数の減少
- 5.5 過敏症反応
- 5.6 脾炎

5.7 大腸炎

5.8 肺毒性

5.9 眼毒性

5.10 高脂血症

5.11 肝毒性

5.12 腎毒性

5.13 歯および歯周毒性

5.14 皮膚毒性

5.15 運転・操作機械

5.16 胚・胎児毒性

6 副作用

6.1 臨床試験の経験

6.2 免疫原性

7 相互作用

7.1 チトクロム P450 によって代謝される薬物

7.2 骨髄抑制薬

7.3 麻薬、睡眠薬又は鎮静薬

8 特定の集団における使用

- 8.1 妊娠
- 8.2 授乳
- 8.3 複製可能性の女性と男女
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎障害
- 8.7 肝機能障害

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性学

- 13.1 発がん、突然変異誘発、生殖能の障害

14 臨床成績

16 供給/保管および取扱い方法

- 16.1 供給方法
- 16.2 保管および取扱い

17 患者カウンセリング情報

[*処方情報全文から省略した項目および小項目は記載していない。]

警告:重篤な障害のリスク

重篤な障害のリスク:インターフェロンアルファ製剤は、致命的または生命を脅かす神経精神疾患、自己免疫疾患、虚血性疾患、感染性疾患を引き起こしたり、悪化させたりする可能性がある。定期的に臨床検査及び臨床検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。これらの病態の徴候または症状が持続的に重度または悪化している患者では、治療を中止すべきである。全てではないが、多くの症例で、これらの障害は治療中止後に消失する[「警告」および「使用上の注意」(5.1、5.2、5.3、5.4)および「副作用」(6.1)参照]。

1 適応と使用法

BESREMi は、成人の真性多血症患者の治療に適応とする。

2 用法・用量

2.1 治療前検査

生殖可能な女性には、BESREMi 投与前に妊娠検査を実施することが推奨される[特定集団への投与(8.3)参照]。

2.2 推奨用量

ヒドロキシ尿素を投与されていない患者:

- ヒドロキシウレアを使用していない患者に推奨される BESREMi の開始用量は、2 週間ごとに 100mcg を皮下注射することである。
- 血液学的パラメータが安定するまで(ヘマトクリット値 45%未満、血小板数 $400 \times 10^9/L$ 未満、白血球数 $10 \times 10^9/L$ 未満)、2 週間ごとに 50mcg ずつ増量する(最高 500mcg まで)。

ヒドロキシ尿素から移行する患者:

- ヒドロキシウレアから BESREMi に移行する場合は、ヒドロキシウレアと併用し、2 週間ごとに皮下注射で 50mcg から開始する。
- 第 3～12 週の間、隔週の総投与量を 2 週間ごとに 20～40%減らすことにより、ヒドロキシ尿素を徐々に漸減する。
- 血液学的パラメータが安定するまで(ヘマトクリット値 45%未満、血小板数 $400 \times 10^9/L$ 未満、白血球数 $10 \times 10^9/L$ 未満)、2 週間ごとに BESREMi の投与量を 50mcg ずつ増量する(最高 500mcg まで)。
- 13 週目までにヒドロキシ尿素を中止する。

血液学的安定が得られる BESREMi の 2 週間の投与間隔を少なくとも 1 年間維持する。BESREMi の安定した用量で少なくとも 1 年間血液学的安定が得られた後は、投与間隔を 4 週間ごとに延長することができる。

特に漸増期には患者を綿密に監視する。漸増期には 2 週間毎、維持期(患者の至適用量が確立された後)には 3～6 カ月毎に、定期的に全血球数(CBC)を実施する。臨床的に適応がある場合は、より頻繁に血算をモニタリングする。漸増期には、血液過粘稠度を正常化するためのレスキュー治療として瀉血が必要となることがある[臨床薬理(12.2)参照]。

2.3 用量変更

漸増期および用量変更期には 2 週間ごとに CBC をモニタリングする。血液過粘稠度を正常化するためのレスキュー治療として瀉血が必要となることがある。[臨床薬理(12)の項参照]

休薬した場合は、以前に到達したレベルで投与を再開する。治験薬との因果関係が否定できない毒性が発現した場合には、下表(表 1)に従って、次の低用量まで減量するか、又は投与を中断すること。用量変更後に減量し

た用量で効果が不十分であった場合には、グレード 1 の毒性に回復した後、次のより高い用量レベルへの増量を試みることを考慮すること。

表 1 BESREMi 副作用に対する用量変更 1

有害 Reaction ^a	重症度	用量変更
ビリルビン上昇を伴う肝酵素上昇、または他の肝代償不全の証拠	ベースラインを超えるあらゆる増加	回復するまで治療を中断し、中断した用量より 50mcg 低い用量で再開する。休薬量が 50mcg の場合、回復するまで投与を控える。 4 回の投与後も毒性が持続する場合は、永久的な中止を考慮すること。
肝酵素上昇	基準値上限(ULN)の 5 倍を超えるが、20 倍以下	50mcg ずつ減量;毒性が改善しない場合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)がベースラインが正常であれば基準値上限の 3 倍未満に回復するまで隔週毎に減量を継続;ベースラインが異常であれば基準値上限の 3 倍未満に、γグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)が正常であれば基準値上限の 2.5 倍未満に回復;ベースラインが異常であれば基準値上限の 2.5 倍に回復。 休薬量が 50mcg の場合、回復するまで投与を控える。
	ULN)の 20 倍を超える	ベースラインが正常であれば ALT および AST が基準値上限の 3 倍未満に回復するまで治療を中断する;ベースラインが異常であればベースラインの 1.5 倍、ベースラインが正常であれば γグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)が基準値上限の 2.5 倍未満に回復する;ベースラインが異常であればベースラインの 2 倍。毒性が持続する場合は、恒久的中止を考慮 4 回の用量調節後に。
血球減少症	貧血:ヘモグロビン(Hgb) 8g/dL 未満 血小板減少症:血小板数 50,000/mm ³ 未満だが、25,000/mm ³ 以上 白血球減少:白血球数(WBC) 2000/mm ³ 未満だが、1000/mm ³ 以上	50mcg 減量;毒性が改善しない場合は、Hgb >10.0g/dL、血小板 >75,000/mm ³ 、白血球が回復するまで隔週で減量を継続 >3000/mm ³ 休薬量が 50mcg の場合、回復するまで投与を控える。

	貧血: ヘモグロビン値は生命を脅かすか、または緊急の処置が必要である 血小板減少症: 血小板数 25,000/mm ³ 未満 白血球減少: 白血球数 1000/mm ³ 未満	ヘモグロビン値、血小板及び白血球数が以下に回復するまで治療を中断 ヘモグロビン値: >10.0g/dL 血小板: >75,000/mm ³ 白血球数: >3,000/mm ³ 4回の投与後も毒性が持続する場合は、永久的な中止を考慮すること。
うつ病	軽度、自殺念慮なし 中等度、自殺念慮なし 重症またはあらゆる重症度、自殺念慮を伴う	持続的(8週間以上)であれば精神科受診を考慮する。 減量、精神科受診を考慮。 治療を中止し、精神科受診を勧める。

* 国立がん研究所有害事象共通用語規準(CTCAE)、バージョン 3.0

2.4 調製および投与

単回投与の BESREMI プレフィルドシリンジを投与する前に、「使用説明書」を読んでください。BESREMI は皮下注射のみを目的とし、医療従事者、患者または介護者のいずれかによって投与されることがある。BESREMI を患者または介護者が投与できるように決定する前に、患者が自己投与または介護者による投与の適切な候補者であることを確認する。保存、調製及び投与手技に関する適切な訓練を行うこと。患者または介護者が何らかの理由で適切な候補とならない場合は、医療従事者が BESREMI を投与すべきである。

注射のたびに、BESREMI プレフィルドシリンジが入ったカートンを冷蔵庫から取り出してください。プレフィルドシリンジをカートンに入れ、清潔な作業面に 15～30 分間平らにして、プレフィルドシリンジが室温 [59°F～77°F (15°C～25°C)] に達するようにする。

注射前にプレフィルドシリンジ内の BESREMI を目視により検査し、微粒子や変色がないか確認してから投与してください(注射器内の液が濁っていたり、変色していたり、粒状物が混じっていたり、シリンジに損傷の徴候がある場合は使用しない)。

シリンジの準備

- プレフィルドシリンジのキャップを反時計回りにはずして取り出す。
- プレフィルドシリンジには、シリンジのカラー上にはっきりと刺入した後、しっかりと刺入するまで(時計回りに回転させて)覆った針を貼付する。
- 次の注射部位のいずれかを選んでください: 胃下部(腹部)領域、腹ボタンから少なくとも 2 インチ離れた位置、または大腿上部。注射毎に注射部位をローテート(変更)する。刺激があったり、赤くなったり、あざができたり、感染していたり、瘢痕がある皮膚には注射しない。選択した注射部位をアルコール綿棒で清潔にし、空気を乾燥させる。
- 針のキャップを外し、気泡を上に移動する。ピンクの針シールドを引き戻し、注射器本体から注射器を把持する。クリアニードルキャップをまっすぐ引き抜いて取り外す。針のキャップをゴミの中に捨てる。注射針を上に向けて、あらかじめ充填した注射器を把持する。プレフィルドシリンジの本体を軽くたたき、気泡を上に移動させる。

投与量設定

- 処方された投与量によっては、薬の一部を廃棄して注射器内の投与量を調整する必要がある場合がある。
- 注射針を紙タオル、シンク、ゴミ缶の上をまっすぐに向けて、プレフィルドシリンジを眼の高さに保つ。プレフィルドシリンジの線量線と番号マークが表示されていることを確認する。
- プランジャーの端をつまみ、徐々に押し上げて液状の薬を取り除き、灰色のストッパーの上端が処方線量のマーキングで裏打ちされるまで続ける。

投与

- 選択した注射部位をつまむ。皮膚をつまみながら、つまんだ皮膚に 45～90 度の角度で針を刺し、つまんだ皮膚を離す。
- プランジャーを止まるまでゆっくり押して BESREMI を注入する。液状の薬をすべて注射した後、皮膚から針を抜き取る。

使用済みシリンジの廃棄

- ピンク色のニードルシールドを、所定の位置にカチッと収まり、ニードルを覆うまで慎重にニードルに押し込む。ニードルキャップを使用して針を再包装しない。ピンク色のニードルシールドのみを使用して、針を覆う。
- 注射針が未だ添付されている使用済みのプレフィルドシリンジを、FDA が承認した鋭利物廃棄容器に捨てる。

3 剤形・含量

注射液: 1 回分のプレフィルドシリンジに BESREMI 500mcg/mL を含む無色～微黄色澄明の注射剤。

4 禁忌

BESREMI は以下の患者には禁忌である:

- 重度の精神障害、特に重度のうつ病、自殺念慮または自殺企図の有無、またはその既往
- インターフェロンアルファ-2b または BESREMI の非活性成分のいずれかを含むインターフェロンに対する過敏症。
- 中等度(Child-Pugh B)または重度(Child-Pugh C)の肝機能障害
- 活動性の重篤または未治療の自己免疫疾患の既往または存在
- 免疫抑制状態の移植レシピエント

5 警告および使用上の注意

5.1 うつ病と自殺

BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤を投与された患者において、生命を脅かすまたは致死的な神経精神医学的反応が生じている。これらの反応は、精神疾患の既往の有無にかかわらず起こることがある。臨床開発プログラム中に、BESREMI で治療した患者の 3% に重篤な精神神経系反応が観察されている。BESREMI の臨床開発プログラムの患者 178 人のうち、うつ病、抑うつ症状、抑うつ気分、無気力の症例が 17 例発生した。これら 17 症例のうち、3.4% の患者は一時的な休業により回復し、2.8% は BESREMI 治療を中止した。

自殺念慮、自殺未遂、攻撃性、双極性障害、躁病および錯乱を含む他の中枢神経系作用が、他のインターフェロンアルファ製剤で観察されている。重度の精神疾患、特に重度のうつ病、自殺念慮、自殺企図の既往歴のある患者には、BESREMI は禁忌である[「禁忌(4)」の項参照]。

精神障害の症状がないか患者を綿密にモニタリングし、そのような症状が現れた場合には精神科受診および治療を考慮する。精神症状が悪化した場合は、BESREMI 療法を中止することが推奨される。

5.2 内分泌障害

内分泌毒性は、BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤の投与を受けている患者で発生している。これらの毒性には、甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症の悪化が含まれる可能性がある。インターフェロンアルファ-2b 製剤を投与された患者において、1 型糖尿病の新規発症を含む自己免疫性甲状腺炎及び高血糖症が報告されている。BESREMI の開発プログラムでは、甲状腺機能亢進症 8 例(4.5%)、甲状腺機能低下症 7 例(3.9%)、自己免疫性甲状腺炎/甲状腺炎 5 例(2.8%)が発生した。

自己免疫疾患に伴う活動性の重篤な又は未治療の内分泌障害のある患者には、BESREMI を使用しないこと[禁忌(4)]。BESREMI 療法中に甲状腺疾患を示唆する症状を発現した患者の甲状腺機能を評価する。BESREMI による治療中に適切に管理できない内分泌疾患を発症した患者では、BESREMI を中止する。

5.3 心血管系疾患

BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤を投与された患者において、心血管毒性が発現している。毒性としては、心筋症、心筋梗塞、心房細動及び冠動脈虚血が考えられる[副作用(6.1)の項参照]。心血管障害の既往歴のある患者は、BESREMI 療法中に心血管毒性について綿密にモニタリングすべきである。重度または不安定な心血管疾患(コントロール不良の高血圧、うっ血性心不全($\geq$ NYHA クラス 2)、重篤な心不整脈、重大な冠動脈狭窄、不安定狭心症など)または最近の脳卒中または心筋梗塞のある患者への BESREMI の使用は避けること。

5.4 末梢血数の減少

BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤を投与された患者において、末梢血球数の減少が発現している。これらの毒性には、血小板減少症(出血のリスクを高める)、貧血、白血球減少症(感染のリスクを高める)などがある。グレード 3(血小板数 $<50,000 \sim 25,000/\text{mm}^3$)以上の血小板減少症が BESREMI 治療群の 2%で発生した。グレード 3($\text{Hgb} < 8\text{g/dL}$)以上の貧血は、BESREMI 治療患者の 1%で発生した。グレード 3(白血球数が $2000 \sim 1000/\text{mm}^3$ 未満)以上の白血球減少は、BESREMI 治療群の 2%で発生した。感染は BESREMI 治療患者の 48%で発生したが、重篤な感染は BESREMI 治療患者の 8%で発生した。ベースライン、漸増中、および維持期には 3～6 カ月ごとに全血球数をモニタリングする。感染または出血の徴候および症状がないか患者を監視する。

5.5 過敏症反応

過敏反応は、BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤の投与を受けている患者で発生している。BESREMI は、インターフェロン製剤または BESREMI の非活性成分のいずれかに対して過敏反応を示す患者には禁忌である[禁忌(4)]参照]。毒性には、重篤な急性過敏反応(蕁麻疹、血管浮腫、気管支収縮、アナフィラキシーなど)が含まれることがある。このような反応があらわれた場合には、BESREMI を中止し、直ちに適切な薬物療法を開始する。一過性の発疹は、治療の中断を必要としないことがある。

5.6 膵炎

膵炎は、BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤の投与を受けている患者に発生している。膵炎は BESREMI 投与患者の 2.2%で報告された。症状には、吐き気、嘔吐、上腹部痛、腹部膨満感、発熱などがある。患者はリパーゼ、アミラーゼ、白血球数の上昇、または腎/肝機能の変化を経験することがある。膵炎の可能性のある患者では BESREMI 治療を中断し、迅速に評価する。膵炎が確認された患者では、BESREMI の中止を考慮。

5.7 大腸炎

インターフェロンアルファ製剤の投与を受けている患者では、致死性的かつ重篤な潰瘍性または出血性/虚血性大腸炎が発生しており、一部の症例は投与開始後 12 週という早期に発生している。症状には、腹痛、血性下痢、発熱などがある。これらの徴候または症状を発現した患者では、BESREMI を中止する。大腸炎は、治療をやめてから 1～3 週間以内に消失することがある。

5.8 肺毒性

BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤を投与された患者において、肺毒性が発現している。肺毒性は、呼吸困難、肺浸潤、肺炎、閉塞性細気管支炎、間質性肺炎、肺高血圧症、およびサルコイドーシスとして現れることがある。呼吸不全または死亡に至った事象もある。肺浸潤または肺機能障害を発現した患者では、BESREMI を中止する。

5.9 眼毒性

眼毒性は、BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤を投与された患者で発生している。このような毒性には、網膜症、網膜出血、網膜滲出物、網膜剥離および網膜動静脈閉塞症などの重度の眼障害があり、失明に至ることがある。BESREMI 療法中、23%の患者が眼障害を有することが確認された。5%以上の眼障害は、白内障(6%)、ドライアイ(5%)であった。特に、糖尿病や高血圧などの網膜症に関連する疾患を有する患者では、BESREMI 療法の実施前および実施中に眼の検査を受けるよう患者に助言する。眼症状を速やかに評価する。新たな眼障害または悪化した眼障害を発現した患者には、BESREMI を中止する。

5.10 高脂血症

高脂血症は、BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤による治療を受けた患者で発生している。高脂血症、高トリグリセリド血症、または脂質異常症は、BESREMI を受けた患者の 3%で発生した。中性脂肪の上昇により膵炎を起こすことがある[「警告・使用上の注意(5.6)」の項参照]。BESREMI 治療前および治療中の間欠的に血清トリグリセリドを監視し、上昇時に管理する。トリグリセリドが持続的に著しく上昇している患者では、BESREMI の中止を考慮する。

5.11 肝毒性

BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤を投与された患者で肝毒性が発現している。これらの毒性には、血清 ALT、AST、GGT およびビリルビンの上昇などがある。中等度(Child-Pugh B)又は重度(Child-Pugh C)の肝機能障害のある患者には BESREMI は禁忌である[「禁忌(4)」の項参照]。

BESREMI 投与例では、血清 ALT が基準値上限の 3 倍以上(ULN)、AST が基準値上限の 3 倍以上、GGT が基準値上限の 3 倍以上、ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の上昇が認められている。

BESREMI の臨床開発プログラムでは、36 例(20%)に肝酵素上昇が認められ、そのうち 33 例で基準値上限の 1.25 ～5 倍の上昇が認められた。患者は、肝酵素上昇の消失時に BESREMI を再開することができた。長期 BESREMI 療法後の患者でも、肝酵素上昇が報告されている。

ベースライン時および BESREMI 投与中は、肝酵素および肝機能をモニタリングする。AST/ALT/GGT の上昇には BESREMI の用量を 50mcg 減量した後、AST/ALT/GGT がベースライン時またはグレード 1(AST/ALT ベースライン時が正常の場合は ALT および AST が基準値上限の 3 倍未満; AST/ALT ベースライン時が異常の場合は 1.5～3 倍、GGT ベースライン時が正常の場合は基準値上限の 2.5 倍未満; GGT ベースライン時が以上の場合は基準値上限の 2～2.5 倍未満)に回復するまで毎週モニタリングする[用法・用量(2.3)参照]。毒性が改善しない場合は、グレード 1 に回復するまで BESREMI の用量を隔週で減量し続ける。AST/ALT/GGT が基準値上限の 20 倍を超える場合は中断し、4 回の減量後も肝酵素値の上昇が持続する場合は、恒久的中止を考慮する。治療中に肝代償不全のエビデンス(黄疸、腹水、肝性脳症、肝腎症候群または静脈瘤出血を特徴とする)を発現した患者では、BESREMI を中止する[特定の集団での使用(8.7)参照]。

5.12 腎毒性

腎毒性は、BESREMI を含むインターフェロンアルファ製剤を投与された患者で発生している。BESREMI 療法中、患者の 1%未満が腎機能障害を発症したと報告され、患者の 1%未満が中毒性腎症であると報告された。ベースライン時および治療中は血清クレアチニンをモニタリングする。eGFR が 30mL/min 未満の患者への BESREMI の使

用は避けること。投与中に重度の腎機能障害が発現した場合は、BESREMI を中止する[特定の集団への投与(8.6)参照]。

5.13 歯および歯周毒性

BESREMIを含むインターフェロンアルファ製剤の投与を受けている患者では、歯および歯周毒性が発現する可能性がある。これらの毒性には、歯および歯周疾患が含まれ、歯の喪失につながる可能性がある。さらに、BESREMI による長期治療中に、口腔乾燥は歯および口腔粘膜に損傷作用を及ぼす可能性があった。患者は良好な口腔衛生と定期的な歯科検査を受けるべきである。

5.14 皮膚毒性

BESREMIを含むインターフェロンアルファ製剤を投与された患者において、皮膚毒性が発現している。これらの毒性には、皮膚発疹、そう痒症、脱毛症、紅斑、乾癬、乾皮症、ざ瘡様皮膚炎、角質増殖症、多汗症などがある。臨床的に重大な皮膚毒性が生じた場合は、BESREMI の中止を考慮する。

5.15 運転・操作機械

BESREMI は、機械の運転や使用能力に影響を及ぼす可能性がある。患者は、BESREMI がその能力にどのように影響するかを知るまでは、重機を運転したり使用したりしてはいけない。BESREMI 療法中に浮動性めまい、傾眠または幻覚を経験する患者は、自動車の運転や機械の使用を避けること。

5.16 胚・胎児毒性

作用機序を踏まえると、BESREMI は妊婦に投与した場合、胎児に危害を及ぼす可能性がある[「臨床薬理(12.1)及び特定集団における使用(8.1)」の項参照]。妊娠検査は、BESREMI による治療の前に、生殖の可能性のある女性で推奨される。生殖可能な雌には、BESREMI による治療期間中及び最終投与後少なくとも 8 週間は、有効な避妊法を用いるよう助言すること[用法・用量(2.1)及び特定集団への投与(8.1, 8.3)参照]。

6 副作用

6.1 臨床試験の経験

以下の副作用については添付文書の別の箇所で考察されている。

- うつ病と自殺[「警告・使用上の注意(5.1)」参照]
- 内分泌毒性[「警告・使用上の注意(5.2)」参照]
- 心血管毒性[「警告・使用上の注意(5.3)」参照]
- 末梢血球数の減少[「警告」及び「使用上の注意(5.4)」の項参照]
- 過敏反応[警告及び使用上の注意(5.5)参照]
- 肺炎[「警告・使用上の注意(5.6)」参照]
- 大腸炎[「警告・使用上の注意(5.7)」参照]
- 肺毒性[「警告」及び「使用上の注意(5.8)」の項参照]
- 眼毒性[「警告」及び「使用上の注意(5.9)」の項参照]
- 高脂血症[「警告・使用上の注意(5.10)」の項参照]
- 肝毒性[「警告」及び「使用上の注意(5.11)」の項参照]
- 腎毒性[「警告」及び「使用上の注意(5.12)」の項参照]
- 歯および歯周毒性[「警告」および「使用上の注意」(5.13)参照]
- 皮膚毒性[「警告」及び「使用上の注意(5.14)」の項参照]
- 運転及び操作機械[警告及び使用上の注意(5.15)参照]
- 胚・胎児毒性[「警告」及び「使用上の注意(5.16)」の項参照]

臨床試験はきわめて多様な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率を別の医薬品の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実際に認められた発現率を反映していない可能性がある。

警告および使用上の注意の項に記載されている安全性併合集団は、2 件の非盲検試験[PEGINVERA、PROUD/CONTINUATION PV]の患者 178 例を対象に 2～4 週間ごとに投与した真性多血症の治療のための単剤療法としての BESREMi への曝露を反映している。ベースライン時の平均年齢は 58.6 歳(30～85 歳)、女性 88 例(49.4%)、男性 90 例(50.6%)、白人 177 例(99%)、アジア人 1 例(1%)であった。BESREMi を受けた 178 人の患者のうち、80%が 12 カ月以上の曝露を受けた。治療期間中の BESREMi の平均投与量は 334mcg SD ±121 であった。この安全性併合集団において、10%を超える主な副作用は、肝酵素上昇(20%)、白血球減少(20%)、血小板減少(19%)、関節痛(13%)、疲労(12%)、筋肉痛(11%)、インフルエンザ様疾患(11%)であった。

以下に述べる安全性所見は、PEGINVERA 試験の 51 例における真性多血症の治療のための単剤療法としての BESREMi への曝露を反映している[臨床成績(14)参照]。BESREMi を受けた 51 人の患者のうち、71%が 12 カ月以上、63%が 3 年以上、53%が 5 年以上曝露されていた。

PEGINVERA 試験では、16%の患者で重篤な副作用が報告された。試験期間中に認められた主な重篤な副作用(> 4%)は、尿路感染(8%)、一過性脳虚血発作(6%)およびうつ病(4%)であった。

BESREMi を受けた患者の 2%超で永続的な中止を必要とする副作用は、うつ病(8%)関節痛(4%)、疲労(4%)、および全身の健康状態悪化(4%)であった。PEGINVERA 試験では、患者はうつ病または不安障害の事前スクリーニングを受けていなかった。

PEGINVERA 試験で患者の 10%以上に報告された主な副作用の一覧を表 2 に示す。

表 2 7.5 年にわたる PEGINVERA 試験で真性多血症の被験者の 10%超に認められた副作用

副作用*	BESREMi N=51 %
インフルエンザ様疾患 ^a	59
関節痛	47
Fatigue ^b	47
そう痒症	45
鼻咽頭炎 ^c	43
筋骨格痛 ^d	41
頭痛 ^e	39
下痢	33
多汗症 ^f	29
悪心	28
上気道感染 ^g	27
局所投与部位反応	26
浮動性めまい	22
腹痛 ^h	20
うつ病	20
睡眠障害 ⁱ	20
白血球減少症	18
食欲減退	18
脱毛症	16
浮腫 ^j	16

高血圧 ^k	16
筋痙攣	16
好中球減少症	16
発疹 ^l	16
トランスアミナーゼ上昇 ^m	16
尿路感染	16
血小板減少症	12
回転性めまい	12

試験治療下で発現したすべての有害事象と定義される*の副作用

グループ化された用語の定義

- ^a 発熱、悪寒、インフルエンザ様疾患を含む。
^b 無力症、倦怠感、倦怠感を含む。
^c 咽頭炎と鼻咽頭炎を含む。
^d 筋骨格痛、背部痛、四肢痛、骨痛、側腹部痛、脊椎痛が含まれる。
^e 頭痛、片頭痛、頭痛などがある。
^f 盗汗および多汗を含む。
^g 上気道感染、鼻炎、気管支炎、気道感染を含む。
^h 腹痛、上腹部痛、下腹部痛、腰痛を含む。
ⁱ 不眠、睡眠障害、異常な夢などがある。
^j 末梢性浮腫および全身性浮腫を含む。
^k 高血圧および高血圧クリーゼを含む。
^l 発疹、斑丘疹状皮疹、およびそう痒性皮疹が含まれる。
^m トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、GGT 上昇、AST 上昇、ALT 上昇を含む。

10%未満の患者で認められた臨床的に重要な副作用には以下のものがある:

心血管系:心房細動

6.2 免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様に、免疫原性の可能性がある。抗体形成の検出は、アッセイの感度および特異度に大きく依存する。さらに、ある試験で観察された抗体(中和抗体を含む)陽性の発生率は、試験方法、試料の取り扱い、試料採取のタイミング、併用薬、基礎疾患など、いくつかの因子に影響される可能性がある。これらの理由から、以下に記載する試験における抗体発現率と、他の試験における抗体発現率又は他のロペグインターフェロンアルファ-2b 製剤との比較は、誤解を招く可能性がある。

ロペグインターフェロンアルファ-2b に対する結合抗体の発現率は 1.4%(2/146)であり、これらは投与後 8 週という早期に観察された。結合抗体が陽性であった患者のうち、中和抗体を発現した患者はいなかった。

7 相互作用

7.1 チトクロム P450 によって代謝される薬物

インターフェロンを含む特定の炎症誘発性サイトカインは、一部の CYP 基質の曝露量増加をもたらす CYP450 酵素を抑制することができる[臨床薬理(12.3)を参照]。したがって、治療係数の狭い CYP450 基質である薬剤を併用している BESREMi 投与中の患者については、これらの併用薬の用量変更の必要性を伝えるためにモニタリングを実施すべきである。

7.2 骨髄抑制薬

BESREMi と骨髄抑制薬の併用は相加的な骨髄抑制を生じうる。併用投与中の患者には、過度の骨髄抑制による影響を避け、観察すること[「警告・使用上の注意(5.4)」の項参照]。

7.3 麻薬、睡眠薬又は鎮静薬

BESREMi と麻薬、睡眠薬または鎮静薬との併用は、相加的な神経精神医学的副作用を生じる可能性がある。併用投与を受けている患者には、過度の中枢神経毒性の影響について使用を避け、観察すること[「警告・使用上の注意(5.1)」の項参照]。

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

リスクの要約

妊婦への BESREMi 使用に関する入手可能なヒトのデータは、重大な先天異常、流産または母体または胎児の有害な転帰の薬物関連リスクを同定するには不十分である。BESREMi の生殖毒性を評価する動物試験は実施されていない。作用機序および妊娠および胎児発達におけるインターフェロンアルファの役割に基づき、BESREMi は胎児の有害性を引き起こす可能性があり、妊婦に投与した場合、流産の可能性があると想定すべきである。妊娠中の真性多血症(臨床的考察を参照)に伴う母体および胎児の転帰に対する有害作用がある。妊婦に胎児に対する潜在的リスクを助言する。

適応集団における重大な先天異常および流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、喪失、またはその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、重大な先天異常および流産の推定背景リスクは、それぞれ 2~4%および 15~20%である。

臨床的考察

疾患に関連した母体および/または胚-胎児リスク

妊娠中に未治療の真性多血症は、血栓症や出血などの有害な母体アウトカムと関連している。真性多血症に関連する有害な妊娠転帰には、流産のリスク増加が含まれる。

8.2 授乳

ヒトまたは動物の乳汁中の BESREMi の存在、母乳を与えた小児への影響、乳汁産生への影響に関するデータはない。BESREMi の母乳栄養児では重篤な副作用の可能性があるので、治療中および最終投与後 8 週間は授乳しないように女性に助言する。

8.3 複製可能性の女性と男女

BESREMi は、妊婦に投与した場合、胚・胎児に危害を及ぼす可能性がある[特定集団への投与(8.1)参照]。

妊娠検査

生殖可能な女性には、BESREMi 治療前の妊娠検査が推奨される。

避妊

雌

生殖可能な女性患者に対して、BESREMi による治療中及び最終投与後少なくとも 8 週間は有効な避妊法を用いるよう助言すること。

不妊症

雌

その作用機序から、BESREMI は月経周期の乱れを引き起こす可能性がある[「臨床薬理(12.1)」の項参照]。BESREMIを用いた動物受胎能試験は実施されていない。

8.4 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

BESREMI の臨床研究では、若い被験者と異なる反応を示すかどうかを決定するために 65 歳以上の被験者数が十分に含まれていなかった。報告されている他の臨床試験では、高齢患者と若年患者との間の反応の差は確認されていない。一般に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行うべきであり、通常、肝機能、腎機能、または心機能の低下の頻度が高く、併発疾患や他の治療法の頻度が高いことを反映して、投与範囲の下限から開始する。

8.6 腎障害

推算糸球体濾過量(eGFR)が 30mL/min 以上の患者では、BESREMI の用量調節は不要である[臨床薬理(12.3)の項参照]。eGFR が 30mL/min 未満の患者への BESREMI の使用は避けること[「警告・使用上の注意(5.12)」の項参照]。

8.7 肝機能障害

なお、BESREMI は肝機能障害(Child-Pugh B 又は C)のある患者には禁忌とされている[「禁忌(4)」の項参照]。

BESREMI による治療を受けた患者では、肝酵素値の上昇が観察されている。肝酵素値の上昇が進行性で持続性の場合、BESREMI の投与量を減らすべきである。減量しても肝酵素の上昇が進行し、臨床的に問題となる場合、又は肝機能障害(Child-Pugh B 又は C)の所見が認められた場合には、BESREMI を中止すること[「用法・用量(2.2)及び警告・使用上の注意(5.11)」の項参照]。

10 過量投与

BESREMI の過量投与により、インフルエンザ様症状等の副作用があらわれるおそれがある。BESREMI 過量投与に対する解毒剤はない。過量投与の場合は、徴候及び症状を頻回に観察し、副作用がないか確認すること。

11 性状

ロペグインターフェロンアルファ-2b-njft、インターフェロンアルファ-2b は、メトキシポリエチレングリコール(mPEG)部分を有する組換え DNA 技術により大腸菌細胞で産生されるプロリンインターフェロンアルファ-2b の N 末端モノペグ化共有結合体である。ロペグインターフェロンアルファ-2b の分子量は約 60kDa である。分子の PEG 部分のおおよその分子量は 40kDa である。

BESREMI(ロペグインターフェロンアルファ-2b-njft)注射液は、単回投与のプレフィルドシリンジで供給される無菌、防腐剤を含まない、無色澄明～わずかに黄色を帯びた皮下用の溶液である。

それぞれのプレフィルドシリンジには、500 マイクログラムのロペグインターフェロンアルファ-2b-njft とベンジルアルコール(10mg)、氷酢酸(0.05mg)、ポリソルベート 80(0.05mg)、酢酸ナトリウム(1.58mg)、塩化ナトリウム(8.0mg)および注射用水(USP)を含む溶液 1mL が送達される。pH はおよそ 6 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

インターフェロンアルファはⅠ型インターフェロンのクラスに属し、インターフェロンアルファ受容体(IFNAR)と呼ばれる膜貫通型受容体に結合することにより細胞効果を示す。IFNAR に結合すると、キナーゼ、特に Janus キナーゼ 1(JAK1)とチロシンキナーゼ 2(TYK2)およびシグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)タンパク質の活性化を介して下流のシグナル伝達カスケードが開始される。STAT タンパク質の核移行は、異なる遺伝子発現プログラムを制御し、様々な細胞効果を示す。真性多血症におけるインターフェロンアルファの治療効果に関する作用は完全には解明されていない。

12.2 薬力学

ロペグインターフェロンアルファ-2b の有効性は、血液学的パラメータ(ヘマトクリットが 45%未満、血小板が $400 \times 10^9/L$ 未満、白血球が $10 \times 10^9/L$ 未満)の安定化に依存する。薬物動態-薬力学解析により、個々の血液学的パラメータの低下は、ロペグインターフェロンアルファ-2b 濃度に依存することが実証されている。血液学的完全寛解(CHR、瀉血なしでヘマトクリットが 45%未満[最終瀉血から少なくとも 2 ヶ月]に達し、血小板数が $400 \times 10^9/L$ 未満で、白血球数が $10 \times 10^9/L$ 未満の患者と定義)は、ロペグインターフェロンアルファ-2b 濃度の経時的な上昇に伴って増加した。PEGINVERA 試験のデータを用いた曝露-反応(E-R)解析に基づくと、CHR の予測確率(95% Prediction Intervals)は、治療前で 22%(11%-34%)、20 週目(漸増終了時)で 50%(38%-62%)、52 週目で 64%(47%-78%)、104 週目で 70%(55%-88%)であった。E-R 分析は、CHR の最大確率が 2 年間の連続治療後に到達することを示す。

12.3 薬物動態

真性多血症患者において、 $100 \mu g \sim 500 \mu g$ の BESREMI 過量投与範囲の 2 週間投与間隔後の定常状態の推定 C_{max} 、 C_{min} 及び AUC は、それぞれ $4.4 \sim 31 ng/mL$ 、 $1.4 \sim 12 ng/mL$ 及び $1011 \sim 7809 ng \times h/mL$ の範囲である。定常状態の推定 C_{max} は 2～5 日の間に生じる。

吸収

本剤の吸収速度定数の幾何平均値(変動係数%)は、真性多血症では 0.12 日間(27%)と推定されている。

分布

真性多血症患者における BESREMI の見かけの分布容積の推定幾何平均値(変動係数%)は 4.8L(21%)である。

消失

BESREMI は、受容体非依存的な分解/排泄および受容体結合と、それに続く薬物-受容体複合体の分解を受ける。BESREMI の半減期およびクリアランスは、 $100 mcg \sim 500 mcg$ の用量範囲にわたる真性多血症患者において、それぞれ約 7 日および $1.7 \sim 2.5 L/h$ である。

特定の集団

年齢、性別、体表面積、JAK2_V617F ミューテーションに基づく BESREMI の薬理学上の臨床的に有意な差異は見られなかった。

薬物相互作用

臨床成績

BESREMI の薬物相互作用の可能性を評価する臨床試験は実施されていない。

In vitro 試験

In vitro 試験は、BESREMI が CYP2A6 に対して時間依存性阻害能を示したことを示す。ヒト肝ミクロソームにおいて、BESREMI は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しなかった。BESREMI は CYP 酵素を誘導しないと予想される。しかし、インターフェロンは、転写因子を調節し、蛋白

質発現および/または構造を変化させることを介して、CYP450 に影響を及ぼす可能性がある。このメカニズムは効果を発揮するためにより多くの時間を必要とするため、in vitro アッセイでは評価できない。

13 非臨床毒性学

13.1 発がん、突然変異誘発、生殖能の障害

ロペグインターフェロンアルファ-2b-njft については、発がんの可能性を検証していない。標準的な一連の突然変異誘発試験では、ロペグインターフェロンアルファ-2b-njft も、その成分であるインターフェロンもメトキシポリエチレングリコールも、DNA に損傷を引き起こさなかった。ロペグインターフェロンアルファ-2b-njft の不妊に対する影響は評価されていない。[特定の集団における使用(8.1、8、2、8.3)を参照のこと]。

14 臨床成績

BESREMi の有効性および安全性は、7.5 年の期間のプロスペクティブ多施設単一群試験である PEGINVERA 試験で評価された。本研究は、真性多血症の成人 51 例を対象とした。ベースライン時の平均年齢は 56 歳(範囲 35 ~82 歳)で、女性は 20 例(39%)、男性は 31 例(61%)であった。全患者に JAK2V617F のミューテーションがあり、新たに診断された患者の 16%であった。84%は、2.2 年の平均継続期間を持つ既知の疾患であった。患者の 1/3(33%)は、試験登録時にヒドロキシウレア(HU)による治療を受けていた。試験開始時のヘマトクリット、血小板、白血球の平均値±標準偏差は、それぞれ $45\% \pm 4.0\%$ 、 $457 \times 10^9/L \pm 187 \times 10^9/L$ 、 $11.8 \times 10^9/L \pm 5.2 \times 10^9/L$ であった。脾臓の大きさの中央値は 13.2cm で、16 例(31%)に脾腫(女性では縦径 12cm 超、男性では 13cm 超と定義)が認められ、11 例(22%)に肺塞栓症(6 例)、脳卒中(2 例)、心筋梗塞(2 例)および門脈血栓症(1 例)などの主要な心血管イベントの既往歴があった。

I 期では、用量制限毒性を伴わない最高投与量と定義される最大耐量は 540mcg と決定された。II 期では、ヒドロキシ尿素からの漸増、または I 期に登録された患者で達成された最高用量で、患者内用量漸増を 150mcg、または 100mcg から開始した。BESREMi による漸増は、225mcg、300mcg、400mcg および 450mcg の用量で 2 週間ごとに実施し、血液学的パラメータが安定した時点で用量漸増を中止した。ヒドロキシ尿素から移行した患者については、毒性を避けるため、治療開始から 12 週間かけてヒドロキシ尿素の用量を漸減した。PEGINVERA 試験の適格患者 28 例では、治療開始から 1 年以上経過し、中央値にして 21.5 ヶ月経過した時点で、投与間隔を 4 週間に 1 回に延長した。処方変更のため、BESREMi の推奨開始用量、漸増量、最大用量は試験で用いられた用量とわずかに異なる[用法・用量(2)参照]。

治療曝露期間の中央値は 61 カ月であり、53%の患者が 60 カ月以上の治療を完了した。36 名の患者が 1 年間の治療を完了し、11 名の患者が治療中の有害事象を主な原因として 1 年間の治療後に中止した。治療期間中の BESREMi の平均投与量は 237mcg (±110)であった。

PEGINVERA 試験では、BESREMi の有効性を、ヘマトクリットが 45%未満で、それ以前の 2 カ月間に瀉血を行わなかった場合と定義した血液学的完全奏効(CHR)、血小板数 $\leq 400 \times 10^9/L$ かつ白血球数 $\leq 10 \times 10^9/L$ 、超音波検査により評価した正常脾の大きさ(縦径 $\leq$ 女性 12cm、男性 13cm 以下)を評価することにより評価した。

投与期間中の投与集団における CHR は 61%(31/51)であった(95% CI: 46, 74)。奏効期間の中央値は 14.3 カ月(95% CI: 5.5, 30.1)であった。

CHR を達成した治療集団の患者では、奏効までの期間の中央値は BESREMi による治療の 7.8 カ月であった。CHR を達成するためには、患者の 50%(ヒドロキシウレアナীব)に対して 1.2 年間の BESREMi による治療が必要であり、以前にヒドロキシウレアを使用していた患者の 50%に対して 1.4 年間の BESREMi による治療が必要であった。

BESREMi で治療した患者の 80%(41/51)で、ヘマトクリット、血小板、白血球のみに基づく血液学的奏効が得られた(95% CI: 67, 90)。この奏効期間の中央値は 20.8 カ月(95% CI: 13.0, 43.8)であった。

16 供給/保管および取扱い方法

16.1 供給方法

BESREMI(ロペグインターフェロンアルファ-2b-njft)は、単回投与プレフィルドシリンジ製剤であり、皮下投与用の無菌、防腐、無色澄明〜わずかに黄色を帯びた液剤である。1箱中に、30ゲージ、1/2インチの安全機能付き皮下注射針(NDC 73536-500-01)を備えた500mcg/mLプレフィルドシリンジが1本入っている。

16.2 保管および取扱い

遮光し、冷蔵庫に36〜46F (2°C〜8°C)で元の箱に保管する。

凍らせないこと。

17 患者カウンセリング情報

FDAが承認した患者表示(「投薬ガイド」および「使用上の注意」)を読むよう患者に助言する。

うつ病と自殺

BESREMIの治療を受けた患者において、自殺念慮や自殺行動のほか、うつ病の新規発症または悪化が報告されていることを、患者、その介護者、家族に知らせる。気分や行動の異常な変化、うつ病の新たな発症や悪化、自殺思考や自殺行動の出現に気づくよう助言する。患者、介護者及び家族に対し、うつ病の徴候又は症状を速やかに医療提供者に報告するよう指導するが、自殺念慮又は自殺企図があらわれた場合には、直ちにBESREMIを中止し、直ちに医療機関を受診するよう指導すること[「警告及び使用上の注意(5.1)」の項参照]。

内分泌毒性

糖尿病や甲状腺機能障害の徴候や症状があれば報告するよう患者に助言する[「警告・使用上の注意(5.2)」参照]。

心血管症状

心不全の徴候または症状を医療提供者に報告するよう患者に助言する[「警告」および「使用上の注意(5.4)」参照]。

末梢血数の減少

衰弱・疲労、発熱、易挫傷性、頻回の鼻出血等があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に助言すること[「警告・使用上の注意(5.4)」の項参照]。

過敏症

重篤な過敏反応[「警告・使用上の注意(5.5)」の項参照]の症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者に助言すること。

膵炎

膵炎の徴候又は症状を報告するよう患者に助言すること[「警告及び使用上の注意(5.6)」の項参照]。

大腸炎

患者に大腸炎の徴候または症状を報告するよう助言する[「警告および使用上の注意(5.7)」参照]。

肺毒性

肺毒性の徴候または症状を報告するよう患者に助言する[「警告および使用上の注意(5.8)」参照]。

眼毒性

患者に対し、投与前及び投与中は視覚の変化を報告し、眼の検査を行うよう助言すること[「警告・使用上の注意(5.9)」の項参照]。

高脂血症

BESREMI は血中トリグリセリドを増加させる可能性があり、この毒性をモニタリングするために血液検査が必要であることを患者に助言する[「警告」および「使用上の注意(5.10)」参照]。

肝毒性

患者に肝毒性の徴候または症状を医療提供者に報告するよう助言する[「警告および使用上の注意」(5.11)および特定集団への使用(8.7)を参照]。

腎毒性

腎疾患の徴候または症状を報告するよう患者に助言する[「警告および使用上の注意」(特定の集団における5.12および使用法(8.6)参照)]。

歯および歯周毒性

口腔衛生を良好に保ち、定期的な歯科検査を受けるよう患者に助言する[「警告・使用上の注意(5.13)」参照]。

皮膚毒性

重大なそう痒、脱毛、発疹および/またはその他の皮膚毒性が発現した場合は、医師の診察を受けるよう患者に助言する[「警告」および「使用上の注意(5.14)」参照]。

危険な職業/操作機械

BESREMI がその能力にどのような影響を及ぼすかを知るまでは、重い、または潜在的に危険な機械の操作に従事しないよう患者に助言する。めまい、傾眠、幻覚があらわれた患者には、自動車の運転や重機の使用をしないよう注意すること[「警告・使用上の注意(5.15)」の項参照]。

妊娠と避妊

BESREMI を服用中および最終投与後少なくとも8週間は、効果的な避妊法を用いる必要性について女性に助言する[特定の集団における使用(8.1、8.3)参照]。

授乳

投与中及び最終投与後8週間は授乳を避けさせること[特定の集団への投与(8.2)参照]。

指示注射手技

BESREMI のための適切な保管、準備、投与技術について患者に指導する。自己投与中の患者には、BESREMI の処方量を注射するよう指導すること[用法・用量(2.4)参照]。

製造元:

ファーマエッセンシアコーポレーション
2F-5 No. 3 YuanQu Street
Nangang Dist. Taipei, Taiwan
米国認可番号 xxx

配布者:

ファーマエッセンシアコーポレーション USA
35 Corporate Dr, Suite 325, Burlington, MA 01803, USA

© ファーマエッセンシアコーポレーション USA, 2021

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ [REDACTED]
[REDACTED]

■ [REDACTED]
[REDACTED]

■ [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

付録 I

製品概要



[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

114

11/11/2019

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

██████████

[illegible]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[illegible]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

11/11/2019

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[illegible]

11/11/2019

(b) (7)(C), (b) (7)(D)

11/11/2019

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

■ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

■ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

■ [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

Ropeginterferon alfa-2b

ベスレミ皮下注 250 μ g シリンジ

ベスレミ皮下注 500 μ g シリンジ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

目次

	頁
1.7 同種同効品一覽表.....	3

1.7 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品について表 1.7-1 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

Ropeginterferon alfa-2b

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ ベスレミ皮下注 500 µg シリンジ	ジャカビ錠 5 mg ジャカビ錠 10 mg	アグリリンカプセル 0.5 mg
一般名	ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	ルキシソリチニブリン酸塩	アナグレリド
会社名	ファーマエッセンシアジャパン株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
効能又は効果	真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）	骨髄線維症 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）	慢性骨髄性白血病, 本態性血小板血症, 真性多血症
添付文書改定日	—	2021 年 1 月改訂（第 1 版）	2021 年 7 月改訂（第 15 版）



日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
ヤススキナーゼ（JAK）阻害剤
ルキソリチニブリン酸塩錠

ジャカビ®錠5mg
ジャカビ®錠10mg
JAKAVI® Tablets

	5mg	10mg
承認番号	22600AMX00759000	22900AMX00507000
販売開始	2014年9月	2017年5月

劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

NOVARTIS

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
有効成分・含量	1錠中ルキソリチニブリン酸塩6.60mg（ルキソリチニブとして5mg）	1錠中ルキソリチニブリン酸塩13.2mg（ルキソリチニブとして10mg）
添加剤	乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
色・剤形	白色の素錠	
識別コード	NVR L5	NVR L10
形状		
直径 (mm)	7.5	9.3
厚さ (mm)	3.6	4.5
質量 (g)	0.16	0.32

4. 効能又は効果

- 骨髄線維症
- 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨髄線維症〉

- 5.1 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

〈真性多血症〉

- 5.3 ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。

- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等については、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈骨髄線維症〉

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

〈真性多血症〉

通常、成人にはルキソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

- 7.2 十分な効果が認められず、血球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を5mgずつ2週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないこと。

〈骨髄線維症〉

- 7.3 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき次表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数 ^{注)}	開始用量
20万/mm ³ 超	1回20mg1日2回
10万/mm ³ 以上20万/mm ³ 以下	1回15mg1日2回

注) 血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mgを1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

- 7.4 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mgを1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	1回あたりの用量（1日2回）				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10万/mm ³ 以上 12.5万/mm ³ 未満	20mg	変更なし			
7.5万/mm ³ 以上 10万/mm ³ 未満	10mg	10mg	10mg	変更なし	
5万/mm ³ 以上 7.5万/mm ³ 未満	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし
5万/mm ³ 未満	休薬				

- 7.5 本剤の投与中に好中球数が500/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mgを1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈真性多血症〉

7.6 血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.7 本剤の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1回の投与量として5mgとする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	5万/mm ³ 以上、10万/mm ³ 未満	減量
	5万/mm ³ 未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL以上、12g/dL未満	減量
	8g/dL未満	休薬

7.8 本剤の投与中に好中球数が1,000/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mgを1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.1参照]

8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化する場合があるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[11.1.2参照]

8.4 出血があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査等を実施すること。[11.1.4参照]

8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査等を実施すること。[11.1.6参照]

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 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）
結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者
免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者
B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。未変化体の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある。

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

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者（65歳超）では、65歳以下の患者と比較して、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されている。

10. 相互作用

本剤は主として代謝酵素CYP3A4で代謝され、CYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝される。また、*in vitro*の検討から、本剤はP-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆されている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A4阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の強力なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4及びCYP2C9を阻害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤の2つの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アザナビル ジルチアゼム シメチジン等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイウオトギリソウ 〔St. John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕含有食品等 [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

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 骨髄抑制

血小板減少症（40.9%）、貧血（37.5%）、好中球減少症（4.3%）、汎血球減少症（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 感染症（10.4%）

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹（2.6%）、尿路感染（1.9%）、結核（0.2%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 出血

脳出血等の頭蓋内出血（0.2%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（0.8%）、処置後出血（0.2%）、鼻出血（1.7%）、血尿（0.6%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.4参照]

11.1.5 間質性肺炎患（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害

AST（3.2%）、ALT（4.1%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.5参照]

11.1.7 心不全（0.6%）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	-	白血球数減少	-	-
代謝及び栄養障害	体重増加	食欲減退	高トリグリセリド血症、体液貯留、低カルシウム血症	高コレステロール血症
精神障害	-	不眠症	-	-
神経系障害	-	頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、錯感覚	-	-
心臓障害	-	-	動悸	-
血管障害	-	高血圧	-	-
呼吸器系障害	-	鼻咽頭炎、ラ音、呼吸困難、咳嗽	肺炎	-
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸、消化不良、上腹部痛	口内乾燥、口腔内潰瘍形成	-
肝胆道系障害	-	γ -GTP増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	-	-
皮膚及び皮下組織障害	-	発汗、挫傷	発疹	-
筋骨格系障害	-	筋痙攣、四肢痛、筋肉痛、関節痛	骨痛、背部痛	-
腎及び尿路障害	-	血中尿素増加	-	-
全身障害	疲労	末梢性浮腫、無力症、発熱	-	-
臨床検査	-	-	APTT延長	-

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。

15.2.2 イヌを用いた26及び52週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌を含む）等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

15.2.3 幼若ラットを用いた毒性試験において、骨成長の抑制と骨折が認められた。幼若ラットでの曝露量（AUC）は、

最大推奨用量を投与した成人でのAUCの1.5倍（骨成長の抑制）、13倍（骨折）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

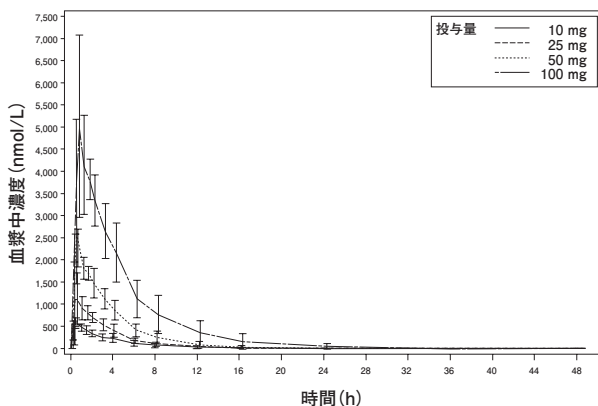
16.1.1 単回投与

健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後0.5時間（Tmax中央値）でCmaxに達し、その後、2.5～3.4時間の半減期で消失した。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例した¹⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量での1日最大用量は50mgである。健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax ^(注) (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
10mg (n=8)	621±107 (613)	0.5 (0.25-1.5)	3.18±1.31 (2.98)	2,290±914 (2,160)	15.9±4.89 (15.1)
25mg (n=8)	1,450±718 (1,320)	0.5 (0.25-1.5)	2.51±0.638 (2.44)	4,020±1,220 (3,830)	22.6±9.09 (21.3)
50mg (n=8)	2,380±495 (2,330)	0.5 (0.25-1.5)	2.86±0.542 (2.81)	8,650±2,230 (8,430)	19.8±4.20 (19.4)
100mg (n=8)	5,430±1,260 (5,300)	0.5 (0.25-1.5)	3.40±0.907 (3.28)	22,600±7,780 (21,500)	15.9±4.94 (15.2)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）



健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康被験者にルキシソリチニブ10及び25mgを7日間1日2回反復経口投与したときAUCの累積比はそれぞれ1.12及び1.03で大きな累積は認められなかった¹⁾。

健康被験者にルキシソリチニブ10及び25mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	反復投与	Cmax (nmol/L)	Tmax ^(注) (h)	AUC _{0-12h} (h・nmol/L)	AUC _{0-12h} 比 (7日目/初日)
10mg (n=8)	1日目	577±70.8 (573)	0.375 (0.25-1.0)	1,920±678 (1,830)	-
	7日目	587±187 (562)	0.5 (0.25-1.0)	2,180±949 (2,040)	1.12±0.117 (1.11)
25mg (n=8)	1日目	1,200±357 (1,160)	0.5 (0.25-1.5)	3,600±838 (3,500)	-
	7日目	1,290±271 (1,260)	0.5 (0.25-0.5)	3,720±864 (3,620)	1.03±0.0568 (1.03)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者（16例）に食後にルキシソリチニブ20mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べTmaxは0.5時間から1.75時間に延長し、Cmaxは42%低下した。AUCは6.4%低下したが比（食後/空腹）の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であった²⁾。

16.3 分布

ルキシソリチニブのヒト血漿中及び血清中での非結合同型率は、3.2～4.8%であった³⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

ルキシソリチニブは主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる⁴⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康被験者（6例）に¹⁴C標識したルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき放射能の総回収率は96%で、尿及び糞中にそれぞれ74%及び22%が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった。放射能の70%以上が投与後24時間以内に回収された⁵⁾（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者（クレアチニンクリアランス（CLcr）80mL/min超）、軽度腎機能障害患者（CLcr 50～80mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr 30～49mL/min）、重度腎機能障害患者（CLcr 30mL/min未満）及び透析を受けている末期腎機能障害患者にルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は同様であった（各群8例）。8種類の活性代謝物のAUC（合計）は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で79%、117%及び173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で346%及び297%で、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した⁶⁾（外国人のデータ）。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 C）にルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、AUCは、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高かったが、3つの患者群間で重症度とAUCの間に明確な関係は認められなかった（各群8例）。Cmaxは肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者（2.8時間）に比べて肝機能障害患者（各患者群で4.1～5.0時間）で延長した⁷⁾（外国人のデータ）。[9.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害剤、国内未発売の経口剤）

健康被験者（16例）にケトコナゾール（200mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキシソリチニブ10mgを併用したときルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ33%及び91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長した⁸⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.2 エリスロマイシン（CYP3A4阻害剤）

健康被験者（14例）にエリスロマイシン（500mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキシソリチニブ10mgを併用したとき、ルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ8%及び27%増加したが、半減期に差はなかった⁸⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.3 リファンピシン（CYP3A4誘導剤）

健康被験者（12例）にリファンピシン（600mg、1日1回11日間）反復投与時、ルキシソリチニブ50mgを併用投与したとき、ルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ52%及び71%低下し、半減期は3.3時間から1.7時間に短縮した。8種類の活性代謝物のAUC（合計）に大きな変化はなく、未変化体に対する代謝物の相対的な曝露量は2倍以上に増加した⁸⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.4 ルキシソリチニブの経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、P-糖蛋白（P-gp）及び乳糖耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆された⁹⁾（*in vitro*）。

16.7.5 ミダゾラム（CYP3A4基質）

健康被験者（23例）にルキシソリチニブ25mg（1日2回1日間）を反復投与時、ミダゾラム経口液剤4mgを併用したとき、ルキシソリチニブはミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった¹⁰⁾（外国人のデータ）。

16.7.6 経口避妊薬

健康被験者（24例）にルキシソリチニブ25mg（1日2回10日間）を反復投与時、経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgを含有）を併用したとき、ルキシソリチニブはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹¹⁾（外国人のデータ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈骨髄線維症〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした非盲検非対照試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が[‡]10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。合計120例（日本人患者30例を含む）に本剤が投与された。骨髄線維症患者における合併症の主な要因¹²⁾である脾腫に関して、主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は31.7%であった¹³⁾。副作用発現頻度は、本剤投与群で92.5%（111/120例（日本人30例を含む））であった。主な副作用は、貧血58.3%（70/120例）、血小板数減少28.3%（34/120例）、血小板減少症26.7%（32/120例）等であった。（2013年6月7日カットオフ）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。合計309例がルキシソリチニブ群（155例）又はプラセボ群（154例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキシソリチニブ群で41.9%、プラセボ群で0.7%であり、プラセボ群と比較してルキシソリチニブ群で有意に高かった¹⁴⁾（Fisherの正確検定p<0.0001）。副作用発現頻度は、本剤投与群で76.1%（118/155例）であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症34.2%（53/155例）、貧血25.2%（39/155例）、疲労12.9%（20/155例）等であった。（2013年1月25日カットオフ）

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。合計219例がルキシソリチニブ群（146例）又はBest Available Therapy群（73例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキシソリチニブ群で28.5%、Best Available Therapy群で0%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシソリチニブ群で有意に高かった¹⁵⁾（p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定）。副作用発現頻度は、本剤投与群で82.9%（121/146例）であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症43.8%（64/146例）、貧血32.9%（48/146例）、体重増加11.0%（16/146例）等であった。（2012年12月1日カットオフ）

*1：試験対象患者



- ・原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO分類¹⁶⁾）及びIWG-MRT規準¹⁷⁾に基づき診断）
- ・IWG-MRTリスク分類¹⁸⁾の高リスク又は中間-2リスクの患者
- ・造血幹細胞移植が不適応の患者
- ・季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者

〈真性多血症〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

真性多血症患者^{*2)}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし、被験者の状態により5mg1日1回から25mg1日2回の範囲で本剤を経口投与した。合計222例（日本人患者18例を含む）がルキシソリチニブ群（110例）又はBest Available Therapy群（112例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である32週時の奏効^{*3)}率はルキシソリチニブ群で22.7%、Best Available Therapy群で0.9%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシソリチニブ群で有意に高かった¹⁹⁾（ $p<0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

48週時点での副作用発現頻度は、本剤投与群で70.9%（78/110例中（日本人6例を含む））であった。主な副作用は、貧血21.8%（24/110例）、血小板減少症10.9%（12/110例）、体重増加8.2%（9/110例）等であった。

^{*2)}：試験対象患者

- ・真性多血症患者（WHO分類¹⁶⁾）
- ・ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存²⁰⁾の患者
- ・脾臓容積が450cm³以上の脾腫を有する患者

^{*3)}：奏効は、以下の両基準に該当した場合

- ・ヘマトクリットコントロール：瀉血実施基準を「連続2回の検査で、ヘマトクリット値が45%超かつベースライン値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合」とし、無作為化から8週時まで瀉血実施1回以下、かつ8週時から32週時まで瀉血実施不要。
- ・脾臓容積35%以上縮小：32週時のMRI又はCTに基づく脾臓容積がベースラインから35%以上縮小。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

骨髄線維症及び真性多血症の患者では多くの場合、*JAK2*遺伝子の変異等による*JAK2*キナーゼの恒常的な活性化が認められている。ルキシソリチニブは、*in vitro*で野生型及び変異型（V617F）の*JAK2*活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した^{21, 22)}。また、骨髄線維症における臨床症状の原因の一つと考えられているIL-6の細胞内シグナル伝達に関わる*JAK1*の活性を阻害した²¹⁾。変異型*JAK2*（V617F）を発現させたマウス腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、ルキシソリチニブは脾臓重量を減少させ、炎症性サイトカインであるIL-6及びTNF- α の血中濃度の上昇を抑制した^{23, 24)}。変異型*JAK2*（V617F）を発現するマウス由来骨髄細胞を移植し、赤血球数増加等の真性多血症様の症状を呈したマウスにおいて、ルキシソリチニブは赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少させた²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ルキシソリチニブリン酸塩（Ruxolitinib Phosphate）

化学名

(3*R*)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d'*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propanenitrile monophosphate

分子式

C₁₇H₁₈N₆・H₃PO₄

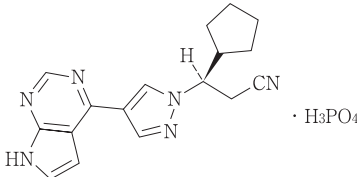
分子量

404.36

性状

白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

化学構造式



融点

194～198℃

分配係数

-0.057（1-オクタノール／pH1.0緩衝液）、2.562（1-オクタノール／pH4.3緩衝液）、2.814（1-オクタノール／pH7.4緩衝液）

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈真性多血症〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈ジャカビ錠5mg〉

20錠 [10錠（PTP）×2]

120錠 [10錠（PTP）×12]

〈ジャカビ錠10mg〉

20錠 [10錠（PTP）×2]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（1101試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.1） [20142625]
- 2) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（1102試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.2） [20142624]
- 3) 社内資料：蛋白結合率（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.1） [20142634]
- 4) 社内資料：CYP代謝酵素の同定（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.2） [20142639]
- 5) Shilling, A.D. et al. : Drug Metab. Dispos. 2010; 38 (11), 2023-2031 [20142299]
- 6) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験（142試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.2） [20142631]
- 7) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験（137試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.1） [20142632]
- 8) Shi, J.G., Chen, X., Emm, T. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2012; 52 (6), 809-818 [20142301]
- 9) 社内資料：膜透過性、薬物トランスポーター阻害及び腸でのCYP3A4, Pgp, BCRP阻害（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.3） [20142641]
- 10) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2103試験）（2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.2） [20151293]
- 11) 社内資料：経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）との薬物相互作用（2102試験）（2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.1） [20151292]
- 12) Mesa, R.A. : Blood 2009; 113 (22), 5394-5400 [20142280]
- 13) 社内資料：骨髄線維症患者を対象としたアジア国際共同第Ⅱ相臨床試験（2202試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20142622]
- 14) 社内資料：骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（351試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20142620]

- 15) 社内資料：骨髓線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（2352試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.2）
[20142621]
- 16) Tefferi,A.and Vardiman,J.W.：Leukemia 2008; 22（1）, 14-22
[20142281]
- 17) Barosi,G.et al.：Leukemia 2008; 22（2）,437-438
[20142282]
- 18) Cervantes,F.et al.：Blood 2009; 113（13）,2895-2901
[20142283]
- 19) 社内資料：真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（2301試験）（2015年9月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1）
[20151295]
- 20) Barosi,G.et al.：Br.J.Haematol. 2010; 148（6）,961-963
[20155488]
- 21) 社内資料：*In vitro*酵素阻害作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.1）
[20142613]
- 22) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.2）
[20142614]
- 23) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3）
[20142618]
- 24) 社内資料：*In vivo*サイトカイン産生抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3）
[20142616]
- 25) 社内資料：*In vivo*（変異型JAK）腫瘍増殖抑制作用（2015年9月24日承認、CTD2.6.2-2.2.1）
[20151290]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1



26. 製造販売業者等

26.1 製造販売業者

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1－23－1

(10)

※2021年7月改訂(第15版)
※2019年7月改訂

貯 法：遮光・室温保存、長期保存する場合は高温をさけること。
使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

抗悪性腫瘍剤

ハイドレア[®]カプセル500mg
HYDREA[®]CAPSULES 500mg
(ヒドロキシカルバミドカプセル)

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

承認番号	20400AMY00227
薬価収載	1992年8月
販売開始	1992年8月
国際誕生	1966年3月
再審査結果	2007年3月
効能追加	2013年3月

【警 告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁 忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

ハイドレアカプセル500mgは1カプセル中にヒドロキシカルバミド500mgを含有する。添加物として無水リン酸一水素ナトリウム、無水クエン酸、ステアリン酸マグネシウム及び乳糖水和物、また、カプセル本体にゼラチン、青色2号及び赤色3号を含有する。

2. 製剤の性状

製剤	色	内容物
ハイドレアカプセル500mg	ボディ：帯紫赤色不透明 キャップ：帯青緑色不透明	白色の粉末
形状	サイズ	識別コード
	0号 硬カプセル	BMS 303

【効能又は効果】

慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症、真性多血症

【用法及び用量】

ヒドロキシカルバミドとして、通常成人1日500mg～2,000mgを1～3回に分けて経口投与する。寛解後の維持には1日500mg～1,000mgを1～2回に分けて経口投与する。なお、血液所見、症状、年齢、体重により初回量、維持量を適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者[代謝機能が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。]
- (2) 腎障害のある患者[腎からの排泄が遅れ、副作用が強くあらわれることがある。]
- (3) 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能抑制を増悪させることがある。]
- (4) 感染症を合併している患者[骨髄機能抑制により感染症を増悪させることがある。]
- (5) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれることがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (4) 本態性血小板血症、真性多血症に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{[1)～2)}等)を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等を増強することがあるので、併用を行う場合、減量するなど用量に注意すること。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

副作用の概要

承認時：425例

本剤の自他覚的副作用症状の発現率は5.6%(24/425)であり、主なものは発疹・皮疹が2.4%(10/425)、嘔気・嘔吐等の消化器症状が2.1%(9/425)であった。

本剤の臨床検査値異常の発現率は3.8%(16/425)であり、ALT(GPT)上昇1.9%(8/425)、AST(GOT)上昇0.9%(4/425)、Al-P上昇0.5%(2/425)、ビリルビン上昇0.2%(1/425)、クレアチニン上昇0.2%(1/425)であった。

使用成績調査：1,806例

副作用及び臨床検査値異常の発現率は27.9%(503/1,806)であり、主なものは血小板減少6.1%、白血球減少4.4%、貧血4.4%、ALT(GPT)上昇4.2%、AST(GOT)上昇3.7%、ヘモグロビン減少2.4%、赤血球減少1.7%、Al-P上昇1.5%等が認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄機能抑制：汎血球減少(0.3%)、白血球減少(4.4%)、好中球減少(0.5%)、血小板減少(6.1%)、貧血(4.4%)(ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少)等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎(0.2%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線写真で浸潤影等の異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 3) 皮膚潰瘍(0.7%)：本剤を長期に投与した症例で皮膚潰瘍(下肢に好発する)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し、適切な処置を行うこと。

※(2) その他の副作用

頻度 種類	0.1～5 %未満 又は頻度不明	0.1%未満
血液 ^{注1)}	出血	巨赤芽球症
消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲不振、胃炎、嘔気、嘔吐	便秘、胃痛、消化管潰瘍
肝臓	ビリルビン上昇、AST (GOT)上昇、ALT (GPT)上昇、ALP上昇	黄疸
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇	排尿困難
過敏症 ^{注2)}	発疹	蕁麻疹
皮膚	色素沈着、脱毛、紅斑、爪変色、痒痒、皮膚エリテマトーデス*	皮膚及び爪萎縮、鱗屑形成、紫色丘疹、皮膚乾燥、発汗減少
精神神経系	頭痛、しびれ	眩暈、舌のしびれ感、眠気、幻覚、見当識障害、痙攣
その他	発熱、倦怠感、浮腫、関節痛、筋肉痛、無精子症*	不快感、悪寒

*：頻度不明

注1) 末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験(ラット、ウサギ等)において、催奇形作用及び胚・胎児死亡が報告されている。〕
- パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。〕
- 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)。

9. その他の注意

- 本剤の長期維持療法で皮膚癌が発生したとの報告がある。
- 真性多血症や血小板血症等の骨髓増殖性疾患で本剤の長期投与を受けている患者で二次性の白血病が報告されている。
- 本剤と抗レトロウイルス剤、特にジダノシンとサニルブジンが併用されたHIV感染患者で、死亡を含む重篤な肺炎、肝障害及び高度の末梢神経障害が発現したとの報告がある。

【薬物動態】^{3),4)}

外国人による成績

1. 単回投与による血清中濃度及び排泄

患者にヒドロキシカルバミド1,000mgを経口投与した場合、本剤の血清中濃度は投与1～3時間後に20～30 μ g/mLの最高値を示し、その後緩徐に減少した。患者に本剤26又は28mg/kgを経口投与した場合、投与後24時間までの尿中排泄率は、各々投与量の53及び70%であった。

2. 反復投与による血清中濃度及び排泄

患者にヒドロキシカルバミド26又は28mg/kgを1日1回、6日間反復経口投与した場合の1日目及び6日目の本剤の血清中濃度推移に変化は認められず、また、患者にそれぞれ本剤26、28及び60mg/kgを経口投与した場合の投与後24時間までの各回の尿中排泄率は49～76%を示し各個体で投与回数と関係なく一定であった。

【臨床成績】^{5),6)}

慢性骨髄性白血病に対する臨床試験の成績は奏効率91.7% (222/242)であり、そのうち完全寛解は54.1% (131/242)であった。

【薬効薬理】

1. 可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果^{7),8)}

- L1210白血病細胞を移植したマウスに対して優れた抗腫瘍効果を示した他、軽度ではあるが各種可移植性腫瘍に対しても抗腫瘍効果が認められた。
- 他剤耐性白血病に対する抗腫瘍効果
8-アザグアニン、メトトレキサート及び2-アミノ-6-プリンチオールの各々に耐性を獲得したL1210白血病細胞を移植したマウスに対して優れた抗腫瘍効果が認められた。

2. 作用機序^{9)～11)}

本剤は細胞周期上のS期の細胞に作用し、リボヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドに変換する酵素であるリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することによりDNAの合成を阻害するとされている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒドロキシカルバミド(Hydroxycarbamide)

化学名：ヒドロキシ尿素(Hydroxyurea)

構造式：H₂NCONHOH

分子式：CH₄N₂O₂

分子量：76.05

融点：133℃以上(分解)

性状：ヒドロキシカルバミドは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及び熱エタノール(95)に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

ハイドレアカプセル500mg：100カプセル(PTP)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ヒドロキシカルバミド(本態性血小板血症)
- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ヒドロキシカルバミド(真性多血症)
- B. H. Bolton, et al. : Cancer Chemother. Rep., **46**, 1(1965)
- J. D. Davidson, et al. : Cancer Chemother. Rep., **27**, 97(1963)
- 浦部晶夫ほか：医学と薬学, **24**(6), 1571(1990)
- 浦部晶夫ほか：医学と薬学, **26**(2), 399(1991)
- J. Wepierre, et al. : 社内資料
- B. Stearns, et al. : J. Med. Chem., **6**, 201(1963)
- V. Bianchi, et al. : J. Biol. Chem., **261**(34), 16037(1986)
- C. W. Young, et al. : Cancer. Res., **27**, 526(1967)
- R. C. Donehower : Cancer Chemotherapy-Principles & Practice. B. A. Chabner, J. M. Collins, ed., J. B. Lippincott Company (Philadelphia), 225-233(1990)

※※文献請求先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1
(TEL) 0120-093-507

®登録商標



Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μ g シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μ g シリンジ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

略号一覧表

略語・用語	内容
AUEC _{last}	area under the serum biomarker effect-time curve : 0 時間から最終測定時点までの効果-時間曲線下面積
β2M	β2-microglobulin : β2-ミクログロブリン
CHR	complete hematological response : 血液学的完全奏効
E _{max}	maximum serum biomarker response : 最大血清中バイオマーカー反応
HCT	hematocrit : ヘマトクリット
HU	hydroxyurea : ヒドロキシウレア
ITT	intent-to-treat
JAK	Janus kinase : ヤヌスキナーゼ
PLT	platelet : 血小板
PV	polycythemia vera : 真性多血症
t _{max}	time of maximum serum concentration : 最高血清中濃度到達時間
WBC	white blood cell : 白血球
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

目次

	頁
略号一覧表	2
1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 効能・効果の設定根拠	4
1.8.2 用法・用量の設定根拠	7
1.8.3 使用上の注意の設定根拠	8
1.8.4 添付文書（案）	18

Ropeginterferon alfa-2b

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果の設定根拠

1.8.1.1 効能・効果、効能・効果に関連する注意

効能・効果（案）

真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

効能・効果に可憐する使用上の注意（案）

5. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

日本人の真性多血症（PV）患者を対象としてロペグインターフェロン アルファ-2b 注射剤（以下、本剤）の有効性、安全性を検討するための多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験（A19-201 試験）を実施した。主な組入れ基準は、20 歳以上、WHO 2008 又は WHO 2016 の分類に基づき PV と診断され、現在の標準 PV 治療の適用が困難な患者、HU 治療に不耐容な患者、又は細胞減少治療歴のない患者、とした。

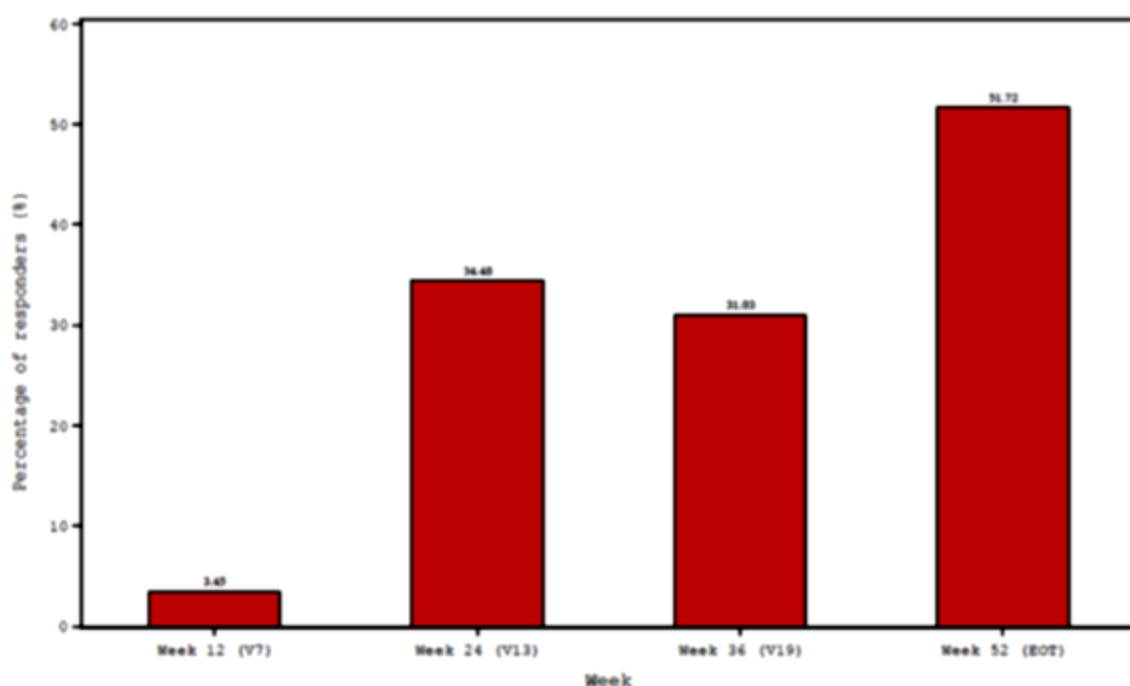
主要評価項目である 9、12 ヶ月時両方で CHR を達成した症例の割合は 27.59%（95%CI, 12.73～47.24、表 1）であった。中央検査測定による血液学的完全奏功（CHR）は経時的に増加し、12 週時が 3.45%（95%CI, 0.09～17.76）、24 週時が 34.48%（95%CI, 17.94～54.33）、36 週時が 31.03%（95%CI, 15.28～50.83）、52 週時が 51.72%（95%CI, 32.53～70.55）であった（図 1）。

表 1 9、12 ヶ月時の両時点で CHR を達成した症例の割合：ITT（A19-201 試験）

		N = 29
		n (%) [95% CI]
主要評価項目：CHR 率（中央検査測定）	奏効例	8 (27.59% [12.73～47.24])
	非奏効例	21 (72.41% [52.76～87.27])
主要評価項目：CHR 率（各医療機関での測定）	奏効例	14 (48.28% [29.45～67.47])
	非奏効例	15 (51.72% [32.53～70.55])

Source：Module 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.1.1.1

図 1 CHR 率（中央検査測定）：ITT（A19-201 試験）



Source : Module 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 [図 14.2.1](#)

A19-201 試験の対象 PV 患者及び結果に基づき、本剤の効能・効果を「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）」と設定した。

効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

5. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

根拠：

本剤の効能・効果は、A19-201 試験の結果に基づき設定したことから、本剤の適応患者の選択に際し、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解する必要があると考え、注意喚起することとした。

1.8.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.1 用法・用量、用法・用量に関連する注意

用法・用量（案）

通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として）1回 100 µg（他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 µg）を開始用量とし、2週に1回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は 50 µg ずつ行い、1回 500 µg を超えないこと。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量は、オーストリアで実施された PV 患者を対象とした第 I/II 相非盲検用量設定試験（PEGIVERA 試験）で評価された。その後、PEGIVERA 試験の結果を基に、第 III 相試験（PROUD-PV 試験）の用法・用量が決定された。

日本人については、白人との薬物動態を比較した第 I 相試験（A17-102 試験）をオーストラリアで実施した。A17-102 試験では、本剤 3 用量（100、200 及び 300 µg）を単回漸増投与し、β2M 及びネオプテリンの血清中濃度を測定した。PD パラメータ（ t_{max} 、 E_{max} 及び $AUEC_{last}$ ）には日本人被験者と白人被験者で顕著な差は認められなかった。

そこで、日本人 PV 患者を対象とした A19-201 試験では、PROUD-PV 試験と同様の用法・用量を選択し、日本人における本剤の有効性及び安全性が確認された。

よって、本剤では、A19-201 試験と同様の用法・用量を設定した。

1.8.2.3 用法・用量に関連する注意の設定根拠

7.1. 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビンを確認し、用量を調整すること。

7.2. 本剤の投与中に副作用があらわれた場合は、以下の基準を参考に、本剤を休薬又は減量すること。

- 好中球数が $750/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合、用量を 50 µg 減量することを考慮する。
- 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合、グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から 50 µg 減量する。
- 上記以外のグレード2の副作用が認められた場合、用量を 50 µg 減量することを考慮する。
- 上記以外のグレード3以上の副作用が認められた場合、グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から 50 µg 減量する。

注）グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE） v 4.03 に準じる。

根拠：本剤により期待される効果を得るためには、定期的な血液学的検査により、血液学的奏功の状態を確認する必要があると考え設定した。用量を調整する基準の追記については、治験での手順を記載した。

1.8.3 使用上の注意の設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 1.2. 本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。[8.2、8.7、9.1.1、9.1.7、11.1.1、11.1.6 参照]	1.1. 本剤の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守され、且つ患者又はその家族に有効性及び安全性を理解いただき、同意を得てから投与する必要があることから設定した。 1.2. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1. 本剤、他のインターフェロン製剤又はワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2. 小柴胡湯を投与中の患者 [10.1 参照] 2.3. 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が悪化することがある。] 2.4. 非代償性肝疾患の患者 [肝炎が悪化することがある。]	2.1. 一般的な注意事項として設定した。また、他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 2.2. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 2.3. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 2.4. 本剤の米国添付文書に準じて設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1. 過量投与を防ぐため、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与すること。	8.1. 本剤のプレフィルドシリンジは細く、薬剂量を表記した目盛数字も小さいため、皮下投与時に注射部位に針を刺したままの用量調整には注意を要する。そこで、正確な投与量（50～500 µg）を投与するために、あらかじめ必要薬液量を調製しておくことが重要である

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

使用上の注意（案）	設定根拠
	と考え、投与前に過量薬液を廃棄する手順を明記した。
8.2. 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するように注意を与えること。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]	8.2. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
8.3. 意識障害、失神、昏睡、錯乱等を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。[11.1.2 参照]	8.3. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
8.4. 骨髄機能抑制、肝機能障害、急性腎障害、甲状腺機能障害等があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査、甲状腺機能検査等）を行うこと。[9.1.3、9.1.4、11.1.3、11.1.8、11.1.9、11.1.13 参照]	8.4. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
8.5. 糖尿病が増悪又は発症することがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行うこと。[9.1.5、11.1.4 参照]	8.5. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
8.6. 心臓障害があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.1.6、11.1.5 参照]	8.6. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
8.7. 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意すること。間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、特に定期的に聴診、胸部 X 線等の検査を行うなど、十分に注意すること。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。[1.2、9.1.7、11.1.6 参照]	8.7. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
8.8. 網膜症等の眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、視力低下、視野中の暗転が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。[11.1.7 参照]	8.8. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
8.9. 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病があら	8.9. 他のインターフェロン製

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

使用上の注意（案）	設定根拠
われることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.17 参照] 8.10. 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。[11.1.18 参照] 8.11. 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分に配慮すること。	剤の記載に準じて設定した。 8.10. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 8.11. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1. 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1. 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者 中枢・精神神経障害が増悪することがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照] 9.1.2. 痙攣発作のある患者 症状が増悪することがある。[11.1.2 参照] 9.1.3. 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者 甲状腺機能障害が悪化することがある。[8.4、11.1.3 参照] 9.1.4. 骨髄機能抑制のある患者 重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい。[8.4、11.1.13、11.1.14 参照] 9.1.5. 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者 糖尿病が増悪又は発症するおそれがある。[8.5、11.1.4 参照] 9.1.6. 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 心疾患が増悪することがある。[8.6、11.1.5 参照] 9.1.7. 間質性肺炎のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[1.2、8.7、11.1.6 参照]	9.1.1. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 9.1.2. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 9.1.3. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 9.1.4. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 9.1.5. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 9.1.6. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。 9.1.7. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

使用上の注意（案）	設定根拠
参照]	
9.1.8. 自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）又はその素因のある患者 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。疾患が増悪又は顕性化することがある。[11.1.16 参照]	9.1.8. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
9.1.9. 高血圧症の患者 脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。[11.1.14 参照]	9.1.9. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
9.1.10. アレルギー素因のある患者	9.1.10. 他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。
9.2. 腎機能障害患者 9.2.1. 重度の腎機能障害のある患者 腎障害が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]	9.2. 一般的な注意事項として設定した。
9.3. 肝機能障害患者 9.3.1. 重度の肝機能障害のある患者（ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く） 肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.8 参照]	9.3. 一般的な注意事項として設定した。
9.4. 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5 参照]	9.4. 一般的な注意事項として設定した。
9.5. 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤のカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する実験において、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量から流産及び胚死亡が認められている。[9.4 参照]	9.5. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性は検討していないこと、本剤のサルを対象にした生殖発生毒性試験（SBL462-004 試験）の成績を基に設定した。
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。他のインターフェロン製剤においてラットで乳汁中への移行が認められている。	9.6. 一般的な注意事項及び他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した。

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

使用上の注意（案）			設定根拠																								
9.7. 小児等 小児等を対象とする臨床試験は実施していない。 9.8. 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。			9.7. 一般的な注意事項として設定した。 9.8. 一般的な注意事項として設定した。																								
10. 相互作用 ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）はCYP1A2 及び CYP2D6 の阻害作用を有する。 10.1. 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>小柴胡湯（ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯、テイコク小柴胡湯エキス等） [2.2参照]</td><td>他のインターフェロン製剤で、間質性肺炎が報告されている。</td><td>作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。</td></tr></table> 10.2. 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP1A2の基質 テオフィリン チザニジン イミプラミン等</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。</td><td>ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え) はCYP1A2の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP2D6の基質 メトプロロール アミトリプチリン メトクロパミド等</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。</td><td>ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え) はCYP2D6の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>アンチピリン、 ワルファリン</td><td>他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されている。</td><td>肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。</td></tr><tr><td>ジドブジン</td><td>他のインターフェロン製剤との併用で骨髓機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。</td><td>作用機序は不明であるが、ともに骨髓機能抑制作用を有するためと考えられている。</td></tr><tr><td>免疫抑制療法</td><td>他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髓移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まる</td><td>移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	小柴胡湯（ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯、テイコク小柴胡湯エキス等） [2.2参照]	他のインターフェロン製剤で、間質性肺炎が報告されている。	作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP1A2の基質 テオフィリン チザニジン イミプラミン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え) はCYP1A2の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP2D6の基質 メトプロロール アミトリプチリン メトクロパミド等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え) はCYP2D6の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	アンチピリン、 ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されている。	肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。	ジドブジン	他のインターフェロン製剤との併用で骨髓機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。	作用機序は不明であるが、ともに骨髓機能抑制作用を有するためと考えられている。	免疫抑制療法	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髓移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まる	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。	10. 本剤は主に代謝酵素チトクロームCYP1A2及びCYP2D6の阻害作用を示すことから、有効性を減弱させる可能性、又は副作用が増強される可能性のある薬剤について記載した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
小柴胡湯（ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯、テイコク小柴胡湯エキス等） [2.2参照]	他のインターフェロン製剤で、間質性肺炎が報告されている。	作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
CYP1A2の基質 テオフィリン チザニジン イミプラミン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え) はCYP1A2の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。																									
CYP2D6の基質 メトプロロール アミトリプチリン メトクロパミド等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え) はCYP2D6の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。																									
アンチピリン、 ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されている。	肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。																									
ジドブジン	他のインターフェロン製剤との併用で骨髓機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。	作用機序は不明であるが、ともに骨髓機能抑制作用を有するためと考えられている。																									
免疫抑制療法	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髓移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まる	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。																									

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

使用上の注意（案）			設定根拠
	ことがある。		

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

使用上の注意（案）	設定根拠
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1. 重大な副作用 11.1.1. 抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動（頻度不明） 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。[1.2、8.2、9.1.1 参照] 11.1.2. 意識障害、失神、見当識障害、痙攣、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状（特に高齢者）（頻度不明） 11.1.3. 甲状腺機能異常 甲状腺機能亢進（0.1%未満）又は低下（2.6%）が増悪又は発症することがある。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。[8.4、9.1.3 参照] 11.1.4. 糖尿病（頻度不明） 糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがある。[8.5、9.1.5 参照] 11.1.5. 心臓障害（頻度不明） 心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈（心房細動、心室性頻脈等）等があらわれることがある。[8.6、9.1.6 参照] 11.1.6. 間質性肺炎（頻度不明） 発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.7、9.1.7 参照] 11.1.7. 眼障害 網膜症（頻度不明）等があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意すること。[8.8 参	11. A19-201 試験及び PROUD-PV 試験の結果、本剤の米国添付文書及び欧州添付文書（SmPC）に基づき設定した。また、他のインターフェロン製剤の記載に準じて設定した

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

使用上の注意（案）	設定根拠
照] 11.1.8. 肝機能障害（23.7%） 黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11.1.9. 急性腎障害（頻度不明） 急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがある。 [8.4、9.2.1 参照] 11.1.10. 皮膚障害（頻度不明） 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。 11.1.11. 感染症（頻度不明） 易感染性となり、敗血症、肺炎等があらわれることがある。 11.1.12. 消化管障害（頻度不明） 消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、虚血性大腸炎等があらわれることがある。 11.1.13. 骨髄抑制 白血球数減少（3.2%）、血小板数減少（1.9%）、汎血球減少（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少症（7.0%）、血小板減少症（12.1%）、貧血（6.4%）等があらわれることがある。 [8.4、9.1.4 参照] 11.1.14. 出血 脳出血（頻度不明）等があらわれることがある。[9.1.4、9.1.9 参照] 11.1.15. 血栓塞栓症（頻度不明） 脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。 11.1.16. 自己免疫疾患（頻度不明） 自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォーク	

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

使用上の注意（案）		設定根拠	
ト・小柳・原田病等] があらわれることがある。[9.1.8 参照]			
11.1.17. 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明） 血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする HUS、TTP があらわれることがある。[8.9 参照]			
11.1.18. 過敏症 ショック（頻度不明）等があらわれることがあるので、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧低下等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。[8.10 参照]			
11.2. その他の副作用 ^{注 1)}			
	5%以上	1～5%未満	1%未満
全身症状	インフルエンザ様疾患（9.6%）、疲労（11.5%）	倦怠感	悪寒、疼痛
精神・神経系		気分動揺、頭痛、浮動性めまい、傾眠	感情的苦悩、気分変化、神経根障害
肝臓			血中アルカリフォスファターゼ上昇
循環器			動悸、心室壁運動低下
消化器	下痢（5.8%）	腹痛、悪心、便秘	上腹部痛、口内乾燥
皮膚	脱毛症（14.1%）、そう痒症（6.4%）	発疹、湿疹、紅斑、乾皮症	多汗症、光線過敏性反応、全身性そう痒症
神経・筋	筋肉痛（8.3%）、関節痛（6.4%）	四肢痛、筋骨格痛	骨痛、筋骨格系胸痛
呼吸器			咽喉刺激感、労作性呼吸困難
眼			ドライアイ、霧視
投与部位			注射部位疼痛、注射部位そう痒感
その他	尿中β2ミクログロブリン増加	血中甲状腺刺激ホルモン増加、抗	血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿

1.8 添付文書（案）

Ropeginterferon alfa-2b

使用上の注意（案）				設定根拠
	(20.7%)	甲状腺抗体陽性	酸増加、無痛性甲状腺炎	
注 1) 注 1) 国内第Ⅱ相試験（A19-201 試験）及び海外第Ⅲ相試験（PROUD-PV 試験）の結果に基づき頻度を算出した。				
14. 適用上の注意 14.1. 薬剤調製時の注意 14.1.1. 本剤は他の製剤との混注を行わないこと。 14.2. 薬剤投与時の注意 14.2.1. 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。				14. 一般的な注意事項として設定した。
15. その他の注意 15.1. 臨床使用に基づく情報 国内臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。				15. A19-201 試験の結果に基づき設定した。

1.8.4 添付文書（案）

2021年xx月作成（第1版）

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：36箇月(500 µgシリンジ)、24箇月 (250 µgシリンジ)

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍剤 / ロペグインターフェロン α -2b製剤

劇薬、処方箋医薬品^(注)

ベスレミ[®]皮下注250µgシリンジ
ベスレミ[®]皮下注500µgシリンジ

ロペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)注
BESREMI[®] Subcutaneous Injection Syringes

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2. 本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。[8.2、8.7、9.1.1、9.1.7、11.1.1、11.1.6参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1. 本剤の成分、他のインターフェロン製剤又はワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2. 小柴胡湯を投与中の患者 [10.1参照]
- 2.3. 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が悪化することがある。]
- 2.4. 非代償性肝疾患の患者 [症状が悪化することがある。]

3. 組成・性状

3.1. 組成

販売名		ベスレミ皮下注	
		250 µg シリンジ	500 µg シリンジ
有効成分	ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	1シリンジ中 250 µg [*] /0.5 mL	1シリンジ中 500 µg [*] /1 mL
添加剤	ベンジルアルコール	5.0 mg	10.0 mg
	ポリソルベート80	0.025 mg	0.05 mg
	無水酢酸ナトリウム	0.79 mg	1.58 mg
	氷酢酸	0.025 mg	0.05 mg
	塩化ナトリウム	4.0 mg	8.0 mg

※：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として
本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2. 製剤の性状

販売名	ベスレミ皮下注 250 µgシリンジ	ベスレミ皮下注 500 µgシリンジ
性状	無色～淡黄色の液	
pH	6.0 ± 0.5	
浸透圧比	約1.4（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として）1回100 µg（他の細胞減少療法薬を投与中の場合は50 µg）を開始用量とし、2週に1回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は50 µgずつ行い、1回500 µgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1. 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。
- 7.2. 本剤の投与中に副作用があらわれた場合は、以下の基準を参考に、本剤を休薬又は減量すること。

本剤の用量調節基準

副作用	程度 ^(注)	用量調節及び処置
好中球減少	好中球数 750/mm ³ 未満	用量を 50 µg 減量することを考慮する。
	好中球数 500/mm ³ 未満	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から 50 µg 減量する。
上記以外の副作用	グレード 2	用量を 50 µg 減量することを考慮する。
	グレード 3 以上	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から 50 µg 減量する。

注) グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1. 過量投与を防ぐため、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与すること。
- 8.2. 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するように注意を与えること。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.3. 意識障害、失神、昏睡、錯乱等を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。[11.1.2参照]
- 8.4. 骨髄機能抑制、肝機能障害、急性腎障害、甲状腺機能障害等があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査、甲状腺機能検査等）を行うこと。[9.1.3、9.1.4、11.1.3、11.1.8、11.1.9、11.1.13参照]
- 8.5. 糖尿病が増悪又は発症することがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行うこと。[9.1.5、11.1.4参照]
- 8.6. 心臓障害があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.1.6、11.1.5参照]
- 8.7. 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意すること。間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、特に定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。[1.2、9.1.7、11.1.6参照]
- 8.8. 網膜症等の眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、視力低下、視野中の暗転が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。[11.1.7参照]
- 8.9. 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.17参照]
- 8.10. 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるブリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。[11.1.18参照]

8. 11. 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分に配慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1. 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1. 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者
中枢・精神神経障害が増悪することがある。〔1.2、8.2、11.1.1参照〕
9. 1. 2. 痙攣発作のある患者
症状が増悪することがある。〔11.1.2参照〕
9. 1. 3. 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者
甲状腺機能障害が悪化することがある。〔8.4、11.1.3参照〕
9. 1. 4. 骨髄機能抑制のある患者
重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい。〔8.4、11.1.13、11.1.14参照〕
9. 1. 5. 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者
糖尿病が増悪又は発症するおそれがある。〔8.5、11.1.4参照〕
9. 1. 6. 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者
心疾患が増悪することがある。〔8.6、11.1.5参照〕
9. 1. 7. 間質性肺炎のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〔1.2、8.7、11.1.6参照〕
9. 1. 8. 自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）又はその素因のある患者
定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。疾患が増悪又は顕性化することがある。〔11.1.16参照〕
9. 1. 9. 高血圧症の患者
脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。〔11.1.14参照〕
9. 1. 10. アレルギー素因のある患者

9. 2. 腎機能障害患者

9. 2. 1. 重度の腎機能障害のある患者
腎障害が悪化するおそれがある。〔11.1.9参照〕

9. 3. 肝機能障害患者

9. 3. 1. 重度の肝機能障害のある患者（ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く）
肝障害が悪化するおそれがある。〔11.1.8参照〕

9. 4. 生殖能を有する者

- 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるように指導すること。〔9.5参照〕

9. 5. 妊婦

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤のカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する実験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から流産及び胚死亡が認められている¹⁾。〔9.4参照〕

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。他のインターフェロン製剤においてラットで乳汁中への移行が認められている。

9. 7. 小児等

- 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8. 高齢者

- 患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

- ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）はCYP1A2及び2D6の阻害作用を有する。

10. 1. 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯（ソムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯、テイコク小柴胡湯エキス等）〔2.2参照〕	他のインターフェロン製剤で、間質性肺炎があらわれることが報告されている。	作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。

10. 2. 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2の基質 テオフィリン チザニジン イミプラミン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）はCYP1A2の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2D6の基質 メトプロロール アミトリプチリン メトクロプラミド等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）はCYP2D6の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
アンチピリン ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されている。	肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。
ジドブジン	他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。	作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。
免疫抑制療法	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髄移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まることがある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。

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. 抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動（いずれも頻度不明）
抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。〔1.2、8.2、9.1.1参照〕
11. 1. 2. 意識障害、失神、見当識障害、痙攣、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状（特に高齢者）（いずれも頻度不明）
11. 1. 3. 甲状腺機能障害
甲状腺機能亢進（0.1%未満）又は低下（2.6%）が増悪又は発症することがある。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。〔8.4、9.1.3参照〕
11. 1. 4. 糖尿病（頻度不明）
糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがある。〔8.5、9.1.5参照〕
11. 1. 5. 心臓障害（頻度不明）
心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈（心房細動、心室性頻脈等）等があらわれることがある。〔8.6、9.1.6参照〕
11. 1. 6. 間質性肺炎（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔1.2、8.7、9.1.7参照〕

11. 1. 7. 眼障害

網膜症（頻度不明）等があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意すること。〔8.8参照〕

11. 1. 8. 肝機能障害（23.7%）

黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔8.4、9.3.1参照〕

11. 1. 9. 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがある。〔8.4、9.2.1参照〕

11. 1. 10. 皮膚障害（頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 11. 感染症（頻度不明）

易感染性となり、敗血症、肺炎等があらわれることがある。

11. 1. 12. 消化管障害（頻度不明）

消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、虚血性大腸炎等があらわれることがある。

11. 1. 13. 骨髄抑制

白血球数減少（3.2%）、血小板数減少（1.9%）、汎血球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少症（7.0%）、血小板減少症（12.1%）、貧血（6.4%）等があらわれることがある。〔8.4、9.1.4参照〕

11. 1. 14. 出血

脳出血（頻度不明）等があらわれることがある。〔9.1.4、9.1.9参照〕

11. 1. 15. 血栓塞栓症（頻度不明）

脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

11. 1. 16. 自己免疫疾患（頻度不明）

自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病等〕があらわれることがある。〔9.1.8参照〕

11. 1. 17. 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）

血小板減少、貧血、腎不全を主徴とするHUS、TTPがあらわれることがある。〔8.9参照〕

11. 1. 18. 過敏症

ショック（頻度不明）等があらわれることがあるので、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧低下等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。〔8.10参照〕

11. 2. その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
全身症状	インフルエンザ様疾患（9.6%）、疲労（11.5%）、発熱（6.4%）	倦怠感	悪寒、疼痛
精神・神経系		気分動揺、頭痛、浮動性めまい、傾眠	感情の苦悩、気分変化、神経根障害
肝臓	γ-GTP上昇（9.6%）		血中アルカリフォスファターゼ上昇
循環器			動悸、心室壁運動低下
消化器	下痢（5.8%）	腹痛、悪心、便秘	上腹部痛、口内乾燥
皮膚	脱毛症（14.1%）、そう痒症（6.4%）	発疹、湿疹、紅斑、乾皮症	多汗症、光線過敏性反応、全身性そう痒症
神経・筋	筋肉痛（8.3%）、関節痛（6.4%）	四肢痛、筋骨格痛	骨痛、筋骨格系胸痛

	5%以上	1～5%未満	1%未満
呼吸器			咳嗽、咽喉刺激感、労作性呼吸困難
眼			ドライアイ、霧視
投与部位			注射部位疼痛、注射部位そう痒感
その他	尿中β2ミクログロブリン増加（20.7%）	血中甲状腺刺激ホルモン増加、抗甲状腺抗体陽性	血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿酸増加、無痛性甲状腺炎

注）国内第Ⅱ相試験（A19-201試験）²⁾及び海外第Ⅲ相試験（PROUD-PV試験）⁴⁾の結果に基づき頻度を算出した。

14. 適用上の注意

14. 1. 薬剤調製時の注意

14. 1. 1. 本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

14. 2. 薬剤投与時の注意

14. 2. 1. 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。

15. その他の注意

15. 1. 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16. 1. 血中濃度

16. 1. 1. 単回投与

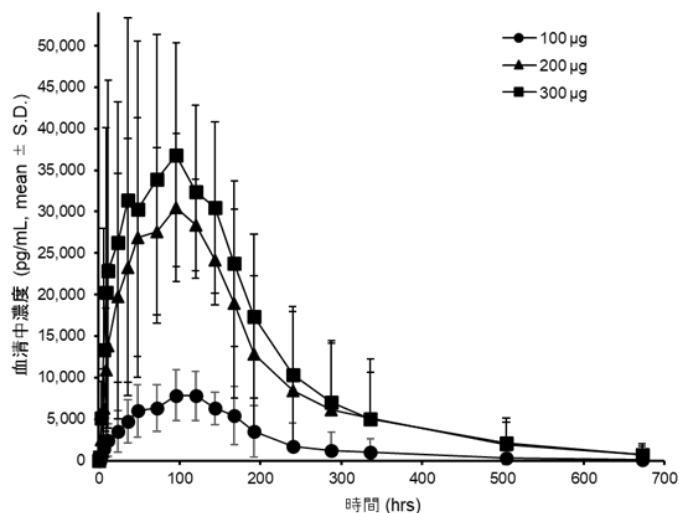
日本人健康成人男子18名に本剤100、200及び300 µgを単回皮下投与した際の血清中濃度及び薬物動態パラメータ、並びに血清中濃度の推移を以下に示す³⁾。

薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{max} ^{注)} (h)	t _{1/2} (h)
100 µg (N=6)	8.421 ± 2.980	1927 ± 1046	110.73 (95-170.73)	68.95 ± 44.91
200 µg (N=6)	35.21 ± 11.19	6517 ± 2251	108.07 (36-168.28)	67.11 ± 51.46
300 µg (N=6)	41.40 ± 15.47	7843 ± 1345	108.08 (36-239.77)	66.52 ± 48.75

平均±標準偏差

注）中央値（最小値-最大値）



17. 臨床成績

17.1. 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1. 国内第II相試験²⁾

標準的な治療が困難な真性多血症患者^{注1)}を対象とした、非盲検非対照試験において、本剤100 µg (ヒドロキシカルバミド (HU)) による治療下の場合は50 µg) を開始用量として2週に1回皮下投与し、その後は血液学的完全奏効 (CHR)^{注2)}を達成するよう50～500 µgの範囲で2週に1回皮下投与することとされ^{注3)}、最大12カ月投与することとされた。

主要評価項目とされた本剤投与9及び12カ月の両時点において中央判定によるCHRを達成した患者の割合 [95%信頼区間] (%) は27.6 [12.7, 47.2] (8/29例) であった。

副作用発現頻度は、100% (29/29例) であった。主な副作用は、脱毛症 55.2% (16/29例)、疲労 27.6% (8/29例)、インフルエンザ様疾患 27.6% (8/29例)、ALT増加 20.7% (6/29例) 等であった。[5参照]

注1：次の①～③のいずれかに該当する患者が標準的な治療が困難なPV患者とされた。①長期の治療が想定される若年患者。②リスク分類が低リスクであるものの疾患に関連する症状及び徴候により細胞減少療法が推奨される患者。③HUの治療歴があり、欧州白血病ネット (ELN) 基準に基づくHUに不耐容の患者。なお、症候性脾腫を有する患者及びELN基準に基づきHUに治療抵抗性の患者は除外された。

注2：過去3カ月間で瀉血を要さず、ヘマトクリット (Ht) 値が45%未満、白血球数が $10 \times 10^9/L$ 以下かつ血小板数が $400 \times 10^9/L$ 以下と定義。

注3：本剤投与開始時点でHUが投与されている場合には、本剤の増量と並行して、HUを適切に漸減することとされた。

18. 薬効薬理

18.1. 作用機序

ロペグインターフェロン アルファ-2bは、I型インターフェロン (IFN) 受容体に結合し、ヤヌスキナーゼ (JAK) 1 及びチロシンキナーゼ (TYK) 2の活性化を介して、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を増加し、IFN誘導遺伝子の発現を増加させ、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こすこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている。しかし、真性多血症 (PV) 患者での効果の発現機序については不明である。

18.2. 腫瘍細胞増殖抑制作用

ロペグインターフェロン アルファ-2bは、*in vitro*において、変異型JAK2 (V617F) を有するヒトPV患者由来造血前駆細胞により産生される赤血球数を減少させた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

[Ropeginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination)] (JAN)

分子式： $C_{865}H_{1356}N_{230}O_{256}S_9$ (タンパク質部分)

分子量：約61,000

タンパク質部分：19,362

分枝ポリエチレングリコール：約43,000

本質：ロペグインターフェロン アルファ-2bは、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 類縁体であり、N末端にProが付加され、2本のメトキシポリエチレングリコール鎖 (分子量：約43,000) がリンカーを介して結合している (PEG結合部位：Pro1残基)。ロペグインターフェロン アルファ-2bは、166個のアミノ酸残基からなるPEG化タンパク質 (分子量：約61,000) である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

〈バスレミ皮下注250 µgシリンジ〉

シリンジ1本、30G注射針1本

〈バスレミ皮下注500 µgシリンジ〉

シリンジ1本、30G注射針1本

23. 主要文献

- 社内資料：生殖発生毒性
(202x年xx月xx日承認、CTD 2.6.6.6)
- 社内資料：国内第II相試験 (A19-201試験)
(202x年xx月xx日承認、CTD 2.7.3~2.7.4)
- 社内資料：海外第I相試験 (A17-102試験)
(202x年xx月xx日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：海外第III相試験 (PROUD-PV試験)
(202x年xx月xx日承認、CTD 2.7.3~2.7.4)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファーマエッセンシアジャパン株式会社 医薬品情報センター
〒107-0051 東京都港区元赤坂1-3-13

赤坂センタービル12F

電話：0120-460-010

<https://www.pharmaessentiajapan.com/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

〒107-0051 東京都港区元赤坂1-3-13

赤坂センタービル12F

PharmaEssentia

® 登録商標

Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μ g シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μ g シリンジ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書	3
1.9.1 国内の一般的名称 (JAN)	3
1.9.2 国際一般的名称 (INN)	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

本剤の一般的名称（JAN）は、令和 3 年 8 月 17 日付薬生薬審発 0817 第 1 号「医薬品の一般的名称について」にて通知された。

JAN：

（日本名）ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）

（英 名）Ropeginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination)

1.9.2 国際一般的名称（INN）

本剤の国際一般名（INN）は、WHO Drug Information 2014 年 28 巻 1 号，rINNList:71，106 頁に収載された。

INN：ropeginterferonum alfa-2b

薬生薬審発 0817 第 1 号
令和 3 年 8 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

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

（参照）

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

(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

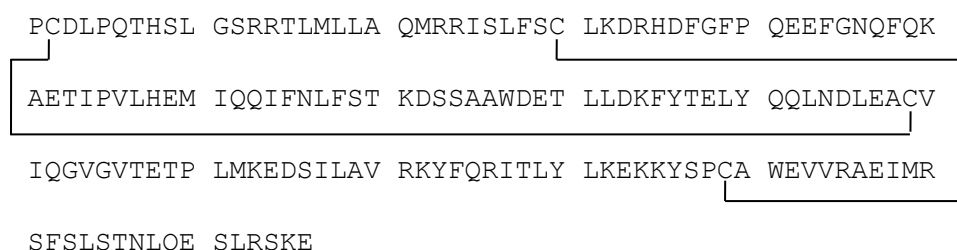
(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 302-5-B2

JAN (日本名) : ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

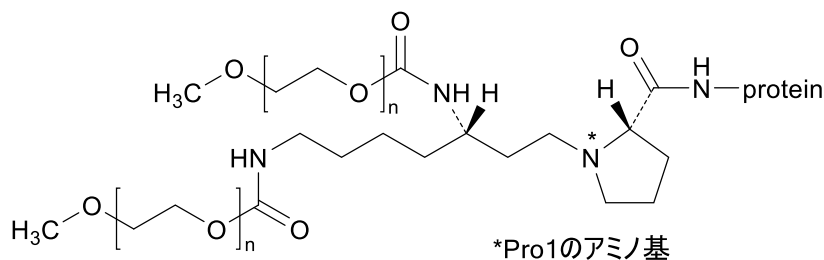
JAN (英 名) : Ropeginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



P1 : PEG 化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



$C_{865}H_{1356}N_{230}O_{256}S_9$ (タンパク質部分)

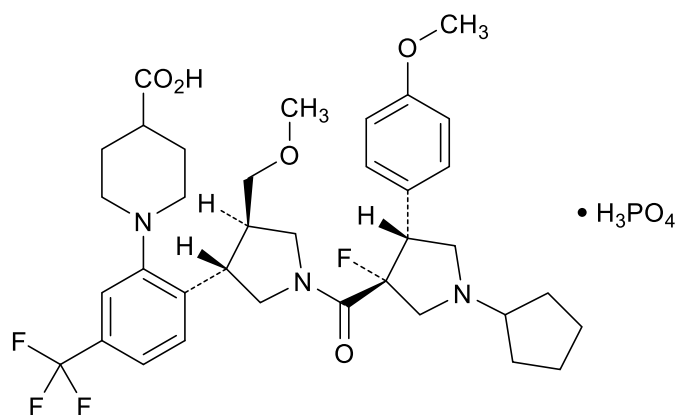
ロペグインターフェロン アルファ-2b は、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 類縁体であり、N 末端に Pro が付加され、2 本のメトキシポリエチレングリコール鎖 (分子量: 約 43,000) がリンカーを介して結合している (PEG 結合部位: Pro1 残基)。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、166 個のアミノ酸残基からなる PEG 化タンパク質 (分子量: 約 61,000) である。

Ropeginterferon Alfa-2b is Interferon Alfa-2b (Genetical Recombination) analog in which Pro is attached to N-terminus, to which two methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 43,000) are bound via a linker (pegylation site: Pro1 residue). Ropeginterferon Alfa-2b is a pegylated protein (molecular weight: ca. 61,000) consisting of 166 amino acid residues.

登録番号 302-5-B3

JAN（日本名）：デルシメラゴン リン酸

JAN（英 名）：Dersimelagon Phosphoric Acid



C₃₆H₄₅F₄N₃O₅ • H₃PO₄

1-{2-[(3*S*,4*R*)-1-[(3*R*,4*R*)-1-シクロペンチル-3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-カルボニル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸 一リン酸

1-{2-[(3*S*,4*R*)-1-[(3*R*,4*R*)-1-Cyclopentyl-3-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-3-carbonyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl}piperidine-4-carboxylic acid monophosphoric acid

登録番号 302-5-B4

JAN（日本名）：ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Rozanolixizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCKSSQSLV GASGKTYLYW LFQKPGKAPK
RLIYLVSTLD SGIPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPEDFAT YYCLQGTHFP
HTFGQGKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKKHVIYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

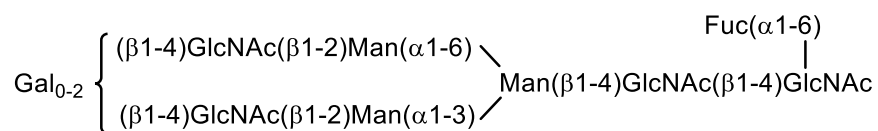
H鎖

EVPLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFS NYGMVWVRQA PGKGLEWVAY
IDSDGDNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQMNSLRAED TAVYYCTTGI
VRPFLYWQGQ TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVTPS SSLGKTKYTC
NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV
SVLTVLHQDW LNKKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS
FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK

H鎖N294：糖鎖結合；H鎖K444：部分的プロセッシング

L鎖C219－H鎖C131, H鎖C223－H鎖C223, H鎖C226－H鎖C226：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₆₂H₉₉₈₄N₁₇₀₄O₂₀₁₆S₄₄（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₁₇₄H₃₃₅₀N₅₇₂O₆₇₀S₁₆

L鎖 C₁₀₅₇H₁₆₄₆N₂₈₀O₃₃₈S₆

ロザノリキシズマブは、遺伝子組換えヒト化及びキメラ抗ヒト新生児型Fc受容体（FcRn）モノクローナル抗体であり、H鎖はラット抗FcRn抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなり、L鎖はラット抗FcRn抗体の可変部及びヒトIgGの定常部からなる。H鎖の225番目のアミノ酸残基はProに置換されている。ロザノリキシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロザノリキシズマブは、444 個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

Rozanolixizumab is a recombinant humanized and chimeric anti-human neonatal Fc receptor (FcRn) monoclonal antibody in which the H-chains are composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-FcRn monoclonal antibody, human framework regions and a human IgG4 constant regions and the L-chains are composed of variable regions derived from rat anti-FcRn antibody and human IgG constant regions. The amino acid residue at position 225 in the H-chain is substituted by Pro. Rozanolixizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Rozanolixizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号 302-5-B5

JAN（日本名）：フェラジリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Feladilimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCSASSSVS YMHWYQQKPG QAPRLLIYDT
SKLASGIPAR FSGSGSGTDY TLTISSELEPE DFAVYYCFQG SGYPYTFGQG
TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYF REAKVQWKVD
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSLTTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR GEC

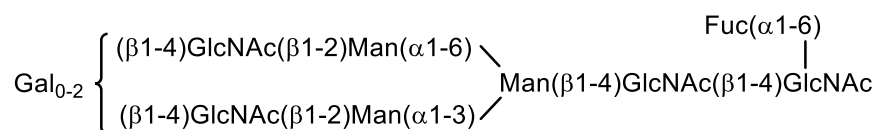
H鎖

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DYAMHWVRQA PGQGLEWMGL
ISIYSDHTNY NQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCGRNN
YGNYGWYFDV WGQGTITVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK
TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFEGGPS VFLEPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVDVDSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLV
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセシング

L鎖 C213－H鎖 C135，H鎖 C227－H鎖 C227，H鎖 C230－H鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₅₀H₉₈₈₈N₁₆₉₆O₂₀₃₆S₄₆ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₉₉H₃₃₆₈N₅₈₀O₆₈₅S₁₇

L鎖 C₁₀₂₆H₁₅₈₀N₂₆₈O₃₃₃S₆

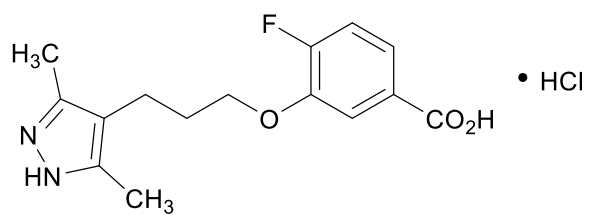
フェラジリマブは、遺伝子組換え抗ヒト誘導性 T 細胞共刺激因子 (ICOS) モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG4 に由来する。H 鎖の 229 及び 236 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Pro 及び Glu に置換されている。フェラジリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。フェラジリマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ4 鎖) 2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 148,000) である。

Feladilimab is a recombinant anti-human inducible T-cell costimulator (ICOS) monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residues at positions 229 and 236 are substituted by Pro and Glu, respectively. Feladilimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Feladilimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 213 amino acid residues each.

登録番号 302-5-B6

JAN（日本名）：アコラミジス塩酸塩

JAN（英 名）：Acoramidis Hydrochloride



$C_{15}H_{17}FN_2O_3 \cdot HCl$

3-[3-(3,5-ジメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-4-フルオロ安息香酸 一塩酸塩

3-[3-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)propoxy]-4-fluorobenzoic acid monohydrochloride

登録番号 302-5-B7

JAN（日本名）：レカネマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Lecanemab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DVVMTQSPLS	LPVTPGAPAS	ISCRSSQSIV	HSNGNTYLEW	YLQKPGQSPK
LLIYKVSNRF	SGVPDRFSGS	GSGTDFTLRI	SRVEAEDVGI	YYCFQGSHP
PTFGPGTKLE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSTYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC			

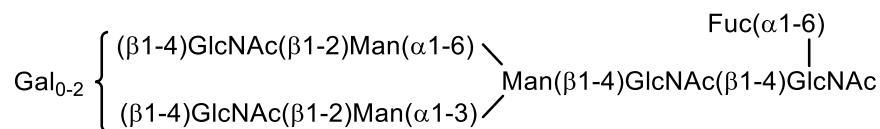
H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCSASGFTFS	SFGMHWRQA	PGKGLEWVAY
ISSGSSTIYY	GDTVKGRTTI	SRDNAKNSLF	LQMSSLRAED	TAVYYCAREG
GYYYGRSYIT	MDYWGQGTIV	TVSSASTKGP	SVFPLAPSSK	STSGGTAAIG
CLVKDYFPEP	VTVSWNSGAL	TSGVHTFPAV	LQSSGLYSLS	SVVTVPSSSL
GTQTYICNVN	HKPSNTKVDK	RVEPKSCDKT	HTCPPCPAPE	LLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE
EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP
REPQVYTLPP	SREEMTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT
TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSVMHEALH	NHYTEQKSLSL
SPGK				

H鎖 N304：糖鎖結合；H鎖 K454：部分的プロセシング

L鎖 C219－H鎖 C227，H鎖 C233－H鎖 C233，H鎖 C236－H鎖 C236：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₅₄₄H₁₀₀₈₈N₁₇₄₄O₂₀₃₂S₄₆（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₂₁₆H₃₄₀₇N₅₈₇O₆₈₁S₁₇

L鎖 C₁₀₅₆H₁₆₄₁N₂₈₅O₃₃₅S₆

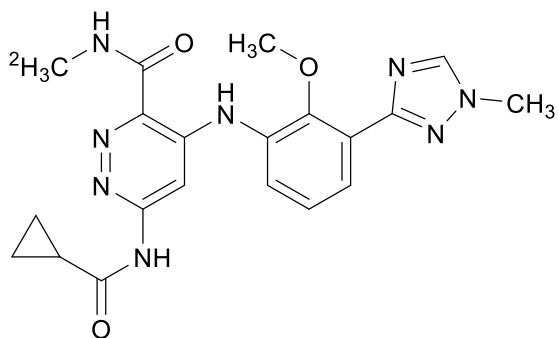
レカネマブは、遺伝子組換え抗ヒトアミロイドベータペプチドモノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒトIgG1に由来する。レカネマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。レカネマブは、454個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である。

Lecanemab is a recombinant anti-human amyloid beta peptide monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Lecanemab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lecanemab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 454 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号 302-5-B9

JAN（日本名）：デュークラバシチニブ

JAN（英 名）：Deucravacitinib



C₂₀H₁₉²H₃N₈O₃

6-(シクロプロパンカルボキシアミド)-4-[2-メトキシ-3-(1-メチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリノ]-*N*-(²H₃)メチルピリダジン-3-カルボキシアミド

6-(Cyclopropanecarboxamido)-4-[2-methoxy-3-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)anilino]-*N*-(²H₃)methylpyridazine-3-carboxamide

登録番号 302-6-B3

JAN（日本名）：サバトリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Sabatolimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

AIQLTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASESVE	YYGTSLMQWY	QKPGKAPKL
LIYAASNVES	GVPSRFSGSG	SGTDFTLTIS	SLQPEDFATY	FCQQSRKDPS
TFGGGTKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV
QWKVDNALQS	GNSQESVTEQ	DSKDSTYSL	STLTLSKADY	EKKVYACEV
THQGLSSPVT	KSFNRGEC			

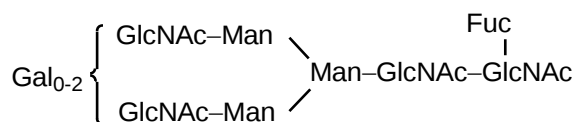
H 鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYTFT	SYNMHWVRQA	PGGLEWMGD
IYPGNGDTSY	NQKFVKGRVTI	TADKSTSTVY	MELSSLRSED	TAVYYCARVG
GAFPMDYWGQ	GTTVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PCSRSTSEST	AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTKTYT
CNVDHKPSNT	KVDKRVESKY	GPPCPPCPAP	EFLGGPSVFL	FPPKPKDTLM
ISRTPEVTCV	VVDVSQEDPE	VQFNWYVDGV	EVHNAKTKPR	EEQFNSTYRV
VSVLTVLHQD	WLNGKEYKCK	VSNKGLPSSI	EKTISKAKGQ	PREPQVYTL
PSQEEMTKNQ	VSLTCLVKGF	YPSDIAVEWE	SNGQPENNYK	TTPPVLDSDG
SFFLYSRLTV	DKSRWQEGNV	FSCSVMEAL	HNHYTQKSLS	LSLG

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合

L 鎖 C218－H 鎖 C132，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



C₆₃₉₈H₉₈₈₆N₁₆₉₈O₂₀₃₂S₄₈ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₆₂H₃₃₃₀N₅₇₀O₆₇₄S₁₈

L鎖 C₁₀₃₇H₁₆₁₇N₂₇₉O₃₄₂S₆

サバトリマブは、遺伝子組換え抗ヒト T 細胞免疫グロブリンムチンファミリーメンバー3 (TIM-3) モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG4 に由来する。H 鎖の 226 番目のアミノ酸残基は Pro に置換されており、C 末端の Lys は除去されている。サバトリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。サバトリマブは、444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ4 鎖) 2 本及び 218 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。

Sabatolimab is a recombinant anti-human T-cell immunoglobulin mucin family member 3 (TIM-3) monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residue at position 226 is substituted by Pro, and Lys at the C-terminus is deleted. Sabatolimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Sabatolimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 71

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 71

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

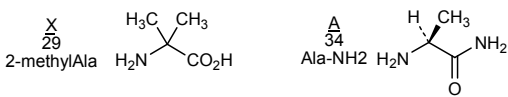
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 71

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

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: Recommended INN	Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula
DCI Recommandée	Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée
DCI Recomendada	Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada
abaloparatidum abaloparatide	synthetic human parathyroid hormone (37-70) analogue: C ^{2,29} -methyl[22-L-glutamic acid(F>E),23-L-leucine(F>L),25-L-glutamic acid(H>E),26-L-lysine(H>K),28-L-leucine(I>L),30-L-lysine(E>K),31-L-leucine(I>L)]human parathyroid hormone-related protein-(1-34)-proteinamide
abaloparatide	analogue de l'hormone parathyroïdienne humaine (37-70) synthétique: C ^{2,29} -méthyl[22-L-acide glutamique(F>E),23-L-leucine(F>L),25-L-acide glutamique(H>E),26-L-lysine(H>K),28-L-leucine(I>L),30-L-lysine(E>K),31-L-leucine(I>L)]protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne humaine-(1-34)-protéinamide
abaloparatida	análogo sintético de la hormona paratiroidea humana (37-70): C ^{2,29} -metil[22-L-ácido glutámico(F>E),23-L-leucina(F>L),25-L-ácido glutámico(H>E),26-L-lisina(H>K),28-L-leucina(I>L),30-L-lisina(E>K),31-L-leucina(I>L)]proteína relacionada con la hormona paratiroidea humana-(1-34)-proteínamida C ₁₇₄ H ₃₀₀ N ₅₆ O ₄₉ Sequence / Séquence / Secuencia AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLXK LHTA 34 Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados 
abecomotidum abecomotide	human insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 (IMP-3, hKOC)-(508-513)-peptide (part of the KH4 domain): L-lysyl-L-threonyl-L-valyl-L-asparaginyl-L-α-glutamyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-asparaginyl-L-leucine
abécomotide	protéine 3, se liant à l'ARN messenger, du facteur 2 de croissance humain analogue de l'insuline (IMP-3, hKOC)-(508-513)-peptide (partie du domaine KH4): L-lysyl-L-thréonil-L-valil-L-asparaginyl-L-α-glutamyl-L-leucyl-L-glutaminil-L-asparaginil-L-leucine
abecomotida	proteína 3, que se une al ARN mensajero del factor 2 de crecimiento humano análogo de la insulina (IMP-3, hKOC)-(508-513)-péptido (parte del dominio KH4): L-lisil-L-treonil-L-valil-L-asparaginil-L-α-glutamil-L-leucil-L-glutaminil-L-asparaginil-L-leucina C ₄₅ H ₇₉ N ₁₃ O ₁₆ Sequence / Séquence / Secuencia KTVNELQNL 9

abrituzumabum #

abrituzumab

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

abrituzumab

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

abrituzumab

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

QVQLQQSGGE LAKPGASVKV SCASGYTFS SFWMHWRQA PGQGLEWIGY 50
INFRSGYTEY NEIFRDKATM TTDSTSTAY MELSSLRSDE TAVYYCASFL 100
GRGAMDYWGQ GTTIVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKTEVPKS SDKHTCTPCP PAPPVAGPSV FLFPKPQKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQAQSTF 300
RVVSVLTIVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTIKSTK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMPLDS 400
DGSFPLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK 447

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASQDIS NYLAWYQQKPK GKAPKLLIYY 50
TSKIHSGVPS RFSGSGSGTD YTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTFPYTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEK 214

```

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

```

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 261-321 367-425
                   22"-96" 145"-201" 261"-321" 367"-425"
Intra-L (C23-C104) 23'-88" 134'-194"
                   23'''-88''' 134'''-194'''
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-214' 132"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

```

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

None (owing to amino acid change: H CH2 N84.4>Q (297)), aucun (du au changement d'acide aminé), ninguno (a causa del cambio de ácido amino)

acalisibum

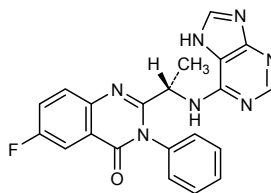
acalisib

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

acalisib

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

acalisib

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

aftobetin

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

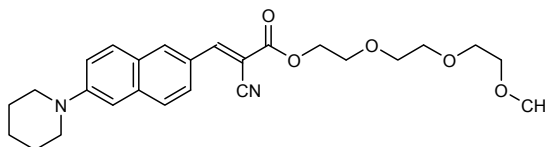
aftobétine

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

aftobetina

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

1208971-05-4

**alicdamotidum**

alicdamotide

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

alicdamotide

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

alicdamotida

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

C₅₄H₈₀N₁₄O₁₃Sequence / Séquence / Secuencia
VYGIRLEHF 9

anetumabum ravtansinum #
anetumab ravtansine

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

anétumab ravtansine

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

anetumab ravtansina

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVELVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT SYWIGWVRQA PGKGLEWMI 50
 IDPGDSRTRY SPSFQGVVTI SADKSIATY LQWSSLKASD TAMYVCARGQ 100
 LYGGTYMDGW GQGTILTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAAALGCLVK 150
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
 YICNVNHHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTCF PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
 KDTLMISRTF EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYCKKVSNA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400
 LDSDGSEFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIALTPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDIG GYNVSVWYQQ HPGKAPKLM 50
 YGVNRRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDADYYC SSYDIESATP 100
 VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT 150
 VAWKGDSPV KAGVETTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200
 THEGSTVEKT VAPTECS 217

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

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

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

Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-216' 223"-216"

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

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

H CH2 N84.4:

300, 300"

For the *ravtansine* part, please refer to the document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

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

Para la fracción *ravtansina*, se pueden dirigir al documento "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

anifrolumabum # anifrolumab

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

anifrolumab

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

anifrolumab

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYIFT NYWIAWVRQM PGKGLESMGI 50
 IYFGDSDIRY SPSFQGQVTI SADKSITITAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD 100
 IEGFDYWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSS SLGTQTYYIC 200
 NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKHTCPCPCP APEFEGGGSV FLFFPKPKDT 250
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPPVLD 400
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPFGK 447

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

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

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

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

Inter-H-L (h 5-CL 126) 220-215' 220"-215"

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

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

H CH2 N84.4:
 297, 297"

artefenomelum

artefenomel

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

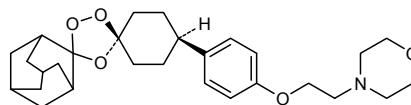
artéfénomel

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

artefenomel

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

C₂₈H₃₉NO₅



asapiprantum

asapiprant

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

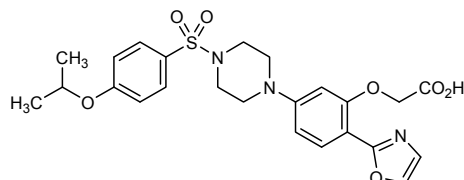
asapiprant

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

asapiprant

ácido 2-[2-(oxazol-2-il)-5-(4-{4-[(propan-2-il)oxi]bencenosulfonyl}pipérazin-1-il)fenoxi]acético

C₂₄H₂₇N₃O₇S



axelopranum

axelopran

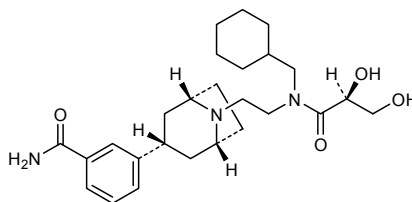
3-[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-(2-{cyclohexylmethyl}[(2*S*)-2,3-dihydroxypropanoyl]amino)ethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]benzamide

axélopran

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

axeloprán

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

C₂₆H₃₉N₃O₄**basimglurantum**

basimglurant

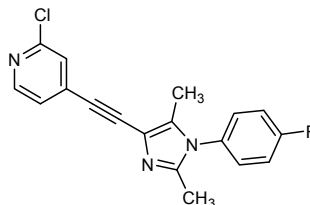
2-chloro-4-{2-[1-(4-fluorophenyl)-2,5-dimethyl-1*H*-imidazol-4-yl]ethynyl}pyridine

basimglurant

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

basimglurant

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

C₁₈H₁₃ClFN₃**binimetinibum**

binimetinib

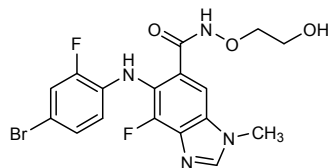
5-[(4-bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

binimétinib

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

binimetinib

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

**ceralifimodum**

ceralifimod

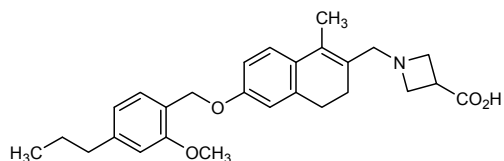
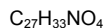
1-({6-[(2-methoxy-4-propylphenyl)methoxy]-1-methyl-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid

céralifimod

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

ceralifimod

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

**ceritinibum**

ceritinib

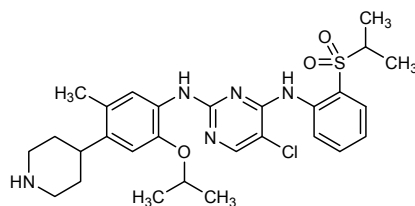
5-chloro-*N*²-[5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl]-*N*⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

céritinib

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

ceritinib

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

**codrituzumabum #**

codrituzumab

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

codrituzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* GPC3 (glypican 3)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-445) [VH humanisé (*Homo sapiens* (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (CH1 (116-213, charnière (214-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (116-445)], (218-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV2-28*01 (86.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimère (224-224'':227-227'')-bisdisulfure

codrituzumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[GPC3 (glipicano 3) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-445) [VH humanizado (*Homo sapiens* (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (CH1 (116-213, bisagra (214-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (116-445)], (218-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV2-28*01 (86.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dímero (224-224'':227-227'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYEMHWVRQA PGQGLEWMGA 50
LDPKRTGDTAY SQKFKGRVTL TADKSTSTAY MELSSLTSED TAVYYCTRFY 100
SYTYWGQGTLL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSQGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVFSSS LGTQTYICNV 200
NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FFPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV 300
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF 350
PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPFVLDSDG 400
SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSL SLP GK 445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DVVMTQSPPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLV HSNRNTYLHW YLQKPGQSPQ 50
LLIYKVSNNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQNTHTVP 100
PTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWVKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 259-319 365-423
22"-96" 142"-198" 259"-319" 365"-423"

Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199"
23'''-93''' 139'''-199'''

Inter-H-L (h 5-CL 126) 218-219' 218"-219"

Inter-H-H (h 11, h 14) 224-224" 227-227"

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

H CH2 N84.4:
295, 295"

coltuximabum ravtansinum #
coltuximab ravtansine

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

coltuximab ravtansine

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

coltuximab ravtansina

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQPGAE VVKPGASVKL SCKTSGYTFT SNWMHWVKQA PGQGLEWIGE 50
IDPSDSYTNV NQNFQGGAKL TVDKSTSTAY MEVSSLSRDD TAVYVCARGS 100
NPYYAMDIWV GQGTSTVTSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHRPS NTKVDKKEVP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400
LDSGGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAI MSASPGERV MTCSASSGVN YMHWYQKPG TSPRRWIYDT 50
SKLASGVPAR FSGSGSGTDY SLTISSMEPE DAATYYCHQR GSYTFGGGTK 100
LEIKRTVAAP SVFIFFPSDE QLKSGTASV CLLNNFYPRE AKVQWQVDNA 150
LQSGNSQESV TEQDSKDSY SLSSLTLSK ADYEKHKVYA CEVTHQGLSS 200
PVTKSFNRGE C 211
```

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

```
Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
                  22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L (C23-C104) 23'-87" 131'-191"
                  23"-87'" 131'"-191'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-211' 223"-211'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"
```

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

H CH2 N84.4:

300, 300"

For the *ravtansine* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

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

Para la fracción *ravtansina*, se pueden dirigir al documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

damoctocogum alfa pegolum #
damoctocog alfa pegol

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

damoctocog alfa pégol

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

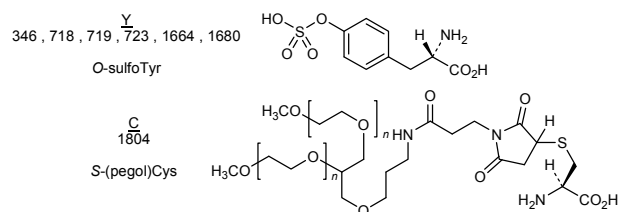
damoctocog alfa pegol

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

Single chain protein / Protéine monocaténaire / Proteína monocatenaria (1438 AA)
 ATRRYYLGA V ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVEKSEFP NTSVVYKKTLL 50
 FVEPTDHLFN IAKPRPPWVG LLGPTIQAEV YDVTVTILKN MASHPVSLHA 100
 VGVSYWKASE GAEDDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGS LAKEKTQ TLHKFILLFA 200
 VFDEGKSWHS ETKNLSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPLGLICHR 250
 KSVYVHVGIM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
 MDLGQFLFC HISSHQHDMG EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDL 350
 TDSEMDVVRV DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL 400
 APDDRSYKSO YLNNGPQRIG RYKVKVRFFA YTDFTFKTRE AIQHSGLIG 450
 PLLYGEVGD TLLIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRP LPKGVKHLKD 500
 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLIGP 550
 LLIICYKESVD QRNGQIMSDG RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLNPAG 600
 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS 650
 VFFSGYTFKH KMVEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
 GMTALLKVSS CDKNTGDIYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SF 742
 TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY DEDENQSPRS FQKKTTHYFI 1700
 AAVRLWDYG MSSSPHVLRN RAQSGSVQPF KKVVFQEFDT GSFTQPLVRG 1750
 ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI SYEEDQRQGA 1800
 EPRCNEVFKN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG 1850
 LIGELLVCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETKSWY FTENMERNCR 1900
 APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLF GLVMAQDQRI RWYLLSMGNS 1950
 ENIHSIHFGS HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFEVTEMLP SKAGIWRVEC 2000
 LIGELHLHAG STFLVLVSNK CQTPLGMASG HIRDFQITAS GQYQWAPKL 2050
 ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGIKTQGAR QKFSSLYISQ 2100
 FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNI FNPPIIARYIR 2150
 LHPTHYSIRS TLRMELMGCD LNSCSMP LGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF 2200
 ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKELW QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS 2250
 LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF TFPVNSLDPP 2300
 LLTRYLRHHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY 2332

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

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



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

dasabuvirum

dasabuvir

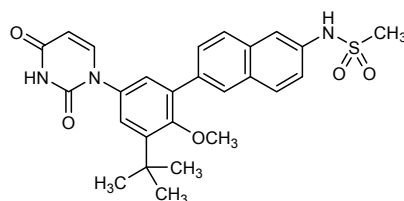
N-(6-{3-*tert*-butyl-5-[2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-2-methoxyphenyl}naphthalen-2-yl)methanesulfonamide

dasabuvir

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

dasabuvir

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

C₂₆H₂₇N₃O₅S**decoglurantum**

decoglurant

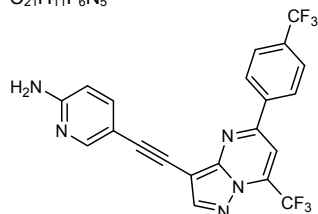
5-[2-{7-(trifluoromethyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl]ethynyl]pyridin-2-amine

décoglurant

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

decoglurant

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

C₂₁H₁₁F₆N₅**dianexinum #**

dianexin

recombinant DNA derived annexin A5 dimer covalently linked by a 14 residues peptide linker, produced in *Escherichia coli* (nonglycosylated):

L-methionyl-human annexin A5 fusion protein with glycyl-L-seryl-L-leucyl-L-α-glutamyl-L-valyl-L-leucyl-L-phenylalanyl-L-glutaminyglycyl-L-prolyl-L-serylglycyl-L-lysyl-L-leucyl-human annexin A5

dianexine

dimère de l'annexine A5 liées de façon covalente par une chaîne peptidique de 14 acides aminés, produit par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant (non glycosylé) :

L-méthionyl-annexine A5 humaine protéine de fusion avec la glycyl-L-séryl-L-leucyl-L-α-glutamyl-L-valyl-L-leucyl-L-phénylalaninyl-L-glutaminyglycyl-L-prolyl-L-sérylglycyl-L-lysyl-L-leucyl-annexine A5 humaine

dianexina

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

Sequence / Séquence / Secuencia

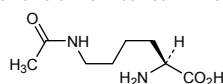
```

MAQVLRGTVT DFPGFDERAD AETLRKAMKG LGTDEESILT LLTSRSNAQR 50
QEISAFAKTL FGRDLLDDLK SELTGKFEKL IVALMKPSRL YDAYELKHAL 100
KGAGTNEKVL TEIIASRTP EELRAIKQVYE EEYSSSLEDD VVGDTSGYYQ 150
RMLVLLQAN RDPDAGIDEA QVEQDAQALF QAGELKWGTD EEKFITIFGT 200
RSVSHLRKVF DKYMTISGFQ IEETIDRETS GNLEQLLLAV VKSIRSIPAY 250
LAETLYYAMK GAGTDDHTLI RVMVSRSEID LFNIRKEFRK NFATSLYSMI 300
KGDTSQGYKK ALLLLCGEDD GSLEVLFGQP SGKLAQVLRG TVTDFPGFDE 350
RADAETLRKA MKGLGTDEES ILTLLTSRSN AQRQEISAAF KTLFGRDLLD 400
DLKSELTKGF EKLIVALKMP SRLYDAYELK HALKGAGTNE KVLTEIASR 450
TPEELRAIKQ VYEEYGSSE EDDVVGDTSG YYQRLVLL QANRDPDAGI 500
DEAQVEQDAQ ALFQAGELKW GTDEEKFITI FGTRSVSHLR KVFDKYMTIS 550
GFQIETIDR ETSGNLEQLL LAVVKSIRSI PAYLAETLYY AMKGAGTDDH 600
TLIRVMVSR S EIDLFNIRKE FRKNFATSLY SMIKGDTSQD YKALLLLCG 650
EDD

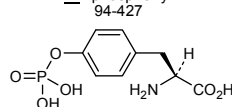
```

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

K = N⁶-acetylLys
70-76-79-97-101-403-409-412-430-434



Y = phosphoTyr
94-427



dinutuximabum #
dinutuximab

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

dinutuximab

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

dinutuximab

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

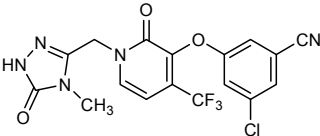
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada			
EVQLLQSGPE	LEKPGASVMI	SCKASGSSFT	GYNMNWVRQN
IDPYYGGTSY	NQKFKGRATL	TVDKSSSTAY	MHLKSLTSED
EYWGGQTSVT	VSSASTKGPS	VFPLAPSSKS	TSGGTAALGC
TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG
KPSNTKVDKR	VEPKSCDKTH	TCPPCPAPEL	LGGPSVFLFP
RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE
VLTVLHQDWL	NGKEYCKKVS	NKALPAPIEK	TISKAKGQPR
REEMTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVEWESN	GQPENNYKTT
FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	HYTQKSLSL
PGK			
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera			
EIVMTQSPAT	LSVSPGERAT	LSCRSSQSLV	HRNGNTYLHW
LLIHKVSNRF	SGVPDRFSGS	GSGETDTLKI	SRVEAEDLGV
PLTFGAGTKL	ELKRTVAAPS	VFIFPPSDEQ	LKSGTASVVC
KVQWKVDNAL	QSGNSQESVT	EQDSKDSITY	LSSTLTLSKA
EVTHQGLSSP	VTKSFNRGEC		
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro			
Intra-H (C23-C104)	22-96	140-196	257-317
	22"-96"	140"-196"	257"-317"
Intra-L (C23-C104)	23'-93'	140'-200'	
	23'''-93'''	140'''-200'''	
Inter-H-L (h 5-CL 126)	216-220'	216"-220"	
Inter-H-H (h 11-h 14)	222-222"	225-225"	
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación			
H CH2 N84.4:			
293, 293"			

doravirinum
doravirine

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

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

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



eldelumabum #
eldelumab

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

eldélumab
immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CXCL10 (chémokine C-X-C motif ligand 10, protéine gamma-IP10 de 10 kDa induite par l'interféron gamma, IP-10, INP10, petite cytokine inductible B10, SCYB10)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-454) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.17] (1-124) -IGHG1*01 (CH1 (125-222), charnière (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-216')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-216') [*Homo sapiens* V- KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ3*01) [7.3.10] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216')]; dimère (233-233":236-236")-bisdisulfure

eldelumab
immunoglobulina G1-kappa, anti-[CXCL10 de *Homo sapiens* (quimioquina C-X-C motivo ligando 10, proteína gamma-IP10 de 10 kDa inducida por el interferón gamma, IP-10, INP10, pequeña citoquina inducible B10, SCYB10)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-454) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.17] (1-124) -IGHG1*01 (CH1 (125-222), bisagra (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-216')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-216') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ3*01) [7.3.10] (1'-109') -IGKC*01 (110'-216')]; dímero (233-233":236-236")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QMQLVESGGG VVQPGKSLRL SCTASGFTFS NNGMHVVRQA PGKGLEWVAV 50
 IWFDGMNKFY VDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LEMNSLRAED TAIYYCAREG 100
 DSGGIYYFYG MDVWGQGTIV TVSSASTKGP SVEFLAPSSK STSGGTAALG 150
 CLVKDYFPEP VTSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSL SVTVTPSSSL 200
 GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTPPCPAPE LLGGPSVFLF 250
 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHDEPVE KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE 300
 EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP 350
 REPQVYTLFP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT 400
 TTPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL 450
 SPGK 454

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50
 GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYQCQ QYGSSPIPTF 100
 GPSTKVDIKR TVAAPSVFIF PSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW 150
 KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSST LTLKADYEK HKVYACEVTH 200
 QGLSSPVTKS FNRGEC 216

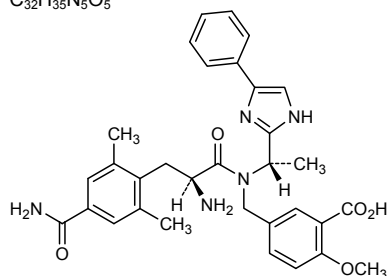
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H (C23-C104) 22"-96" 151"-207" 268"-328" 374"-432"
 22"-96" 151"-207" 268"-328" 374"-432"
 Intra-L (C23-C104) 23'-89" 136"-196"
 23"-89" 136"-196"
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 227"-216" 227"-216"
 Inter-H-H (h 11, h 14) 233-233" 236-236"

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

eluxadolinum
eluxadoline
5-(((2S)-2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)propanoyl)[(1S)-1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]amino)methyl)-2-methoxybenzoic acid

éluxadoline
acide 5-(((2S)-2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-diméthylphényl)propanoyl)[(1S)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]amino)méthyl)-2-méthoxybenzoïque

eluxadolina
ácido 5-(((2S)-2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propanoil)[(1S)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil]amino)metil)-2-metoxibenzoico

$C_{32}H_{35}N_5O_5$ 

encorafenibum
encorafenib

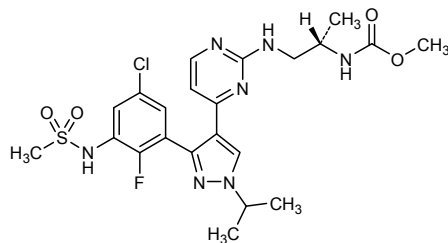
methyl *N*-{[(2*S*)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl]]-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl}carbamate

encorafénib

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

encorafenib

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

 $C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$ 

enfortumabum vedotinum #
enfortumab vedotin

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

enfortumab védotine

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

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

enfortumab vedotina

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

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

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYNNMWVRQA PGKGLEWVSF 50
ISSSSSTIYY ADSVKGRTI SRDANKSL LQNSLRDED TAVYYCARAY 100
YYGMDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVTPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKHTCPCPCP APELLGGPSV FLFPFKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNKEYK CKVSNKALPA PIEKTSKAK GPPEPQVYT 350
LPFSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTFPVLD 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPSS VSASVGRVIT ITCRASQGIS GWLAWYQQK GKAPKFLIYA 50
ASTLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQF EDFATYQCQ ANSFPTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214

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

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

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

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

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

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

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

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

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

H CH2 N84.4:
297, 297"

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

Names for radicals, groups and others".

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

substances: Names for radicals, groups and others".

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

substances: Names for radicals, groups and others".

fevipiprantum

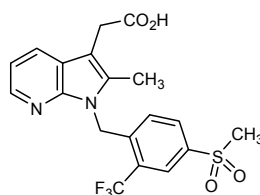
fevipiprant

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

févipiprant

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

fevipiprant

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

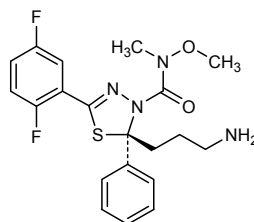
filanesib

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

filanésib

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

filanesib

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

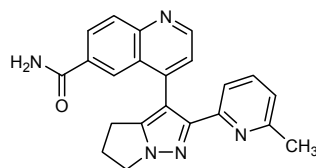
galunisertib

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

galunisertib

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

galunisertib

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

guselkumabum #

guselkumab

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

guselkumab

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

guselkumab

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVQSGAE	VKKPGESLKI	SCKGSQSYFS	NYWIGWVRQM	PGKGLEWNGI	50
IDPSNSYTRY	SPSFQGVVTI	SADKSISTAY	LQWSSLKASD	TAMYVCARWY	100
YKPFQVWGQG	TLVTVSSAST	KGPSVFPLAP	SSKSTSGGTA	ALGCLVKDYF	150
PEPFTVSWNS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	SLSSVTVVPS	SSLGTQTYIC	200
NVNHKPSNTK	VDKKVEPKSC	DKTHTCPPCP	APELLGGPSV	FLFPPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY	300
RVVSVLTIVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
LPSPSRDELTK	NQVSLTCLVK	GFYPSTDAVE	WESNGQPENN	YKTTTPPVLD	400
DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSPG	446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

QSVLTQPPSV	SGAPGQRVTI	SCTGSSSNIG	SGYDVHWYQQ	LPGTAPKLLI	50
YGNKRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAITGL	QSEDEADYYC	ASWTDGLSLV	100
VFGGQTKLTV	LGPQKAAPSV	TLFPPSSEEL	QANKATLVCL	ISDFYPGAVT	150
VAKADSSPV	KAGVETTPFS	KQSNNKYAAS	SYLSLTPEQW	KSHRSYSCQV	200
THEGSTVEKT	VAPTECS				217

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

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

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

Inter-H-L (h 5-CL 126)	220-216'	220"-216"
------------------------	----------	-----------

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

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

H CH2 N84.4:

297, 297"

idarucizumabum #

idarucizumab

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

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

ipafricept

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

Fused chain / chaîne fusionnée / cadena fusionada
 ASAKELACQE ITVPLCKGIG YNYTYMPNQF NHDQDEAGL EVHQFWPLVE 50
 IQCSPDLKFF LCSMYTPICL EDYKKPLPPC RSVCKERAKAG CAPLMRQYGF 100
 AWPDRMRCDR LPEQGNPDTL CMDYNRTDLT TEPKSSDKTH TCPPCPAPEL 150
 LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTEVTCVVV DVSHEDEPVK FNWYVDGVEV 200
 HNATKPREE QNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYCKVVS NKALPAPIEK 250
 TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYF SDIAVEWESN 300
 GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN 350
 HYTQKSLSLG PGK 363

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intrachain FZD8 8-69 16-62 53-91 80-121 84-108
 8'-69' 16'-62' 53'-91' 80'-121' 84'-108'
 C23-C104 177-237 283-341
 177'-237' 283'-341'
 Interchain h 11, h 14 142-142' 145-145'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 22, 125, 22', 125': bi-, tri- and tetra-antennary oligosaccharides containing up to 4 sialic acids
 213, 213' (CH2 N84.4): complex biantennary oligosaccharide

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

ledipasvirum

ledipasvir

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

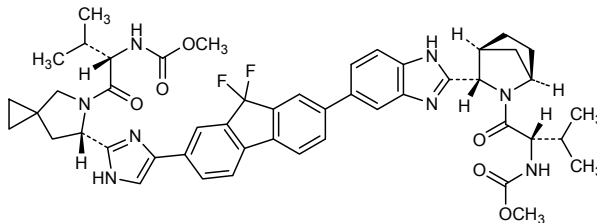
lédipasvir

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

ledipasvir

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

C₄₉H₅₄F₂N₈O₆



lexanopadolum

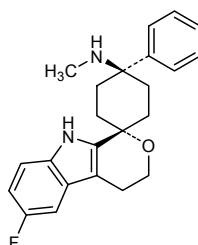
lexanopadol

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

lexanopadol

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

lexanopadol

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

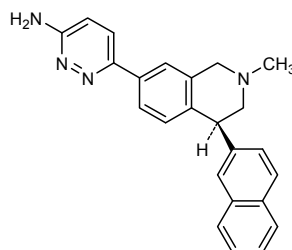
liafensine

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

liafensine

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

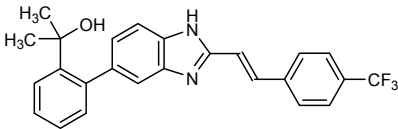
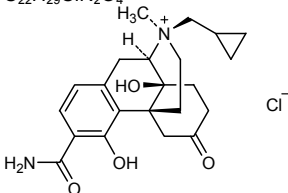
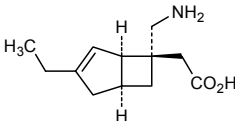
liafensina

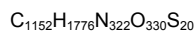
6-[(4*S*)-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il]piridazin-3-aminaC₂₄H₂₂N₄**margetuximabum #**

margetuximab

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

margétuximab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> ERBB2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique, HER-2, p185c-erbB2, NEU, EGFR2)], anticorps monoclonal chimérique; chaîne lourde gamma1 (1-450) [<i>Mus musculus</i> VH (IGHV14-3*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 K120>R (217) (121-218), charnière (219-233), CH2 L1.2>V (238), F7>L (246), R83>P (295), Y85.2>L (303) (234-343), CH3 P83>L (399) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Mus musculus</i> V-KAPPA (IGKV6-17*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure
margetuximab	immunoglobulina G1-kappa, anti-[ERBB2 de <i>Homo sapiens</i> (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, HER-2, p185c-erbB2, NEU, EGFR2)], anticuerpo monoclonal quimérico; cadena pesada gamma1 (1-450) [<i>Mus musculus</i> VH (IGHV14-3*02 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*01 (CH1 K120>R (217) (121-218), bisagra (219-233), CH2 L1.2>V (238), F7>L (246), R83>P (295), Y85.2>L (303) (234-343), CH3 P83>L (399) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Mus musculus</i> V-KAPPA (IGKV6-17*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (108'-214')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro
	Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLQSQSGPE LVKPGASLKL SCTASGFFNIK DTYYHWWKQR PEQGLEWIGR 50 IYPTNGYTRY DPKFQDKATI TADTSSNTAY LQVSRRLTSED TAVYYCSRWG 100 GDGFYAMDYWG GQGASVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSTVTP VPSSSLGTQT 200 YICNVNHPKS NTKVDKRVPE KSCDKHTCP PCPAPELVGG PSVFLPPKP 250 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSD HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPPEEQYN 300 STLRVSVLT VHLQDNLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTLC LVKGFPYSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPLV 400 LDSGDSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPEGK 450
	Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKASQDVN TAVAWYQKQP GHSPKLLIYS 50 ASFRYTGVPD RFTGSRSGTD FTFITSSVQA EDLAVYYCQQ HTTPTPTFGG 100 GTRKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEDQSKD STYSLSSITL LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEC 214
	Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428 22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428" Intra-L (C23-C104) 23'-88" 134'-194" 23'''-88''' 134'''-194''' Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-214' 223"-214" Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"
	N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84.4: 300, 300"
mavatrepum	
mavatrep	2-[2-(2-((1E)-2-(trifluoromethyl)phenyl)ethenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)phenyl]propan-2-ol
mavatrep	2-[2-(2-((1E)-2-(trifluorométhyl)phényl)éthényl)-1H-benzimidazol-5-yl)phényl]propan-2-ol
mavatrep	2-[2-(2-((1E)-2-(trifluorometil)fenil]etenil)-1H-benzoimidazol-5-il)fenil]propan-2-ol

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



Monomer / Monomère / Monómero

QAKHKQRKRL KSSCKRHPLY VDFSDVGWND WIVAPPGYHA FYCHGECFPF 50
 LADHLNSTNH AIVQTLVNSV NSKIPKACCV PTELSAISML YLDENEKVVL 100
 KNYQDMVVEG CGCR 114

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

nobiprostolanum

nobiprostolan

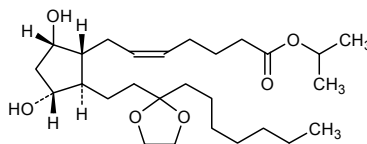
propan-2-yl (5*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-[2-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]hept-5-enoate

nobiprostolan

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

nobiprostolán

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

**ombitasvirum**

ombitasvir

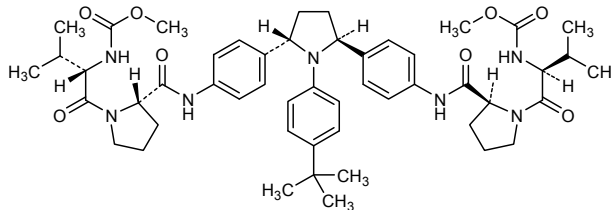
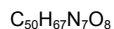
dimethyl *N,N'*-{[(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylphenyl)pyrrolidine-2,5-diyl]-bis-[[[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl]][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]]}biscarbamate

ombitasvir

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

ombitasvir

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



ontuxizumabum #

ontuxizumab

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

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

ontuxizumab

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

ontuxizumab

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLQESGPG LVRPSQTLST TCTASGYTFT DYVIHWVKQP PGRGLEWIGY 50
INPYDDDDTTY NQKFKGRVTM LVDTSSTNTAY LRLSSVTAED TAVYYCARRG 100
NSYDGYFDYS MDYWGSGTPV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVTVTPSSSL 200
GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF 250
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE 300
EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP 350
REPQVYTLFP SRDELTKNQV SLTCLVKGFE PSDIAVEWES NGQPENNYKT 400
TPPVLDSDGF FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL 450
SPGK 454

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQNVG TAVAWLQQTP GKAPKLLIYS 50
ASNRYTGVPF RFGSGSGSTD YFTTISLQF EDIATYYCQQ YTNYPMYTFG 100
QGTKVQIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNPF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSTL TLSKADYEK KKYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC 215

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

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

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

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

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

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

H CH2 N84.4:
304, 304"

oreptacogum alfa (activatum) #
oreptacog alfa (activated)

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

oreptacog alfa (activé)

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

oreptacog alfa (activado)

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

Light chain / Chaîne légère / Cadenena ligera

ANAFLEELRQ GSLERECKEE QCSFEEAREI FEDEEETKLF WISYSDGDQC 50
ASSPCQNGGS CKDQLQSYIC FCLPAFEGRN CETHKDDQLI CVNENGGEQ 100
YCSDHNGTKR SCRCHEGYSL LADGVSCSTPT VEYPCGKIPI LEKRNASKFP 150
GR 152

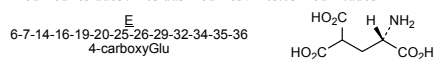
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

IVGGKVCP KGECPWQVLL LVNGAQLCGG TLINTIIVVVS AAHCFDKIKN 200
WRNLIIVLGE HDLSEHDGDE QSRRAQVVI PSTYVPGTTN HDIALLRLHQ 250
PVNLTDHVVP LCLPERTFSE RTLAFVRFSL VSCWGQLLDR GATALELMVL 300
NVPRMTQDC LQOSRKVGDS FNTIETMFCA GYSDGSKDSC KGDSGGPHAT 350
HYRGTWYLTG IVSWGQGCAT VGHFVGTVRV SQYIEWLQKL MRSEPRPGVL 400
LRAPFF 406

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

17-22 50-61 55-70 72-81 91-102 98-112
114-127 135-262 159-164 178-194 310-329 340-368

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



Glycosylation sites (S or N) / Sites de glycosylation (S ou N) / Posiciones de glicosilación (S o N)

Ser-52 Ser-60 Asn-106 Asn-145 Asn-253 Asn-322

paclitaxelum trevatidum
paclitaxel trevatide

short modified fragment of human amyloid beta A4 protein covalently linked to three molecules of paclitaxel through succinyl linkers: $N^{2,1}, N^{6,10}, N^{6,15}$ -tris{4-[(1S,2R)-1-benzamido-3-[(2S,5R,7S,10R,13S)-10,12-bis(acetyloxy)-2-benzoyl-1,7-dihydroxy-9-oxo-5,20-epoxytax-11-en-13-yl]oxy]-3-oxo-1-phenylpropan-2-yl]oxy}-4-oxobutanoyl} ([318-L-threonine(P>I¹),324-L-serine(C>S⁷),325-L-arginine(G>R⁸),327-L-lysine(N>K¹⁰),332-L-lysine(N>K¹⁵)] human amyloid beta A4 protein precursor-(318-336)-peptide)

paclitaxel trévatide

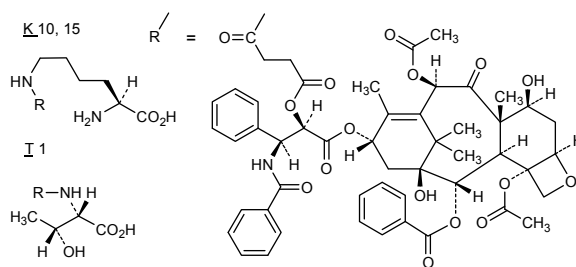
fragment court et modifié de la protéine bêta A4 amyloïde humaine lié de façon covalente à trois molécules de paclitaxel par autant de succinyles : $N^{2,1}, N^{6,10}, N^{6,15}$ -tris{4-[(1S,2R)-1-benzamido-3-[(2S,5R,7S,10R,13S)-10,12-bis(acétyloxy)-2-benzoyl-1,7-dihydroxy-9-oxo-5,20-époxytax-11-en-13-yl]oxy]-3-oxo-1-phénylpropan-2-yl]oxy}-4-oxobutanoyl} ([318-L-thréonine(P>I¹),324-L-sérine(C>S⁷),325-L-arginine(G>R⁸),327-L-lysine(N>K¹⁰),332-L-lysine(N>K¹⁵)] précurseur de la protéine amyloïde bêta A4 humaine-(318-336)-peptide)

paclitaxel trevatida

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

Peptide / Peptide / Péptide
 $\underline{TFFYGGSRGK} \quad \underline{RNNFKTEEY} \quad 19$

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



palbociclibum
 palbociclib

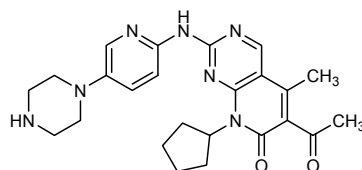
6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

palbociclib

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

palbociclib

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

 $C_{24}H_{29}N_7O_2$


panulisibum
 panulisib

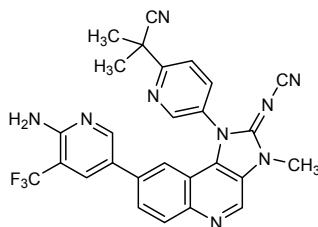
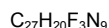
2-(5-((2*EZ*)-8-[6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(cyanoimino)-3-methyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-yl)pyridin-2-yl)-2-methylpropanenitrile

panulisib

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

panulisib

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



patisiranum
patisiran

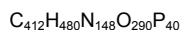
small interfering RNA (siRNA);
RNA duplex of guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→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

patisiran

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

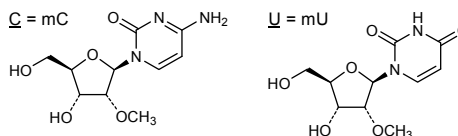
patisirán

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



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

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



pegbovigrastimum #
pegbovigrastim

recombinant DNA derived bovine granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) analogue, produced in *Escherichia coli* (nonglycosylated), covalently bonded to methoxy polyethylene glycol:

L-methionyl-[133-{4-(1-{{[ω-methoxypoly(oxyethylene)]carbonyl}amino}ethoxy)imino}ethyl)-L-phenylalanine(T>E)]]bovine granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

pegbovigrastim

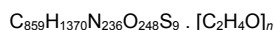
analogue du facteur de stimulation de colonies de granulocytes bovin, produit par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant (non glycosylé), auquel est liée de façon covalente une chaîne méthoxypolyéthylèneglycol :

L-méthionyl-[133-{4-(1-{{[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]carbonyl}amino}éthoxy)imino}éthyl)-L-phénylalanine(T>E)]]facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) bovin

pegbovigrastim

análogo del factor bovino estimulante de colonias de granulocitos, producido por *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante (no glicosilado), al cual se une covalentemente una cadena metoxipolietilenglicol :

L-metionil-[133-{4-(1-{{[ω-metoxipoli(oxiétileno)]carbonil}amino}etoxi)imino}etil)-L-fenilalanina(T>E)]]factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) bovino

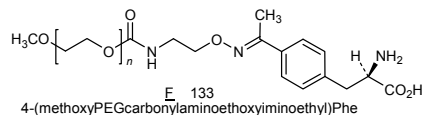


Sequence / Séquence / Secuencia

TPLGPARSLP	QSFLLKCLEQ	VRKIQADGAE	LQERLCAAHK	LCHPEELMLL	50
RHSLGIPQAP	LSSCSSQSLQ	LTSCINQLHG	GLFLYQGLLQ	ALAGISPELA	100
PTLDTLQLDV	TDFATNIWLQ	MEDLGAAPAV	QFFQGAMPTF	TSAFQRRAGG	150
VLVASQLHRF	LELAYRGLRY	LAEP			174

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

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado



pegteograstimum #
pegteograstim

recombinant DNA derived human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) analogue, produced in *Escherichia coli* (nonglycosylated), covalently bonded to methoxy polyethylene glycol:
 endo-139a-S-((3*RS*)-1-[3-((3-[ω-methoxypoly(oxyethylene)]propyl)amino)-3-oxopropyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-L-cysteine (->C¹³⁷)-des-(37-39)-[1-L-methionine(A>M),18-L-serine(C>S)]human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF, pluripoietin)

pegtéograstim

analogue du facteur humain de stimulation de colonies de granulocytes, produit par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant (non glycosylé), auquel est lié de façon covalente une chaîne méthoxypolyéthylèneglycol :
 endo-139a-S-((3*RS*)-1-[3-((3-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]propyl)amino)-3-oxopropyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-L-cystéine(->C¹³⁷)-dès-(37-39)-[1-L-méthionine(A>M),18-L-sérine(C>S)]facteur humain de stimulation de colonies de granulocytes (G-CSF, pluripoétine)

pegteograstim

análogo del factor humano estimulante de colonias de granulocitos, producido por *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante (no glicosilado), al que se une covalentemente una cadena metoxipolietilenglicol:
 endo-139a-S-((3*RS*)-1-[3-((3-[ω-metoxipoli(oxietileno)]propil)amino)-3-oxopropil]-2,5-dioxopirrolidin-3-il)-L-cisteina(->C¹³⁷)-des-(37-39)-[1-L-metionina(A>M),18-L-serina(C>S)]factor humano estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, pluripoyetina)

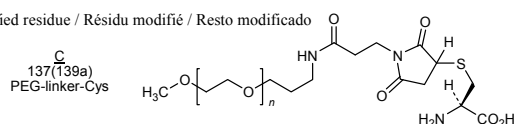
C₈₅₉H₁₃₆₀N₂₂₆O₂₄₉S₉ · [C₂H₄O]_n

Sequence / Séquence / Secuencia

MTPLGPASSL PQSFLKLSLE QVRKIQGDGA ALQEKLCATY KLCHPEELVL 50
 LGHSLGIPWA PLSSCPSQAL QLAGCLSQLH SGLFLYQGLL QALEGISPEL 100
 GPTLDTLQLD VADFATTIWQ QMEELGMAPA LQPTQGQAMP AFASAFQRRRA 150
 GGVLVASHLQ SFLEVSRYRL RHLAQP 176

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

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado

**pevonedistatum**
pevonedistat

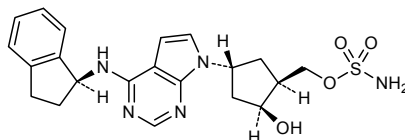
[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[[[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

pévonedistat

sulfamate de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[[[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)méthyle

pevonedistat

sulfamato de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[[[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo

$C_{21}H_{25}N_5O_4S$ 

ralimetinibum
ralimetinib

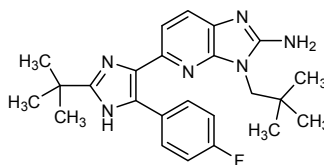
5-[2-*tert*-butyl-5-(4-fluorophenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-
3-(2,2-dimethylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine

ralimétinib

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

ralimetinib

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

 $C_{24}H_{29}FN_6$ 

remeglurantum
remeglurant

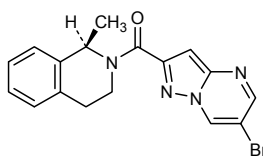
(6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl)[(1*R*)-1-methyl-
3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]methanone

remégglurant

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

remeglurant

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

 $C_{17}H_{15}BrN_4O$ 

ricolinostatum
ricolinostat

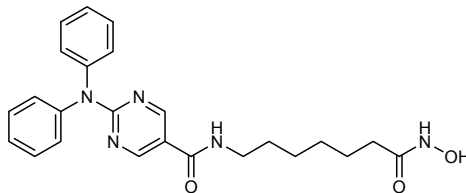
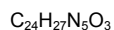
2-(diphenylamino)-*N*-[7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl]pyrimidine-
5-carboxamide

ricolinostat

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

ricolinostat

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

**rimegepantum**

rimegepant

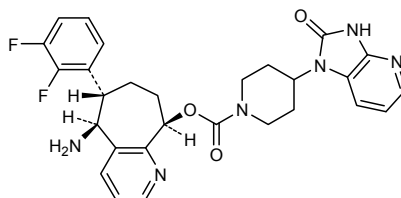
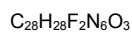
(5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

rimégépant

4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de (5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorophényl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yle

rimegepant

4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-9-ilo

**ripasudilum**

ripasudil

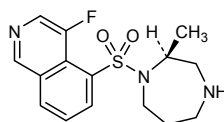
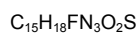
4-fluoro-5-[[[(2*S*)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl]isoquinoline

ripasudil

4-fluoro-5-[[[(2*S*)-2-méthyl-1,4-diazépan-1-yl]sulfonyl]isoquinoléine

ripasudil

4-fluoro-5-[[[(2*S*)-2-metil-1,4-diazepan-1-il]sulfonyl]isoquinolina

**riviciclibum**

riviciclib

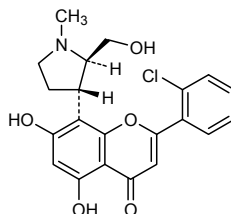
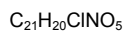
2-(2-chlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one

riviciclib

2-(2-chlorophényl)-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxyméthyl)-1-méthylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one

riviciclib

2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-3-il]-4*H*-1-benzopiran-4-ona



rivipanselum
rivipansel

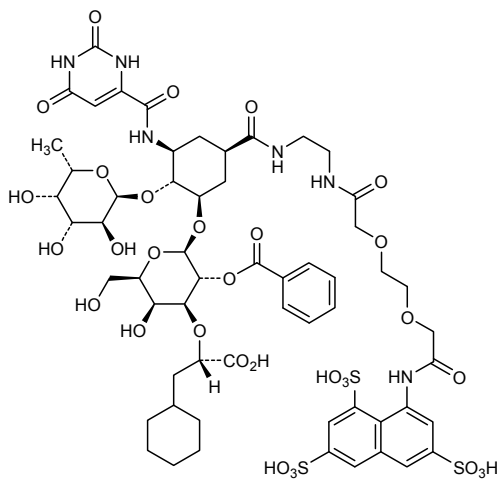
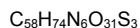
(2S)-3-cyclohexyl-2-[[[(1R,2R,3S,5R)-2-[(6-deoxy- α -L-galactopyranosyl)oxy]-3-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-carboxamido)-5-[13-[[[3,6,8-trisulfonatophthalene-1-yl]amino]-6,13-dioxo-2,5-diaza-8,11-dioxatridecanoyl]cyclohexyl]{2-O-benzoyl- β -D-galactopyranoside-3-O-yl)]propanoic acid

rivipansel

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

rivipansel

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



roniciclibum

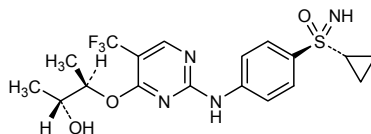
roniciclib

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

roniciclib

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

roniciclib

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

ropeginterferon alfa-2b

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

ropéginterféron alfa-2b

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

ropeginterferon alfa-2b

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

Sequence / Séquence / Secuencia

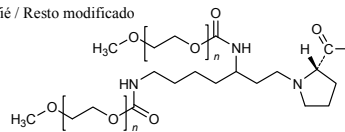
					P	0
CDLPQTHSLG	SRRTLMLLAQ	MRRISLFSL	KDRHDFGFPQ	EEFGNQFQKA	50	
ETIPVLHEMI	QQIFNLFSTK	DSSAAWDEL	LKKFYTELYQ	QLNDLEACVI	100	
QGVGVTEPL	MKEDSILAVR	KYFQRITLYL	KEKYSPPCAW	EVVRAEIMRS	150	
FSLSTNLQES	LRSKE				165	

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

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado

P

1-[(mPEG)2link]Prolyl



sacubitrilum

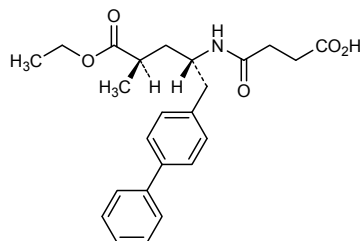
sacubitril

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

sacubitril

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

sacubitrilo

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

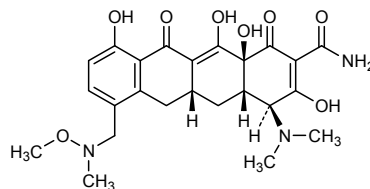
sarecycline

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

sarécycline

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

sareciclina

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

sarsagenin

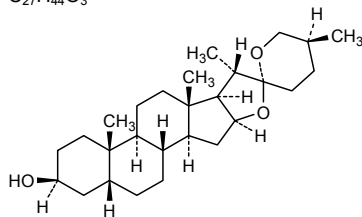
(25*S*)-5β-spirostan-3β-ol

sarsagénine

(25*S*)-5β-spirostan-3β-ol

sarsagenina

(25*S*)-5β-espirostan-3β-ol

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

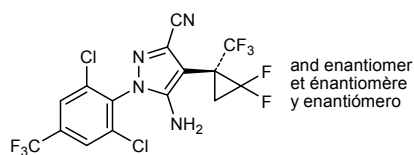
sisapronil

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

sisapronil

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

sisapronilo

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

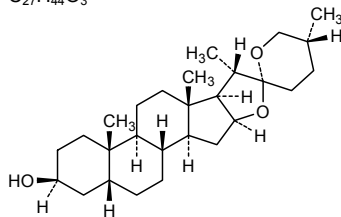
smilagenin

(25*R*)-5β-spirostan-3β-ol

smilagénine

(25*R*)-5β-spirostan-3β-ol

esmilagenina

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

tanurmotide

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

tanurmotide

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

tanurmotida

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

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

tarextumabum #

tarextumab

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

tarextumab

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

tarextumab

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSGMSWVRQA PGKGLEWVSV 50
IASVSGSNTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSI 100
FYTTWGQGTLL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFFE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVTVFPSSN FGTQYTYTCNV 200
DHPKPSNTKVD KTVKRCCKVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250
PEVTCVVVDV SHEDFEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVVSVL 300
TVVHQDWLNG KEYCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP QVYTLFPSSRE 350
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP MLDSGDSFFL 400
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K 441
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVR SNYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50
GASSRATGVP ARFSGSGSGT DFTLTISLSE PEDFAVYYCQ QYSNFPITFG 100
QGRTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TSKADYEKH KVAACEVTHQ 200
GLSPVTKSF NRGEK 215
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 255-315 361-419
22"-96" 142"-198" 255"-315" 361"-419"
Intra-L (C23-C104) 23'-89' 135'-195'
23'''-89''' 135'''-195'''
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 129-215' 129"-215"
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 217-217" 218-218" 221-221" 224-224"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
291, 291"

taselisibum

taselisib

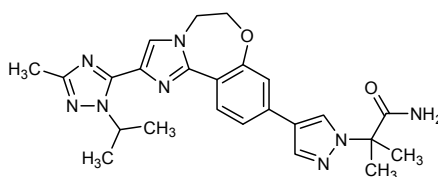
2-methyl-2-(4-{2-[3-methyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-*d*][1,4]benzoxazepin-9-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl)propanamide

tasélisib

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

taselisib

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

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

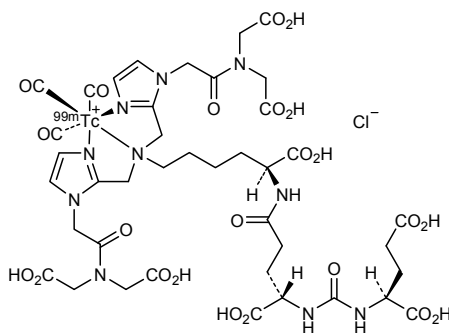
(OC-6-33)-tricarbonyl{(2*S*)-2-[[{[(1*S*)-1-carboxy-4-[[[(1*S*)-1-carboxy-5-(bis[1-(2-[[bis(carboxymethyl)]amino)-2-oxoethyl]-1*H*-imidazol-2-yl-κ*N*³]methyl]amino-κ*N*)pentyl]amino]-4-oxobutyl]carbonyl]amino)pentanedioic acid]}(^{99m}Tc)technetium chloride

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

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

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

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

C₄₀H₅₀ClN₁₀O₂₃Tc

topsalysinum # topsalysin	recombinant DNA derived proaerolysin, pore-forming protein, from <i>Aeromonas hydrophila</i> , with the furin site substituted with a prostate specific antigen (PSA), fusion protein with 6 histidines, produced in <i>Escherichia coli</i> (nonglycosylated): [427-L-histidine(K>H),428-L-serine(V>S),429-L-serine(R>S),430-L-lysine(R>K),431-L-leucine(A>L),432-L-glutamine(R>Q)]proaerolysin <i>Aeromonas hydrophila</i> fusion protein with hexa-L-histidine
topsalysine	proaérolysine, protéine formant des pores, d' <i>Aeromonas hydrophila</i> dont le site furine est substitué par un antigène prostatique spécifique, protéine de fusion avec 6 histidines, produit par <i>Escherichia coli</i> à partir d'ADN recombinant (non glycosylé) : [427-L-histidine(K>H),428-L-sérine(V>S),429-L-sérine(R>S),430-L-lysine(R>K),431-L-leucine(A>L),432-L-glutamine(R>Q)]proaérolysine d' <i>Aeromonas hydrophila</i> protéine de fusion avec l'hexa-L-histidine
topsalisina	proaerolisina, proteína formadora de poros, d' <i>Aeromonas hydrophila</i> cuyo sitio furina está substituido por un antígeno prostático específico, proteína de fusión con 6 histidinas, producida por <i>Escherichia coli</i> a partir de ADN recombinante (no glicosilado) : [427-L-histidina(K>H),428-L-serina(V>S),429-L-serina (R>S),430-L-lisina(R>K),431-L-leucina(A>L),432-L-glutamina(R>Q)]proaerolisina d' <i>Aeromonas hydrophila</i> proteína de fusión con hexa-L-histidina
Sequence / Séquence / Secuencia AEFVYFDQLR LFSLGQGVCG DKYRPVNREE AOSVKSNIIVG MMGQWQISGL 50 ANGQVIMGPG YNGEIKPGTA SNTWCYPTNP VTGEIPTLSA LDIPDQDEVD 100 VQWRLVHDSA NFIKPQSYLA HYLGYAWVGG NHSQYVGEDM DVTRDGDGWW 150 IRGNNDGGCD GYRCGDKTAI KVSNFAYNLD PDSFKHGDTV QSDRQLVKTV 200 VGWAVNDSDT PQSGYDVTLR YDTATNWSKT NTYGLSEKVT TKNKFKWPLV 250 GETELSLIEIA ANQSWASQNG GSTTSLSLQS VRPTVPARSK IPVKIELYKA 300 DISYPYBEKA DVSVDLTLSG FLRWGCNAWY THPDNRPNWN HTEVICPYKD 350 KASSIRYQWD KRYIPGEVKW WDNWNTIQQN GLSTMQNNLA RVLRPVPRAGI 400 TGDFAESQSF AGNIEIGAPV PLAADSHSSK LQSVDGAGQG LRLEIPLDAQ 450 ELSGLGFNNV SLSVTPAANQ HHHHHH 476	
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro 19-75 159-164	
tosatoxumabum # tosatoxumab	immunoglobulin G1-lambda2, anti-[<i>Staphylococcus aureus</i> alpha-toxin (alpha-hemolysin, alpha-HL, hly, hla)], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-451) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV5-51*01 (81.60%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>M (116)) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-216')-disulfide with lambda light chain (1'-217') [<i>Homo sapiens</i> V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.90%) -IGLJ1*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC1*01 (112'-217')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide
tosatoxumab	immunoglobuline G1-lambda2, anti-[<i>Staphylococcus aureus</i> toxine alpha (hémolysine alpha, HL-alpha, hly, hla)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-451) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV5-51*01 (81.60%) -(IGHD)-IGHJ1*01 L123>M (116)) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-217') [<i>Homo sapiens</i> V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (93.90%) -IGLJ1*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC1*01 (112'-217')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

tosatouxumab

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQMVQSGAE VKKPGPEPLKI SCKGSGYKFG THWIGWVRQR PGKGLEWMGI 50
IHPADSETKY SPSFQGGVSF SADKSSNTAY LHWSTLRASD TAMYVCARRS 100
GSSSWYALDF WQGGTMVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTY SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVY TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVK PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP 400
VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K 451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSVLTQSPSA SGTPEGQRTI SCSGSSSNIG SNTVNWYQQF PGAAPKLLIY 50
TNNQRPESGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA TWDDSLNGLY 100
VFGTGKTVTV LGQPKANFTV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT 150
VAWKADGSPV KAGVETTKPS KQSNKNYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200
THEGSTVEKT VAPTECS 217
```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 265-325 371-429
 22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
 Intra-L (C23-C104) 22"-89" 139"-198"
 22"-89" 139"-198"
 Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-216' 224"-216"
 Inter-H-H (h 11, h 14) 230-230" 233-233"

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

H CH2 N84.4:
 301, 301"

tovetumabum #
tovetumab

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

tovétumab

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

tovetumab

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

cadena pesada gamma2 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-11*01 (98.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-230), CH2 (231-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (121-446)], (134-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (89.50%) -IGKJ5*01 (126>M (107)) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215'))]; dímero (222-222":223-223":226-226":229-229")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGSGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMNWIRQA PGKGLEWVSYS 50
ISSSGSIIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG 100
RIAARGMDVW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEFVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT 200
YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LPPPKPKDTL 250
MISRTFEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR 300
VVSVLTVVHQ DNLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTIKSTKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTFPMLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK 446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVS ITCRPSQSFS RYINWYQQKPK GKAPKLLIHA 50
ASSLVGGVPS RFGSGSGSDT FTLTISLQPD EDFATYYCQQ TYSNPPITFG 100
QGTRLEMKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TSKADYKEH KKYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEK 215
```

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

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

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

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

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

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

H CH2 N84.4:
296, 296"

ubrogepantum

ubrogepant

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

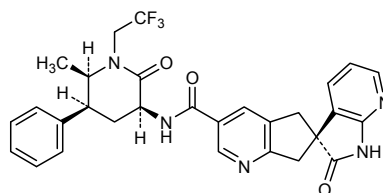
ubrogé pant

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

ubrogepant

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

C₂₉H₂₆F₃N₅O₃



valbenazinum

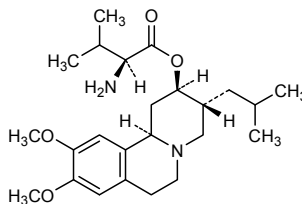
valbenazine

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

valbénazine

L-valinate de (2*R*,3*R*,11*bR*)-9,10-diméthoxy-3-(2-méthylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinoléin-2-yle

valbenazina

L-valinato de (2*R*,3*R*,11*bR*)-9,10-dimetoxi-3-(2-metilpropil)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolein-2-yloC₂₄H₃₈N₂O₄**vantictumabum #**

vantictumab

immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* frizzled family receptor (FZD), including FZD1, FZD2, FZD5, FZD7 and FZD8]], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma2 heavy chain (1-443) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (113)) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-441), CHS (442-443)) (119-443)], (132-212')-disulfide with lambda light chain (1'-213') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-25*02 (81.60%) -IGLJ2*01 [6.3.10] (1'-107') -IGLC2*01 (108'-213'))]; dimer (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfide

vantictumab

immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* récepteur de la famille frizzled (FZD), incluant FZD1, FZD2, FZD5, FZD7 et FZD8]], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma2 (1-443) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (113)) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-441), CHS (442-443)) (119-443)], (132-212')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-213') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-25*02 (81.60%) -IGLJ2*01 [6.3.10] (1'-107') -IGLC2*01 (108'-213'))]; dimère (220-220":221-221":224-224":227-227")-tétrakisdisulfure

vantictumab

inmunoglobulina G2-lambda, anti-[receptor de la familia frizzled (FZD) de *Homo sapiens*, incluyendo FZD1, FZD2, FZD5, FZD7 et FZD8]], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
 cadena pesada gamma2 (1-443) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (113)) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-441), CHS (442-443)) (119-443)], (132-212')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-213') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-25*02 (81.60%) -IGLJ2*01 [6.3.10] (1'-107') -IGLC2*01 (108'-213'))]; dímero (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetraakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYTLNWRQA PGKLEWVSV 50
ISGDGSYTY ADKSVKGRFTI SSDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARNF 100
IKYVFANWQO GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTEST AALGCLVKDY 150
FPEFVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKTVKRC CVECPCPAP FVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV 300
SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGP REPQVYTLFP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPFMLDSGDS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG 443

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

DIETQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGSF YVHWYQKPG QAPVLVIYDK 50
SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYVCQSY ANTLNLSVFGG 100
GKLTTLVQGP KAAPSVTLFP PSSEELQANK ATLVCLISDF YPGAVTVAWK 150
ADSSPVKAGV ETTTPSKQSN NKYAASSYLS LTPEQWQKSHR SYSCQVTHEG 200
STVEKTVAPT ECS 213

```

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 258-318 364-422
 22"-96" 145"-201" 258"-318" 364"-422"

Intra-L (C23-C104) 22"-87" 135"-194"
 22"-87" 135"-194"

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-212' 132"-212"

Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 220-220" 221-221" 224-224" 227-227"

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

H CH2 N84.4:
 294, 294"

vatiquinonum

vatiquinone

2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-hydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-6,10,14-trien-1-yl]-3,5,6-trimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione

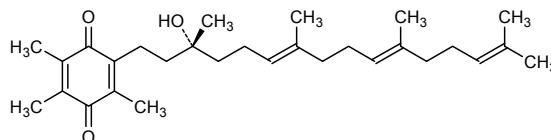
vatiquinone

2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-hydroxy-3,7,11,15-tétraméthylhexadéca-6,10,14-trién-1-yl]-3,5,6-triméthylcyclohexa-2,5-diène-1,4-dione

vatiquinona

2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trien-1-il]-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona

C₂₉H₄₄O₃

**vedroprevirum**

vedroprevir

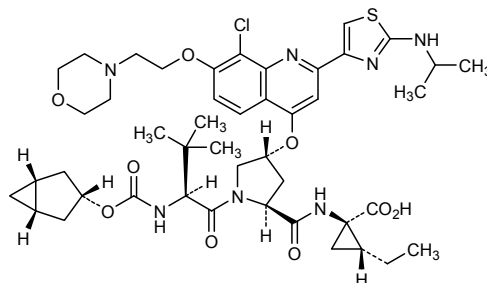
1-[[[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy]carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]-2-{2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl]quinolin-4-yl)oxy]pyrrolidin-2-yl]carbonylamino]-2-ethylcyclopropane-1-carboxylic acid

védroprévír

acide 1-[[[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy]carbonyl]amino]-3,3-diméthylbutanoyl]-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]-2-{2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl]quinoléin-4-yl)oxy]pyrrolidin-2-yl]carbonylamino]-2-éthylcyclopropane-1-carboxylique

vedroprevir

ácido 1-[[[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il]oxi]carbonil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-[(8-cloro-7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-{2-[(propan-2-il)amino]-1,3-tiazol-4-il]quinolin-4-il]oxi]pirrolidin-2-il]carbonilamino]-2-etilciclopropano-1-carboxílico

C₄₅H₆₀ClN₇O₉S

vericiguatum
vericiguat

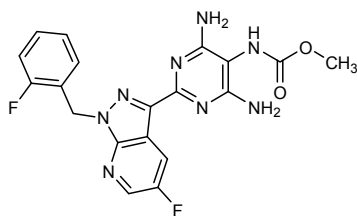
methyl [4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl]carbamate

vériciguat

[4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl]carbamate de méthyle

vericiguat

N-[4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorofenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]pirimidin-5-il]carbamato de metilo

C₁₉H₁₆F₂N₆O₂

vilaprisanum
vilaprisan

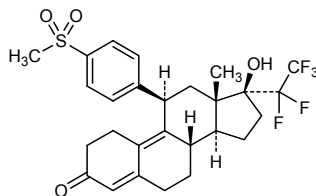
20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-11β-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-one

vilaprisan

20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-11β-[4-(méthanesulfonyl)phényl]-19-nor-17α-prégna-4,9-dién-3-one

vilaprisán

20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-11β-[4-(metanosulfonyl)fenil]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona

C₂₇H₂₉F₅O₄S

voruciclibum

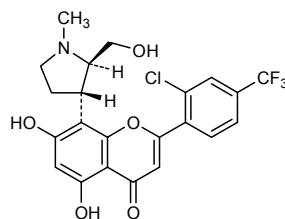
voruciclib

2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one

voruciclib

2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one

voruciclib

2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-3-il]-4*H*-1-benzopiran-4-onaC₂₂H₁₉ClF₃NO₅# Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/># Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/># Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>* http://www.who.int/entity/medicines/services/inn/Radical_Book_2012.pdf

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

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 1
(*Chron. Wld Hlth Org., Vol. 9, No 6, 1955*)

p. 190	<i>delete</i> methacholinii chloridum methacholinium chloride	<i>insert</i> methacholini chloridum methacholine chloride
--------	--	---

Dénominations communes internationales recommandées (DCI rec.): Liste 1
(*Chron. Org. mond. Santé, Vol. 9, No 6, 1955*)

p. 206	<i>supprimer</i> methacholinii chloridum chlorure de méthacholinium	<i>insérer</i> methacholini chloridum chlorure de méthacholine
--------	--	---

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 1
(*Crón. Org. mund. Salud, Vol. 9, No 6, 1955*)

p. 209	<i>suprimáse</i> methacholinii chloridum cloruro de metacolinio	<i>insertese</i> methacholini chloridum cloruro de metacolina
--------	--	--

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 3
(*Chron. Wld Hlth Org., Vol. 13, No. 12, 1959*)

p. 463	<i>delete</i> acetylcholinii chloridum	<i>insert</i> acetylcholini chloridum
p. 465	<i>delete</i> cholinii chloridum	<i>insert</i> cholini chloridum
p. 470	<i>delete</i> nitricholinii perchloras nitricholinium perchlorate	<i>insert</i> nitricholini perchloras nitricholine perchlorate

Dénominations communes internationales recommandées (DCI rec.): Liste 3
(*Chron. Org. mond. Santé, Vol. 13, No. 12, 1959*)

p. 482	<i>supprimer</i> acetylcholinii chloridum	<i>insérer</i> acetylcholini chloridum
--------	---	--

p. 484	<i>supprimer</i> cholinii chloridum	<i>insérer</i> cholini chloridum
p. 489	<i>supprimer</i> nitricholinii perchloras perchlorate de nitricholinium	<i>insérer</i> nitricholini perchloras perchlorate de nitricholine

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 3
(*Crón. Org. mund. Salud, Vol. 13, No. 12, 1959*)

p. 496	<i>suprimáse</i> acetylcholinii chloridum	<i>insertese</i> acetylcholini chloridum
p. 498	<i>suprimáse</i> cholinii chloridum	<i>insertese</i> cholini chloridum
p. 503	<i>suprimáse</i> nitricholinii perchloras perclorato de nitricolinio	<i>insertese</i> nitricholini perchloras perclorato de nitrocolina

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 4
(*Chron. Wld Hlth Org., Vol. 16, No. 3, 1962*)

p. 103	<i>delete</i> cholinii gluconas cholinium gluconate	<i>insert</i> cholini gluconas choline gluconate
--------	--	---

Dénominations communes internationales recommandées (DCI rec.): Liste 4
(*Chron. Org. mond. Santé, Vol. 16, No. 3, 1962*)

p. 114	<i>supprimer</i> cholinii gluconas gluconate de cholinium	<i>insérer</i> cholini gluconas gluconate de choline
--------	--	---

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 4
(*Crón. Org. mund. Salud, Vol. 16, No. 3, 1962*)

p. 154	<i>suprimáse</i> cholinii gluconas gluconato de colinio	<i>insertese</i> cholini gluconas gluconato de colina
--------	--	--

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 62
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 62
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 62
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 3, 2009)

p. 258 & 259	ramucirumabum # ramucirumab ramucirumab ramucirumab	<i>replace the description and the structure by the following ones</i> <i>remplacer la description et la structure par les suivantes</i> <i>sustitúyase la descripción y la estructura por los siguientes</i>
		immunoglobulin G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> KDR (kinase insert domain receptor, vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2, VEGF-R2, FLK1, CD309) extracellular domain], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-21*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) - IGHG1*03 (CH1 F5>L (125), hinge (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (85.30%) -IGKJ4*01 E125>D (105)) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (225-225'':228-228'')-bisdisulfide
		immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> KDR (récepteur à domaine insert kinase, récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGFR2, VEGF-R2, FLK1, CD309) domaine extracellulaire], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-446) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-21*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03 (CH1 F5>L (125), charnière (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (85.30%) -IGKJ4*01 E125>D (105)) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225'':228-228'')-bisdisulfure
		inmunoglobulina G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> KDR (receptor con dominio insert-kinasa, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR2, VEGF-R2, FLK1, CD309) dominio extracelular], <i>Homo sapiens</i> anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 (1-446) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-21*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03 (CH1 F5>L (125), bisagra (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (85.30%) -IGKJ4*01 E125>D (105)) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225'':228-228'')-bisdisulfuro

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 67
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 67
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 67
(WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012)

p. 91	upamostatum upamostat upamostat upamostat	<i>replace the chemical name by the following one</i> <i>remplacer le nom chimique par le suivant</i> <i>sustitúyase el nombre químico por el siguiente</i>
		ethyl 4-((2S)-3-{3-[(E)-N'-hydroxycarbamimidoyl]phenyl}-2-[2,4,6-tri(propan-2-yl)benzenesulfonamido]propanoyl)piperazine-1-carboxylate}
		4-((2S)-3-{3-[(E)-N'-hydroxycarbamimidoyl]phényl}-2-[2,4,6-tri(propan-2-yl)benzènesulfonamido]propanoyl)pipérazine-1-carboxylate d'éthyle
		4-((2S)-3-{3-[(E)-N'-hidroxycarbamimidoyl]fenil}-2-[2,4,6-tri(propan-2-il)bencenosulfonamido]propanoil)piperazina-1-carboxilato de etilo

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 69

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 69**Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 69****(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, 2013)**

p. 82	tenapanorum	
	tenapanor	<i>replace the chemical name by the following one</i>
	ténapanor	<i>remplacer le nom chimique par le suivant</i>
	tenapanor	<i>sustitúyase el nombre químico por el siguiente</i>
		<i>N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis[3-[(4S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide}</i>
		<i>N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis[3-[(4S)-6,8-dichloro-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl]benzènesulfonamide}</i>
		<i>N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diyl)bis[3-[(4S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]bencenosulfonamida}</i>

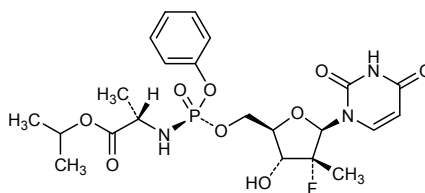
Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 70**Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 70****Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 70****(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 3, 2013)**

p. 306 & 307	polatuzumabum vedotinum #	
	polatuzumab vedotin	<i>replace the description by the following one</i>
	polatuzumab védotine	<i>remplacer la description par la suivante</i>
	polatuzumab vedotina	<i>sustitúyase la descripción por la siguiente</i>
		immunoglobulin G1-kappa auristatin E conjugate, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD79B (immunoglobulin-associated CD79 beta)], humanized monoclonal antibody conjugated to auristatin E; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*04 (76.50%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 (CH1 R120>K (214) (118-215), hinge (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (85.90%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218')]; dimer (226-226":229-229")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 3 to 4 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a cleavable maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl- <i>p</i> -aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) type linker For the vedotin part, please refer to the document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"
		immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine E, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD79B (CD79 bêta associé à l'immunoglobuline)], anticorps monoclonal humanisé conjugué à l'auristatine E; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*04 (76.50%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 (CH1 R120>K (214) (118-215), charnière (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (85.90%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (112'-218')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker clivable de type maléimidocaproyl-valyl-citrullinyl- <i>p</i> -aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC) Pour la partie védotine, veuillez vous référer au document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"
		immunoglobulina G1-kappa conjugada con auristatina E, anti-[<i>Homo sapiens</i> CD79B (CD79 beta asociado a la inmunoglobulina)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con auristatina E; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*04 (76.50%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 (CH1 R120>K (214) (118-215), bisagra (216-230), CH2 (231-340), CH3 (341-445), CHS

(446-447)) (118-447)], (220-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.90%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro; conjugado, en 3 a 4 restos cisteinil por término medio, con monometilauristatina E (MMAE), mediante un vínculo escindible maleimidocaproil-valil-citrullinil-*p*-aminobenziloxycarbonil (mc-val-cit-PABC)
Para la fracción *vedotina* se pueden referir al documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

p. 313 **sofosbuvirum**
sofosbuvir
sofosbuvir
sofosbuvir

replace the structure by the following one
remplacer la structure par la suivante
sustitúyase la estructura por la siguiente



Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μ g シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μ g シリンジ

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

Ropeginterferon alfa-2b

略号一覧表

略語・用語	内容
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
TEAE	treatment emergent adverse event：治験薬投与下に発現した有害事象
P1101	ropeginterferon alfa-2b; AOP2014

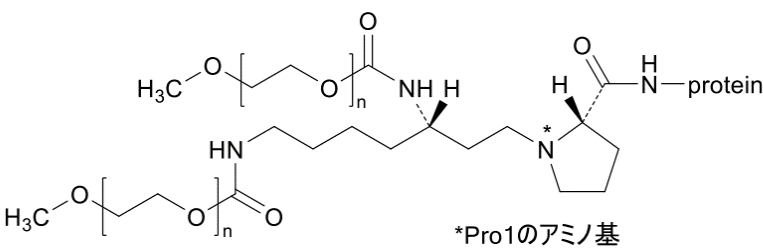
目次

	頁
略号一覧表.....	2
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ.....	4

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

Ropeginterferon alfa-2b

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ロペグインターフェロン アルファ-2b（以下 P1101）は、分子量約 60 kDa の組換え型プロリン-インターフェロン アルファ-2b（Pro-IFN alfa-2b、以下 P1040）と二分岐型メトキシポリエチレングリコール（mPEG）の共有結合体である。P1040 は 166 個のアミノ酸配列で構成される分子量約 19 kDa の非グリコシル化ポリペプチドであり、分子量 40 kDa の二分岐型 mPEG 部分が N 末端プロリン残基に結合して分子量約 60 kDa の P1101 となる。 別名：ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とその製剤
構造式	 *Pro1のアミノ基 タンパク質部分のアミノ酸配列は、以下の通り（Cys-Cys 間の実線はジスルフィド結合を示す）。 <pre> PCDLPQTHSL GSRRTLMLLA QMRRISLFSC LKDRHDFGFP QEEFGNQFQK AETIPVLHEM IQQIFNLFST KDSSAAWDET LLDKFYTELY QQLNDLEACV IQGVGVTE TP LMKEDSILAV RKYFQRITLY LKEKKYSPCA WEVVRAEIMR SFSLSTNLQE SLRSKE </pre>
効能・効果	真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）
用法・用量	通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として）1 回 100 μg（他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 μg）を開始用量とし、2 週に 1 回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は 50 μg ずつ行い、1 回 500 μg を超えないこと。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え） 製剤：ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ （1 シリンジ中、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）250 μg* 含有） 製剤：ベスレミ皮下注 500 μg シリンジ （1 シリンジ中、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）500 μg* 含有） *インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

Ropeginterferon alfa-2b

毒性	単回投与毒性†				
	動物種	性別	投与経路	概略の致死量（mg/kg）	
	ラット	雌雄	皮下	≥20	
	†：単回投与毒性試験は実施しなかったが、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.2、CTD4.2.3.2.3）をもとに急性毒性を評価した。ラット及びカニクイザルともに急性毒性症状（一般状態観察における所見）及び死亡例は認められなかった。				
	反復投与毒性				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）
ラット	14 日間 (2 回/週)	皮下	0.2、2、20	≥20 (無影響量)	すべての動物は計画屠殺時まで生存した。わずかな臨床症状がみられたが散発的で投与に起因するものではなかった。
ラット	13 週間 (1 回/週)	皮下	0.4、1.4、4	4	臨床症状、体重、摂餌量、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査において、新規のペグ部分を含め被験物質に関連した変化は認められなかった。投与部位に剖検及び病理組織学的所見がみられたが、溶媒対照群と比べ程度及び頻度に差はなく、また回復性が認められた。
カニクイザル	14 日間 (2 回/週)	皮下	2、6.75	<2	すべての動物が計画屠殺時まで生存した。臨床症状は液状/非形状便であった。溶媒投与動物にもこれらの症状はみられたことから、P1101 投与に関連した所見ではないと考えられた。 投与 6 日目及び 13 日目に網状赤血球値の中等度から顕著な減少が認められた。また、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長がみられたが、当該所見の有害性を示唆する出血や斑紋は認められなかった。これらすべての影響は投与に関連したものと考えられた。雌雄動物で 6 日目及び 13 日目に好中球数の低値がみられた。減少は投与に関連した変化であったが、有害性はないと考えられた。
カニクイザル	4 週間 (2 回/週)	皮下	0.67、2、6.75	6.75	すべての動物が計画屠殺時まで生存した。6.75 mg/kg 投与群の雄に非形状便（5/5 例）又は液状便（2/5 例）がみられた。

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

Ropeginterferon alfa-2b

						すべての P1101 投与群で定性的評価による摂餌量の低下がみられ、頻度は高用量群で最も高かった。 剖検において肉眼的所見又は臓器重量の変化は認められなかった。肉眼的に明らかな皮膚刺激性はみられなかったが、病理組織学検査においてすべての投与群の投与部位で、P1101 投与に起因する免疫細胞浸潤（多くはリンパ球及びマクロファージの血管周囲浸潤）が認められた。 すべての P1101 投与群で中和抗体の産生が認められた。
副作用	日本人の真性多血症患者を対象とした多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験において、P1101 が投与された全 29 例(100.0%)に、治験薬投与下の有害事象 (TEAE) が計 292 件発現した。そのうち、185 件の TEAE が「治験薬との関連あり」と評価された。比較的良好にみられた治験薬と関連のある TEAE（発現率 20%超）は、脱毛症、疲労、インフルエンザ様疾患、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加であった。重度の TEAE の発現はなく、いずれの TEAE もグレード 2 以下であった（軽度又は中等度）。 死亡例はなく、重篤な有害事象は 1 例（3.4%）に 1 件（胃腸炎：中等度、治験薬との関連なし）のみ、試験中止に至った治験薬と関連のある TEAE は 1 例（3.4%）に軽度の無痛性甲状腺炎 1 件のみ発現した。減量に至った治験薬と関連のある TEAE は 2 例（6.9%）に 6 件（脱毛症、好中球減少症が各 2 件、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST] 増加が各 1 件）発現した。特に注目すべき有害事象 (AESI) は 9 例（31.0%）に 10 件発現したが、日本人特有に発現した事象はなかった。					
会社	製造販売：ファーマエッセンシアジャパン株式会社 原体：輸入、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.S 原薬（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1 一般情報（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）					
3.2.S.1.1	PharmaEssentia Corporation	Nomenclature	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.1.1	NA	International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) Recommended INN: List 71	-	WHO Drug Information, Vol.28, No. 1n 2014	参考
3.2.S.1.1.2	NA	医薬品の一般的名称について 令和3年8月17日	-	薬食審査発第 0817第1号	参考
3.2.S.1.2	PharmaEssentia Corporation	Structure	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	PharmaEssentia Corporation	General Properties	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）					
3.2.S.2.1	PharmaEssentia Corporation	Manufacturer	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	PharmaEssentia Corporation	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	PharmaEssentia Corporation	Control of Materials	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	PharmaEssentia Corporation	Control of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	PharmaEssentia Corporation	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.1	PharmaEssentia Corporation	manuf-process-development	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.1.1	PharmaEssentia Corporation	Critical Quality Attribute (CQA) and Critical Process Parameter (CPP) Identification for P1101 Drug Substance and Process (STR-17-041)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.1.2	PharmaEssentia Corporation	Identification and Critical Assessment of Quaility Attributes in *PEG中間体 (P1100) (PEC-CHEM-SR-026-01)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2	PharmaEssentia Corporation	PEC Technical package	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.6.2.1	PharmaEssentia Corporation	P1099 Shipping Validation Protocol(PEC-P-VP-021)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.2	PharmaEssentia Corporation	CoA of Raw Materials Used in the Manufacturing Process	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.3	PharmaEssentia Corporation	CoA and Analytical Report of [REDACTED] and [REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.4	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Process Vallidation Protocol-[REDACTED] [REDACTED] (P1099)(PEC-CHEM-VP-003-01-S)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.5	PharmaEssentia Corporation	Process Vallidation Protocol-[REDACTED] (P1099)(PEC-CHEM-VP-003)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.6	PharmaEssentia Corporation	Critical Quality Attribute(CQA)and Critical Process Parameter(CPP) Identification for *P1099	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.7	PharmaEssentia Corporation	PEC-P-VP-006(Summary Report) Summary of Process Validation: Manufacturing *PEG中間体	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.8	PharmaEssentia Corporation	Assessment and Control of Mutagenic Impurities in P1100(PEC-CHEM-SR-025)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.9	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for commercial [REDACTED] [REDACTED] Assay to Quan ti tati ve detennination of Bacterial Endotoxin (PEC-QC-VP-021-01-D-S-1901)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.10	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation of a Commercial [REDACTED] Assay for [REDACTED] Content in PEGs Samples(PEC-QC-VP-032-01-S)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.11	PharmaEssentia Corporation	Summary Report ofAnalytical Method Verification for Microbial Enumeration Test(PEC-QC-VP-035-01-S)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.12	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Residual Organic Solvents in *PEG中間体 (P1100) by GC-FID with Headspace Autosampler(PEC-QC-VP-062-01-S)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.13	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Identity and Purity of *PEG中間体 (P 1100) by RP-HP LC ELSD(PEC-QC-VP-063-01-S)	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.6.2.14	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical method validation for the analysis of Purity for [REDACTED] (PEC-QC-VP-063-02-S-1801)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.15	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Aldehyde Terminal Activity of *PEG中間体 (P1100) by RP-HPLC with UV (PEC-QC-VP-064-01-S)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.16	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Molecular Weight and Polydispersity Index of PEGs Sample by [REDACTED] Chromatography (PEC-QC-VP-068-01-S)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.17	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for [REDACTED] of *PEG中間体 (PEC-QC-VP-078-01-S)	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2.18	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of One-Year Stability Study for the Effect of *PEG中間体 with Elevated [REDACTED] Content on the Stability of P1101 (PEC-CHEM-SR-020-01)	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.3 特性（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）					
3.2.S.3.1	PharmaEssentia Corporation	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	PharmaEssentia Corporation	Impurities	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）					
3.2.S.4.1.1	PharmaEssentia Corporation	Specification	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1.2	PharmaEssentia Corporation	P1040 Intermediate Product Specification and Analytical Report (T W01-QC-SPF-000060)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1	PharmaEssentia Corporation	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.1	PharmaEssentia Corporation	Visual examination (PEC-QC-AM-019)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.2	PharmaEssentia Corporation	IEX-HPLC for P1101 (TW01-QC-AM-000005)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.3	PharmaEssentia Corporation	Peptide Mapping by Reversed-Phase Liquid Chromatography for Ropeginterferon alfa-2b (P1101) (PEC-QC-AM-006)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.4	PharmaEssentia Corporation	SDS-PAGE Analysis with [REDACTED] for P1101 (PEC-QC-AM-107)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.5	PharmaEssentia Corporation	SE-HPLC for P1101 (PEC-QC-AM-003)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.6	PharmaEssentia Corporation	RP-HPLC for P1101 (PEC-QC-AM-017)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.7	PharmaEssentia Corporation	[REDACTED] *不純物0 in the P1101 DS by A Colorimetric Method (TW01-QC-AM-000094)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.8	PharmaEssentia Corporation	Host Cell Proteins in P1040 with ELISA (TW01-QC-AM-000108)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.9	PharmaEssentia Corporation	Residual Host Cell DNA for P1040 (PEC-QC-AM-112)	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4.2.1.10	PharmaEssentia Corporation	Free PEG related species in P1101 by RP-HPLC-ELSD (TW01-QC-AM-000073)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.11	PharmaEssentia Corporation	Potency Determinaion for P1101 with Cytopathic Effect (CPE) Assay (PEC-QC-AM-119)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.12	PharmaEssentia Corporation	Protein Concentration Determination of P1101 by UV ■■■ nm (PEC-QC-AM-026)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.13	PharmaEssentia Corporation	Limulus Amebocyte Lysate (LAL) Assay for the Detection of Bacterial Endotoxin (PEC-QC-AM-002)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.14	PharmaEssentia Corporation	Microbial Enumeration Test of Non-Sterile Products (TW01-QC-AM-000030)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.15	PharmaEssentia Corporation	Meaurement of pH (PEC-QC-AM-057)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.16	PharmaEssentia Corporation	Meaurement of Osmolality (PEC-QC-AM-021)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1.17	PharmaEssentia Corporation	Determination of ■■■■■ (■■■■■) in P1101 drug substance/drug procuts by reversed-phase HPLC (PEC-QC-AM-032)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.1	PharmaEssentia Corporation	Peptide Mapping by RP—HPLC for P1040 (TW01-QC-AM-000072)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.2	PharmaEssentia Corporation	■■■■■ SDS-PAGE for the Analysis of P1040 Intermediate Product (TQ01-QC-AM-00078)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.3	PharmaEssentia Corporation	IEF Electrophresis Analysis of P1040 Intermediate Product (T W01-QC -AM-000009)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.4	PharmaEssentia Corporation	SE-HPLC Assay for Proline-Interferon alfa-2b (P1040 (TW01-QC-AM-000018)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.5	PharmaEssentia Corporation	High Performance Ion-exchange Chromatograpy (IEX-HPLC) Assay for P1040 (TW01-QC-AM-000014)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.6	PharmaEssentia Corporation	RP-HPLC Assay for Proline-Interferon alfa-2b(P1040) (TW01-QC-AM-000016)	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（Ropeginterferon alfa-2b, PharmaEssentia Corporation）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4.2.2.7	PharmaEssentia Corporation	An [REDACTED] Assay for the Determination of [REDACTED] in P1040 (TW01-QC-AM-000015)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.8	PharmaEssentia Corporation	Determination of *不純物H Residual in P1040 by RP-HPLC (TW01-QC-AM-000010)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.9	PharmaEssentia Corporation	Residual *不純物I content in P1040 with ELISA (TW01-QC-AM-000115)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.10	PharmaEssentia Corporation	Determination of *不純物J Residual in P1040 by RP-HPLC (TW01-QC-AM-000011)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.11	PharmaEssentia Corporation	Determination of residual *不純物L in P1040 Intermediate Product by RP-HPLC (TW01-QC-AM-000054)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.12	PharmaEssentia Corporation	Determination of residual *不純物M in P1040 Intermediate Product by RP-HPLC (TW01-QC-AM-000055)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.13	PharmaEssentia Corporation	Potency Dermination for P1040 with Cyropathic Effect (CPE) Assay (TW01-QC-AM-000118)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2.14	PharmaEssentia Corporation	Protein Concentration Determination of P1040 by UV [REDACTED] nm (TW01-QC-AM-000066)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1	PharmaEssentia Corporation	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.1	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for P1101 IEX-HPLC (PEC-QC-VP-030)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.2	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical method validation for peptide mapping by reversed-phase high-performance liquid chromatography for PEGylated interferon alpha-2b (P1101) (PEC-QC-VP-038)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.3	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for SDS-PAGE Analysis ([REDACTED]) of PI 101 (PEC-QC-VP-073)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.4	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for P1101 SE-HPLC (PEC-QC-VP-020)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.5	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for PI 101 RP-HPLC (PEC-QC-VP-029)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.6	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation of the Quantitation Test for Residual *不純物O in P1104 (2.00 mg/ mL) by a [REDACTED] Method (PEC-QC-VP-067)	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4.3.1.7	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Verification for Host Cell Proteins in P 1040 with ELISA (PEC-QC-VP-076)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.8	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Host Cell DNA with Real-Time qPCR (PEC-QC-VP-095)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.9	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for the Analysis of ██████████ in PEG-P-IFN alfa-2b (P1101) using a Reversed-Phase HPLC Column with ELSD Detector (PEC-QC-VP-034)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.10	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for CPE Antiviral Assay of P1101 (PEC-QC-VP-086)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.11	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for PEG-P-IFN alfa-2b (P1101) Protein Concentration Determination by UV ████████ nm Absorbance (PEC-QC-VP-003)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.12	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Bacterial Endotoxin with ████████ (TW01-QC-VP-124S)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.13	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Verification for Microbial Enumeration Test (PEC-QC-VP-035)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1.14	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for the Determination of ██████████ (██████) in P1101 Drug Substance/ Drug Product by Reversed-Phase HPLC (PEC-QC-VP-014)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.1	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical method validation for Isoelectric focusing (IEF) electrophoresis of P 1040 (PEC-QC-VP-025)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.2	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Peptide Mapping by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography for Interferon Alpha-2b (P1040)(PEC-QC-VP-037)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.3	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for P1040 ██████████ SOS-PAGE analysis (PEC-QC-VP-065)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.4	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for the Analysis of Interferon alpha-2b (P1040) Using a Size-Exclusion HPLC Column and UV Detection(PEC-QC-VP-043)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.5	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for P1040 with IEX-HPLC (PEC-QC-VP-042)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.6	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for P1040 RP-HPLC(PEC-QC-VP-027)	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4.3.2.7	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation of An [REDACTED] Assay for [REDACTED] ([REDACTED]) in P 1040 (PEC-QC-VP-049)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.8	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for *不純物H in PI 040 (PEC-QC-VP-012)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.9	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Residual *不純物I in P 1040 with ELISA kit (PEC-QC-VP-089)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.10	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Residual *不純物J in P1040 (PEC-QC-VP-013)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.11	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Residual *不純物L in P 1040 by Reversed-phase HPLC (PEC-QC-VP-016)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.12	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Residual *不純物M in PI 040 by Reverse-phase HPLC (PEC-QC-VP-015)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.13	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for CPE Antiviral Assay of P1040 (PEC-QC-VP-087)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2.14	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Analytical Method Validation for Pro-IFN alfa-2b (PI 040) Protein Concentration Determination by UV [REDACTED] nm Absorbance (PEC-QC-VP-022)	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	PharmaEssentia Corporation	Batch Analysis	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	PharmaEssentia Corporation	Justification of Specification	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）					
3.2.S.5	PharmaEssentia Corporation	Reference Standards	海外	社内資料	評価
3.2.S.5.1	PharmaEssentia Corporation	Characterizations of Proline-interferon alfa-2b (P1040) Reference Standard Lot [REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.5.2	PharmaEssentia Corporation	Characterization of P1040 Reference Standard Lot [REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.5.3	PharmaEssentia Corporation	Characterizations of Ropeginterferon alfa-2b (P1101) Reference Standard Lot [REDACTED]	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.5.4	PharmaEssentia Corporation	Characterizations of Ropeginterferon alfa-2b (P1101) Reference Standard Lot [REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.5.5	PharmaEssentia Corporation	Characterizations of P1101 Reference Standard Lot [REDACTED]	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）					
3.2.S.6	PharmaEssentia Corporation	Container Closure Systems	海外	社内資料	評価
3.2.S.6.1	[REDACTED]	Certificate of Analysis (PTED Coated silicone seal)	海外	社内資料	参考
3.2.S.7 安定性（Ropeginterferon alfa-2b、PharmaEssentia Corporation）					
3.2.S.7.1	PharmaEssentia Corporation	Stability Summary and Conclurions	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	PharmaEssentia Corporation	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	PharmaEssentia Corporation	Stability Data	海外	社内資料	評価

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.P 製剤（Besremi Inj、Injection）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方（Besremi Inj、Injection）					
3.2.P.1	PharmaEssentia Corporation	Description and Composition of the DP	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（Besremi Inj、Injection）					
3.2.P.2	PharmaEssentia Corporation	pharmaceutical-development	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造（Besremi Inj、Injection）					
3.2.P.3.1	PharmaEssentia Corporation	Manufacturer	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	PharmaEssentia Corporation	Batch Formula	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3.1	PharmaEssentia Corporation	Manufacturing Process and Controls (for Bulk)	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3.2	PharmaEssentia Japan	製造 ()	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	PharmaEssentia Corporation	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	PharmaEssentia Corporation	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5.1	PharmaEssentia Corporation	Process Validaiton Protocol for Manufacture Process in Filling Plant (TW01-FP-VP-00005)	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5.2	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Process Validation for manufacture Process in Filling Plant (PEC-FP-VP-005-01-S-1901)	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5.3	PharmaEssentia Corporation	Summary Report of Process Validation for Manufacture Process in Filling plant –P1101–250mcg_0.5mL(PEC-FP-VP-012-01-S-2001)	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（Besremi Inj、Injection）					
3.2.P.4.1	PharmaEssentia Corporation	Control of Excipients	海外	社内資料	評価

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.P 製剤（Besremi Inj、Injection）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.4.1.1	PharmaEssentia Corporation	Specifications	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	-	Attachement Excipients monograph	海外	社内資料	参考
3.2.P.4.3	-	Attachement Supplier CoA	海外	社内資料	参考
3.2.P.5 製剤の管理（Besremi Inj、Injection）					
3.2.P.5.1	PharmaEssentia Corporation	Control Drug Product	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	PharmaEssentia Corporation	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1	PharmaEssentia Corporation	SOP Sterility test (PEC-QC-AM-122)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.2	PharmaEssentia Corporation	SOP Particulate matter (PEC-QC-AM-132)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.3	PharmaEssentia Corporation	SOP Extractable Volume Test for Product(PEC-QC-AM-129)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	PharmaEssentia Corporation	Validation of Analytical Procedure	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1	PharmaEssentia Corporation	Summary Rerpot of Analytical Method Validation for Sterility Test membrane filtration (pec-qc-vp-090)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	PharmaEssentia Corporation	Batch Analyses	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	PharmaEssentia Corporation	Characte risation of Impurities	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	PharmaEssentia Corporation	Justification of Specification	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（Besremi Inj、Injection）					

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.P 製剤（Besremi Inj、Injection）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.6	PharmaEssentia Corporation	Reference Standards	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（Besremi Inj、Injection）					
3.2.P.7	PharmaEssentia Corporation	Container Closure System (PEC test data)	海外	社内資料	評価
3.2.P.7.1	■■■■■	Certificate of Conformance (Hypak CSF1MLL)	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.2	■■■■■	Certificate of Analysis (Hypak BSCF1MLL)	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.3	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ 添付文書 (■■■■■ Hypak Package Incert)	国内	■■■■■ 社添付文書	参考
3.2.P.7.4	■■■■■	■■■■■ ディスポーザブル注射針 ■■■■■ 添付文書	国内	■■■■■ 添付文書	参考
3.2.P.7.5	■■■■■	シリンジ部材	国内	■■■■■ 社内文書	評価
3.2.P.7.6.1	■■■■■	Validation Executive summary report (■■■■■ Sterilization for All SCF Barrels. Report No; VESR-WI-052-18-FR rev1)	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.6.2	■■■■■	Validation Executive summary report (■■■■■ Sterilization for All SCF Barrels. Report No; VESR-WI-058-18-FR rev1)	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.6.3	■■■■■	Validation Executive summary report (■■■■■ Sterilization for All SCF Barrels. Report No; VESR-WI-033-19-FR rev1)	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.6.4	■■■■■	Validation Executive summary report (■■■■■ Sterilization Report for ■■■■■. No; VESR-SGH18168-VERS.CO 0 rev02)	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.6.5	■■■■■	Validation Executive summary report (■■■■■ Sterilization for WW1 cycle for ■■■■■. Report No; VESR-SE.RAV17-015Arev4.PC rev02)	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.6.6	■■■■■	Validation Executive summary report (Ethlene Oxide Sterilization for ■■■■■ and ■■■■■. Report No; VESR-WI-066-17 FR rev 1)	海外	社内資料	参考

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.P 製剤（Besremi Inj、Injection）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.7.6.7	■■■■■	Customer Change Notification Communication, Dissipation Curve Validation for all BDM-PS sites and Subcontractors On ■■■■■, ■■■■■, ■■■■■ and ■■■■■ product ranges	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.6.8	■■■■■	Quality Statement (Silicone ■■■■■ – YAKUKI 327 TESTING SUMMARY)	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.6.9	■■■■■	DESIGN SUPPORTIVE DATA WITH ACCEPTANCE CRITERIA BD ■■■■■ BARREL	海外	社内資料	参考
3.2.P.7.7	■■■■■	適合性試験報告書	国内	社内資料	参考
3.2.P.8 安定性（Besremi Inj、Injection）					
3.2.P.8.1	PharmaEssentia Corporation	Stability Summary	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	PharmaEssentia Corporation	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	PharmaEssentia Corporation	Stability Data	海外	社内資料	評価

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

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
3.3-1	Jończyk E, Kłak M, Międzybrodzki R, Górski A.	The influence of external factors on bacteriophages--review.	Folia Microbiol (Praha). 2011;56(3):191-200.	2.3.A.2

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.A その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1.1	PharmaEssentia Corporation	Facilities and Equipment Overview- PEC Taichung (DS)	海外	社内資料	評価
3.2.A.1.2	PharmaEssentia Corporation	Facilities and Equipment Overview (DP)	海外	社内資料	評価
3.2.A.1.3	PharmaEssentia Corporation	Facilities and Equipment Overview- PEC Taipei	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	PharmaEssentia Corporation	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
(4.2.2.2-1参照)						
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1		No. 7975-106 Effects of PEG INF alpha 2b on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	20 年 月 ～ 月	海外	—	評価
4.2.1.3.2		No. 2872-001 PEG-INF α2b (P1101) Electrocardiographic investigations on single-lead ECG's using radio-telemetry in the conscious cynomolgus monkey following intravenous administration	20 年 月 ～ 20 年 月	海外	—	評価
4.2.1.3.3		No. 2872-002 PEG-INF α 2b (P1101): Effects on General Activity, Behaviour and Body Temperature in the Rat Following Subcutaneous Administration	20 年 月	海外	—	評価
4.2.1.3.4		No. 2872-004 PEG-INF α 2b: Measurement of Respiratory Parameters in the Freely Moving Conscious Rat Using Whole Body Plethysmography	20 年 月	海外	—	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当なし						

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2 薬物動態試験						
CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載 誌・そ の他	評価／ 参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	■■■■■■■■■■	No. MV 44108-08-18 Immunoassay Method Validation for the Quantitative Determination of P1 101 Concentration in the Cynomolgus Monkey Sera	20■■年■■月	海外	—	評価
4.2.2.1.2	■■■■■■■■■■	No. MV 44108-08-19 Immunoassay Validation for the Detection of Anti-P1101 Antibody in the Cynomolgus Monkey Sera	20■■年■■月	海外	—	評価
4.2.2.1.3	PharmaEssentia Corp.	No. PEC-V0002 Method Validation Report: P1101 Dose Formulation Analysis by SEC-HPLC	20■■年■■月～■■月	海外	—	評価
4.2.2.1.4	PharmaEssentia Corp.	No. PEC-V0004 Method Validation Report: UV■■ nm for Determination of Protein Concentration in P1101 Drug Product	20■■年■■月	海外	—	評価
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1	■■■■■■■■■■	No. 44104-08-242 A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of P1101 versus Pegasys in Male Cynomolgus Monkeys	20■■年■■月～■■月	海外	—	評価
4.2.2.3 分布						
該当なし						

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1	■■■■■	No. RD-S1909-12 In Vitro Study for Evaluating Potential of TA-19-172(Ropeginterferon alfa-2b (P1101)) on CYP450 Induction	20■■年■■～■■月	海外	—	評価
4.2.2.4.2	■■■■■	No. 8417-482 In Vitro Study for Evaluating Direct Inhibitory Potential of P1101 on Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes	20■■年■■月	海外	—	評価
4.2.2.4.3	■■■■■	No. 8417-483 In Vitro Study for Evaluating Time-Dependent Inhibitory Potential of P1101 on Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes	20■■年■■月	海外	—	評価
4.2.2.5 排泄						
該当なし						

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
------------------	----	-----	------	-----------------	-------------	-------------

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
(4.2.3.2-1参照)						
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	■	No. 511-20060035 13-Week Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study with a 4-Week Recovery in Rats Ropeginterferon alpha-2b (P1101)	2011年1月～ 2011年12月	海外	—	評価
4.2.3.2.2	■	No. 7975-100 Single and Multiple-Dose Subcutaneous Injection Pilot Toxicity Study with PEG-INF α 2b in Rats	2011年1月～ 2011年12月	海外	—	参考
4.2.3.2.3	■	No. 7975-102 Escalating Dose Range-Finding Study and a 7-Day Repeat Dose Toxicity Study with PEG-INF α 2b in Cynomolgus Monkeys	2011年1月～ 2011年12月	海外	—	参考
4.2.3.2.4	■	No. 7975-101 4-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with PEG-INF α 2b in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Period	2011年1月～ 2011年12月	海外	—	評価
4.2.3.2.5	■	No. 44103-08-300 A 14-Day Repeat-Dose Subcutaneous Toxicity Study with Toxicokinetics and Immunogenicity of P 1101 in Cynomolgus Monkeys	2011年1月	海外	—	評価
4.2.3.2.6	■	No. 7975-107 2-Week Subcutaneous Administration Toxicity, Toxicokinetics and Immunogenicity Bridging Study of Two Lots of P1101 in Cynomolgus Monkeys	2011年1月～ 2011年12月	海外	—	評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験						
4.2.3.3.1.1	■■■■■	No. 7975-104 <i>Salmonella-Escherichiacoli</i> /Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay	20■■年■■月～■■月	海外	—	評価
4.2.3.3.1.2	■■■■■	No. 7975-105 Effect of PEG-INF a 2b on Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	—	評価
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験						
該当なし						
4.2.3.4 がん原性試験						
該当なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	■■■■■	No. SBL462-004 Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Cynomolgus Monkeys Subcutaneously Administered P1101	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	—	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
該当なし						

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
該当なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験						
該当なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験						
該当なし						

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

CTD No.- 資料番号	著者・表題・出典
4.3-1	Enright BP, Compton DR, Collins N, Davis T, McIntyre BS. Comparative effects of interferon alpha-2b and pegylated interferon alpha-2b on menstrual cycles and ovarian hormones in cynomolgus monkeys. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86(1):29-39.
4.3-2	Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol. 2015;94(6):901-10.
4.3-3	Hasan S, Lacout C, Marty C, Cuingnet M, Solary E, Vainchenker W, et al. JAK2V617F expression in mice amplifies early hematopoietic cells and gives them a competitive advantage that is hampered by IFN α . Blood. 2013;122(8):1464-77.
4.3-4	Huntsinger dW. OECD and USA GLP applications. Ann Ist Super Sanita. 2008;44(4):403-6.
4.3-5	Jamieson CH, Gotlib J, Durocher JA, Chao MP, Mariappan MR, Lay M, et al. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(16):6224-9.
4.3-6	Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood. 2008;112(8):3065-72.
4.3-7	Kiladjian JJ, Giraudier S, Cassinat B. Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. Leukemia. 2016;30(4):776-81.
4.3-8	Mullally A, Bruedigam C, Poveromo L, Heidel FH, Purdon A, Vu T, et al. Depletion of Jak2V617F myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon- α in a murine model of polycythemia vera. Blood. 2013;121(18):3692-702.
4.3-9	Mullally A, Lane SW, Ball B, Megerdichian C, Okabe R, Al-Shahrour F, et al. Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells. Cancer Cell. 2010;17(6):584-96.
4.3-10	Summary of Product Characteristics Pegasys Solution for Injection https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_en.pdf （参照2023-01-11）
4.3-11	Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol. 2009;27(32):5418-24.
4.3-12	Stauffer Larsen T, Iversen KF, Hansen E, Mathiasen AB, Marcher C, Frederiksen M, et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. Leuk Res. 2013;37(9):1041-5.
4.3-13	Stein BL, Oh ST, Berenzon D, Hobbs GS, Kremyanskaya M, Rampal RK, et al. Polycythemia Vera: An Appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F. J Clin Oncol. 2015;33(33):3953-60.
4.3-14	Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Schloegl E, Gastl GA, et al. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. Blood. 2015;126(15):1762-9.

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

CTD No.- 資料番号	著者・表題・出典
4.3-15	McDonald TA, Zepeda ML, Tomlinson MJ, Bee WH, Ivens IA. Subcutaneous administration of biotherapeutics: current experience in animal models. <i>Curr Opin Mol Ther.</i> 2010;12(4):461-70.
4.3-16	ICH S6 (R1) Guideline: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals; July 1997. https://www.pmda.go.jp/files/000156471.pdf （参照2023-01-11）
4.3-17	World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 17 to 21 November 2003. A Recommendation from the Standards Committee of the International Society for Interferon and Cytokine Research to Adopt a Standard Method for the Calculation and Reporting of the Results of Interferon Neutralizing Antibody Tests. WHO/BS/03.1980. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68496/WHO_BS_03.1980.pdf?sequence=1&isAllowed=y (参照2023-01-11)
4.3-18	FDA draft guidance. October 2017. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). In vitro metabolism- and transporter-mediated drug-drug interaction studies. Guidance for industry. https://www.fda.gov/files/drugs/published/In-Vitro-Metabolism--and-Transporter--Mediated-Drug-Drug-Interaction-Studies-Guidance-for-Industry.pdf (参照2023-01-11)
4.3-19	Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Pharmacokinetic consequences of pegylation. <i>Drug Deliv.</i> 2006;13(6):399-409.
4.3-20	Brassard DL, Grace MJ, Bordens RW. Interferon-alpha as an immunotherapeutic protein. <i>J Leukoc Biol.</i> 2002;71(4):565-81.
4.3-21	Corssmit EP, de Metz J, Sauerwein HP, Romijn JA. Biologic responses to IFN-alpha administration in humans. <i>J Interferon Cytokine Res.</i> 2000;20(12):1039-47.
4.3-22	Grace M, Youngster S, Gitlin G, Sydor W, Xie L, Westreich L, et al. Structural and biologic characterization of pegylated recombinant IFN-alpha2b. <i>J Interferon Cytokine Res.</i> 2001;21(12):1103-15.
4.3-23	Lipiäinen T, Peltoniemi M, Sarkhel S, Yrjönen T, Vuorela H, Urtti A, et al. Formulation and stability of cytokine therapeutics. <i>J Pharm Sci.</i> 2015;104(2):307-26.
4.3-24	Laubach JP, Fu P, Jiang X, Salter KH, Potti A, Arcasoy MO. Polycythemia vera erythroid precursors exhibit increased proliferation and apoptosis resistance associated with abnormal RAS and PI3K pathway activation. <i>Exp Hematol.</i> 2009;37(12):1411-22.
4.3-25	Sakatoku K, Nakashima Y, Nagasaki J, Nishimoto M, Hirose A, Nakamae M, et al. Immunomodulatory and direct activities of ropeginterferon alpha-2b on cancer cells in mouse models of leukemia. <i>Cancer Sci.</i> 2022;113(7):2246-57.
4.3-26	Verger E, Soret-Dulphy J, Maslah N, Roy L, Rey J, Ghrieb Z, et al. Ropiginterferon alpha-2b targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells in vitro and in vivo. <i>Blood Cancer J.</i> 2018;8(10):94.
4.3-27	Kumaran J, Wei L, Kotra LP, Fish EN. A structural basis for interferon-alpha-receptor interactions. <i>FASEB J.</i> 2007;21(12):3288-96.
4.3-28	de Weerd NA, Samarajiwa SA, Hertzog PJ. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. <i>J Biol Chem.</i> 2007;282(28):20053-7.
4.3-29	Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. <i>Nat Rev Immunol.</i> 2005;5(5):375-86.

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

CTD No.- 資料番号	著者・表題・出典
4.3-30	Samarajiwa SA, Forster S, Auchettl K, Hertzog PJ. INTERFEROME: the database of interferon regulated genes. Nucleic Acids Res. 2009;37(Database issue):D852-7.
4.3-31	Katayama T, Nakanishi K, Nishihara H, Kamiyama N, Nakagawa T, Kamiyama T, et al. Type I interferon prolongs cell cycle progression via p21WAF1/CIP1 induction in human colon cancer cells. Int J Oncol. 2007;31(3):613-20.
4.3-32	Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, Miyamoto A, Kondo M, Dono K, et al. Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon alpha is associated with up-regulation of p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. Clin Cancer Res. 2000;6(7):2881-90.
4.3-33	Parker BS, Rautela J, Hertzog PJ. Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2016;16(3):131-44.
4.3-34	Biron CA, Sonnenfeld G, Welsh RM. Interferon induces natural killer cell blastogenesis in vivo. J Leukoc Biol. 1984;35(1):31-7.
4.3-35	Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. Annu Rev Immunol. 1999;17:189-220.
4.3-36	Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. Nat Rev Immunol. 2015;15(7):405-14.
4.3-37	Sandrelli A, De Fabritiis P, Di Nucci GD, Simone F, Di Matteo G, Mandelli F. In vitro antitumor effect of LAK cells and alpha interferon in combination on tumor cell lines. J Biol Regul Homeost Agents. 1992;6(3):93-8.
4.3-38	Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, Leroy E, Rumi E, Chachoua I, et al. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. Blood. 2016;127(3):325-32.
4.3-39	Chen E, Mullally A. How does JAK2V617F contribute to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014(1):268-76.
4.3-40	Lu M, Zhang W, Li Y, Berenzon D, Wang X, Wang J, et al. Interferon-alpha targets JAK2V617F-positive hematopoietic progenitor cells and acts through the p38 MAPK pathway. Exp Hematol. 2010;38(6):472-80.
4.3-41	Aranaz P, Hurtado C, Erquiaga I, Miguéiz I, Ormazábal C, Cristobal I, et al. CBL mutations in myeloproliferative neoplasms are also found in the gene's proline-rich domain and in patients with the V617FJAK2. Haematologica. 2012;97(8):1234-41.
4.3-42	Rao TN, Hansen N, Stetka J, Luque Paz D, Kalmer M, Hilfiker J, et al. JAK2-V617F and interferon- α induce megakaryocyte-biased stem cells characterized by decreased long-term functionality. Blood. 2021;137(16):2139-51.
4.3-43	Edahiro Y, Ohishi K, Gotoh A, Takenaka K, Shibayama H, Shimizu T, et al. Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study. Int J Hematol. 2022;116(2):215-27.
4.3-44	Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020;7(3):e196-e208.
4.3-45	Pardanani A, Lasho TL, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007; 21(9):1960-1963.

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

CTD No.- 資料番号	著者・表題・出典
4.3-46	Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. Leukemia. 2008; 22(7):1299-1307.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
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						
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						
該当資料なし						
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書						
該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	■■■■■	105048ABCM VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOASSAY (ELISA) FOR THE DETERMINATION OF P1101 IN HUMAN SERUM	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	—	参考
5.3.1.4-2	■■■■■	SOP ANI 10018.01 Determination of P1101 in Human Serum over a Concentration Range of 312.5 to 40000 pg/mL using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	20■■年■月	海外	—	参考
5.3.1.4-3	■■■■■	97153TVI VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) METHOD FOR THE DETERMINATION OF PEGYLATED INTERFERON ALPHA 2A (PEGASYS) IN HUMAN SERUM	20■■年■月	海外	—	参考
5.3.1.4-4	■■■■■	SOP ANI 9775.01 Determination of Pegylated Interferon alpha 2a (Pegasis) in Human Serum over a Concentration Range of 312.5 to 40000 pg/mL using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	20■■年■月	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.1.4-5	+	MB98A2(Validation- Immunogenicity) MITHRA BIOINDUSTRY BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	参考
5.3.1.4-6	+	MV 44108-10-44 Immunoassay Method Validation for the Detection of Neopterin in the Human Serum Samples	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	参考
5.3.1.4-7	+	114517 Method Validation: ELISA for the detection of anti-PEG-P-IFNa-2bantibodies (Screening and Confirmation assay)	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	参考
5.3.1.4-8	+	990319 Antiviral Neutralization Bioassay Development for Detection of Antibodies to PEG-IFN a 2b in Human Seruin	20 年 月	海外	—	参考
5.3.1.4-9	+	MV 44108-10-43 VALIDATION OF AN ENZYME- LINKED IMMUNOASSAY (ELISA) FOR THE DETERMINATION OF P1101 IN HUMAN SERUM	20 年 月	海外	—	参考
5.3.1.4-10	+	14-3173 Partial validation: Detection of PEG-P-IFNa-2b in human serum	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	参考
5.3.1.4-11	+	MB98A2(Bioanalytical- Immunogenicity) Determination of Anti-P1101 in Human Serum Samples by Enzyme-linked Immunosorbant Assay	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	参考
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						
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 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2-1	■	Covance 8417-482 Report In Vitro Study for Evaluating Direct Inhibitory Potential of P1101 on Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes	20■年■月	海外	—	参考
5.3.2.2-2	■	Covance 8417-483 Report In Vitro Study for Evaluating Time-Dependent Inhibitory Potential of P1101 on Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes	20■年■月	海外	—	参考
5.3.2.2-3	■ (■)	RILD RDS1909-12 Report In Vitro Study for Evaluating Potential of TA-19-172 (Ropeginterferon alfa-2b (P1101)) on CYP450 Induction	20■年■月～ 20■年■月	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	PharmaEssentia Corp.	A Phase I Bridging Study to Investigate and Compare the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Four Single Ascending doses of Ropeginterferon alfa-2b (P1101) in Healthy Japanese and Healthy Caucasian Subjects (A17-102 Study)	2018年5月～ 2019年7月	国内	—	評価
5.3.3.1-2	PharmaEssentia Corp.	A Single-Dose, Dose-Escalation Phase I Clinical Study Aimed to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ropeginterferon alfa-2b (P1101) in Healthy Chinese Adult Subjects with PEGASYS® 180 µg Dose as a Positive Control (A17-101 Study)	20██年██月～██月	海外	—	参考
5.3.3.1-3	PharmaEssentia Corp.	Phase I, Randomized Double-Blind, Active Control, Single Dose Escalation Study of PEG P-IFN-2b (P1101) in Healthy Adult Male Subjects (A09-102 Study)	2009年11月～ 2010年6月	海外	—	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当資料なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
該当資料なし						

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	PharmaEssentia Japan K.K.	#0242-1 POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSIS FOR ROPEGIFNA-2B IN HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA OF JAPANESE AND NON-JAPANESE ETHNICITY	20 年 月	海外	—	評価
5.3.3.5-2	PharmaEssentia USA LLC.	#0158-1 POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSIS FOR ROPEGINTERFERON ALFA-2B	20 年 月	海外	—	参考
5.3.3.5-3	PharmaEssentia Corp.	#0158-2 PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC ANALYSIS FOR THE EFFECT OF ROPEGINTERFERON ALFA-2BON HEMATOLOGYENDPOINTSIN POLYCYTHEMIA VERAPATIENTS	20 年 月	海外	—	参考
5.3.3.5-4	PharmaEssentia Corp.	#0165 PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC SAFETY AND ADDITIONAL EFFICACY ASSESSMENTS FOR ROPEGINTERFERONALFA-2B AND UPDATED SIMULATIONS TO SUPPORT DOSE JUSTIFICATION FOR TREATMENT OF POLYCYTHEMIA VERA	20 年 月	海外	—	参考
5.3.3.5-5	PharmaEssentia Corp.	#0186 SUMMARIZATION OF THE EFFECT OF RENAL AND HEPATIC FUNCTION ON THE PHARMACOKINETICS OF ROPEGINTERFERON ALFA-2B IN HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA	20 年 月	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
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						
該当資料なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
該当資料なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera (PROUD-PV Study)	2013年 月～ 2016年 月	海外	—	評価
5.3.5.1-2.1	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	Clinical Study Report on the Longitudinal Evaluation of AOP2014 in Comparison to a Control Group (Standard First Line Treatment) through 24 Months of Treatment (CONTINUATION-PV Study)	2014年11月～	海外	Lancet Hematol. 2020;7: e196-208	評価
5.3.5.1-2.2	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	Clinical Study Report on the Longitudinal Evaluation of AOP2014 in Comparison to a Control Group (Standard First Line Treatment) through 36 Months of Treatment (CONTINUATION-PV Study)	2014年11月～	海外	Lancet Hematol. 2020;7: e196-208	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書						

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.5.2-1	PharmaEssentia Japan K.K.	Phase 2 single arm study of efficacy and safety of P1101 for polycythemia vera (PV) patients for whom the current standard of treatment is difficult to apply (A19-201 Study)	2019年12月～ 2021年■月	国内	—	評価
5.3.5.2-2	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	An open-label, prospective, multicentre, phase I/II dose escalation study to determine the maximum tolerated dose and to assess the safety and efficacy of P1101, PEG-Proline-Interferon α -2b in patients with Polycythaemia Vera (PEGINVERA Study)	2010年9月～ 2018年1月	海外	—	評価
5.3.5.2-3	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	An open-label, single arm, Phase III study to assess the self-administration of AOP2014 using a pre-filled pen, developed for the treatment of Polycythaemia Vera patients (PEN-PV Study)	2015年6月～ 2015年■月	海外	—	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	PharmaEssentia Corp.	AN INTEGRATED LONG-TERM ASSESSMENT OF ROPEGINTERFERON ALFA-2b IN THE TREATMENT OF POLYCYTHEMIA VERA	20■年■月	海外	—	参考
5.3.5.3-2	PharmaEssentia Corp.	Integrated Summary of Safety (ISS)	20■年■月	海外	—	参考
5.3.5.3-3	PharmaEssentia Corp.	INTEGRATED SUMMARY OF IMMUNOGENICITY (ISI)	20■年■月	海外	—	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	PharmaEssentia Corp.	Bioreseach Information (bimo)	—	海外	—	参考
5.3.5.4-2	PharmaEssentia Corp.	Ropeginterferon alfa-2b Prefilled Syringe Human Factors Validation Study Report	—	海外	—	参考
5.3.5.4-3	PharmaEssentia Corp.	PharmaEssentia Besremi Ropeginterferon alfa-2b Prefilled Syringe Human Factors Engineering Submission Report	20 年 月	海外	—	参考
5.3.5.4-4	PharmaEssentia Corp.	Use-Related Risk Analysis for PharmaEssentia Ropeginterferon al	—	海外	—	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT #1	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	—
5.3.6-2	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT #2	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	—
5.3.6-3	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT #3	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	—
5.3.6-4	PharmaEssentia Corp.	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report #1	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	—
5.3.6-5	PharmaEssentia Corp.	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report #2	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	—
5.3.6-6	PharmaEssentia Corp.	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report #3	20 年 月～ 20 年 月	海外	—	—

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

CTD No.- 資料番号	著者・表題・出典
5.4-1	Alvarado Y, Cortes J, Verstovsek S, et al. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2b in patients with essential thrombocythemia. Cancer Chemother. Pharmacol. 2003; 51(1):81-86.
5.4-2	Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. Am J Hematol. 1994; 47(2):89-93.
5.4-3	Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. Leukemia. 2005; 19(10):1847-1849.
5.4-4	Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20):2391-2405.
5.4-5	Asmana Ningrum R. Human interferon alpha-2b: a therapeutic protein for cancer treatment. Scientifica. 2014; 2014:970315.
5.4-6	Austin R, Straube J, Bruedigam C, et al. Distinct effects of ruxolitinib and interferon-alpha on murine JAK2V617F myeloproliferative neoplasm hematopoietic stem cell populations. Leukemia. 2020; 34(4):1075-1089.
5.4-7	Balsat M, Etienne M, Elhamri M, et al. Successful pregnancies in patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with interferon-alpha therapy during the tyrosine kinase inhibitors era. Eur J Haematol. 2018; 101(6):774-780.
5.4-8	Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: Is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? Semin. Hematol. 2004; 41(2 Suppl 3):15-17.
5.4-9	Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011; 29(6):761-770.
5.4-10	Barbui T, Ghirardi A, Masciulli A, et al. Second cancer in Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms (MPN-K). A nested case-control study. Leukemia. 2019; 33(8):1996-2005.
5.4-11	Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018; 32(5):1057-1069.
5.4-12	Barbui T, Vannucchi AM, Finazzi G, et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. Am J Hematol. 2017; 92(11):1131-1136.

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

5.4-13	Barosi G. An Immune Dysregulation in MPN. Curr Hemato Malig Rep. 2014; 9(4):331-339.
5.4-14	Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. Leukemia. 2007; 21(2):277-280.
5.4-15	Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. Blood. 2009; 113(20):4829-4833.
5.4-16	Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005; 365(9464):1054-1061.
5.4-17	Bose P and Verstovsek S. Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Ther Adv Hematol. 2019; 10:2040620719870052.
5.4-18	Bristol-Myers Squibb. Prescribing information, HYDREA® (hydroxyurea) capsules, for oral use. rev. Dec 2019.
5.4-19	Brochmann N, Flachs EM, Christensen AI, et al. Anxiety and depression in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: a nationwide population-based survey in Denmark. Clin Epidemiol. 2019; 11:23-33.
5.4-20	Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, et al. Pharmacodynamics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26(3):369-376.
5.4-21	Bywater M, Austin R, Straube J, et al. Distinct effects of ruxolitinib and interferon-alpha on JAK2V617F myeloproliferative neoplasm hematopoietic stem cell populations. Exp Hematol. 2019; 76:S60.
5.4-22	Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. Blood. 2012; 120(7):1409-1411.
5.4-23	Cario H. Childhood polycythemia/erythrocytoses: classification, diagnosis, clinical presentation, and treatment. Ann Hematol. 2005; 84(3):137-145.
5.4-24	Cario H, McMullin MF and Pahl HL. Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera. Ann Hematol. 2009; 88(8):713-719.
5.4-25	Elliott MA and Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost. 1997;23(5):463-472.

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

5.4-26	Falchi L, Newberry KJ and Verstovsek S. New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015; 15:S27-S33.
5.4-27	Ferrari A, Carobbio A, Masciulli A, et al. Clinical outcomes under hydroxyurea treatment in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2019; 104(12):2391-2399.
5.4-28	Finelli C, Gugliotta L, Gamberi B, et al. Relief of intractable pruritus in polycythemia vera with recombinant interferon alfa. Am J Hematol. 1993; 43(4):316-318.
5.4-29	Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, et al. Long Term Efficacy and Safety Results and Analysis of Dose Correlations from the Phase I/II Pegivera Study of Ropeninterferon Alfa-2b, a Novel IFNa-2b, in Polycythemia Vera Patient. Blood. 2015; 126(23):4056.
5.4-30	Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeninterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020; 7(3):e196-e208.
5.4-31	Gisslinger H, Ludwig H, Linkesch W, et al. Long-term interferon therapy for thrombocytosis in myeloproliferative diseases. Lancet. 1989; 1(8639):634-637.
5.4-32	Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther. 2000; 68(5):556-567.
5.4-33	Griesshammer M, Gisslinger H and Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol. 2015; 94(6):901-910.
5.4-34	Griesshammer M, Kiladjian J-J and Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. Ann Hematol. 2019; 98(5):1071-1082.
5.4-35	Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. Blood. 2009; 114(8):1477-1483.
5.4-36	Gull I, Samra ZQ, Aslam MS, et al. Heterologous expression, immunochemical and computational analysis of recombinant human interferon alpha 2b. SpringerPlus. 2013; 2(1):264.
5.4-37	Hanft VN, Fruchtman SR, Pickens CV, et al. Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. Blood. 2000; 95(11):3589-3593.
5.4-38	Hasselbalch HC. Perspectives on the increased risk of second cancer in patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. Eur J Haematol. 2015a; 94(2):96-98.

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

5.4-39	Hasselbalch HC and Björn ME. MPNs as Inflammatory Diseases: The Evidence, Consequences, and Perspectives. Mediators Inflamm. 2015b; 2015:102476.
5.4-40	Hasselbalch HC and Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? Semin. Immunopathol. 2019; 41(1):5-19.
5.4-41	Hoffman-La Roche. Prescribing information, PEGASYS® (peginterferon alfa-2a) injection, for subcutaneous use. rev. Oct 2017.
5.4-42	Ianotto JC, Curto-Garcia N, Lauermanova M, et al. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. Haematologica. 2019; 104(8):1580-1588.
5.4-43	ICH Q5E. Guidance for Industry: Q5E Comparability of Biotechnological/ Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. 2005.
5.4-44	ICH S6. Guidance for Industry: S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 1997.
5.4-45	Iglay K, Cao X, Mavros P, et al. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Medication Adherence With Once-weekly Versus Once-daily Therapy. Clin Ther. 2015; 37(8):1813-1821.
5.4-46	Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, et al. PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. Cancer. 2007; 110(9):2012-2018.
5.4-47	James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 2005; 434(7037):1144-1148.
5.4-48	Jamieson CH, Gotlib J, Durocher JA, et al. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103(16):6224-6229.
5.4-49	Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood. 2008; 112(8):3065-3072.
5.4-50	Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. J Clin Oncol. 2011a; 29(29):3907-3913.
5.4-51	Kiladjian JJ, Giraudier S and Cassinat B. Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. Leukemia. 2016; 30(4):776-781.

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

5.4-52	Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, et al. Thromboembolic Risk Reduction and High Rate of Complete Molecular Response with Long-Term Use of Ropeginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: Results from a Randomized Controlled Study. <i>Blood</i> . 2019; 134(Suppl 1):553.
5.4-53	Kiladjian JJ, Mesa RA and Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. <i>Blood</i> . 2011b; 117(18):4706-4715.
5.4-54	Kiladjian JJ, Soret-Dulphy J, Resche-Rigon M, et al. Ruxopeg, a Multi-Center Bayesian Phase 1/2 Adaptive Randomized Trial of the Combination of Ruxolitinib and Pegylated Interferon Alpha 2a in Patients with Myeloproliferative Neoplasm (MPN)-Associated Myelofibrosis. <i>Blood</i> . 2018; 132(Suppl 1):581.
5.4-55	Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. <i>J Clin Oncol</i> . 2002; 20(17):3703-3718.
5.4-56	Kishimoto H and Maehara M. Compliance and persistence with daily, weekly, and monthly bisphosphonates for osteoporosis in Japan: analysis of data from the CISA. <i>Arch Osteoporos</i> . 2015; 10:231.
5.4-57	Kissova J, Ovesna P, Penka M, et al. Second malignancies in philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms-single-center experience. <i>Anticancer Res</i> . 2014; 34(5):2489-2496.
5.4-58	Klatt C, Krüger I, Zey S, et al. Platelet-RBC interaction mediated by FasL/FasR induces procoagulant activity important for thrombosis. <i>J Clin Invest</i> . 2018; 128(9):3906-3925.
5.4-59	Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. <i>N Engl J Med</i> . 2005; 352(17):1779-1790.
5.4-60	Kralovics R, Teo SS, Li S, et al. Acquisition of the V617F mutation of JAK2 is a late genetic event in a subset of patients with myeloproliferative disorders. <i>Blood</i> . 2006; 108(4):1377-1380.
5.4-61	Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. <i>Blood</i> . 2007; 109(6):2446-2452.
5.4-62	Langer C, Lengfelder E, Thiele J, et al. Pegylated interferon for the treatment of high risk essential thrombocythemia: results of a phase II study. <i>Haematologica</i> . 2005; 90(10):1333-1338.
5.4-63	Larsen TS, Iversen KF, Hansen E, et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. <i>Leuk Res</i> . 2013; 37(9):1041-1045.
5.4-64	Larsen TS, Moller MB, de Stricker K, et al. Minimal residual disease and normalization of the bone marrow after long-term treatment with alpha-interferon2b in polycythemia vera. A report on molecular response patterns in seven patients in sustained complete hematological remission. <i>Hematology</i> . 2009; 14(6):331-334.

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

5.4-65	Levine RL and Gilliland DG. JAK-2 mutations and their relevance to myeloproliferative disease. Curr Opin Hematol. 2007; 14(1):43-47.
5.4-66	Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005; 7(4):387-397.
5.4-67	Lim Y, Lee JO and Bang SM. Incidence, Survival and Prevalence Statistics of Classical Myeloproliferative Neoplasm in Korea. J Korean Med Sci. 2016; 31(10):1579-1585.
5.4-68	Liu CH, Liang CC, Lin JW, et al. Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment-naïve dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. Gut. 2008; 57(4):525-530.
5.4-69	Liu E, Jelinek J, Pastore YD, et al. Discrimination of polycythemia and thrombocytoses by novel, simple, accurate clonality assays and comparison with PRV-1 expression and BFU-E response to erythropoietin. Blood. 2003; 101(8):3294-3301.
5.4-70	Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014; 123(14):2220-2228.
5.4-71	Lussana F and Rambaldi A. Inflammation and myeloproliferative neoplasms. J Autoimmun. 2017; 85:58-63.
5.4-72	Luxon BA, Grace M, Brassard D, et al. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. Clin Ther. 2002; 24(9):1363-1383.
5.4-73	Marcellino B, Hoffman R and Mascarenhas J. Does hydroxycarbamide therapy really induce leukemic transformation in patients with essential thrombocythemia? Leuk Res. 2019; 76:94-95.
5.4-74	Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol. 2005; 23(10):2224-2232.
5.4-75	Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013; 368(1):22-33.
5.4-76	Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. The CYTO-PV: A Large-Scale Trial Testing the Intensity of CYTOreductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients with Polycythemia Vera. Thrombosis. 2011; 2011:794240.
5.4-77	Masarova L, Bose P and Verstovsek S. The Rationale for Immunotherapy in Myeloproliferative Neoplasms. Curr Hematol Malig Rep. 2019; 14(4):310-327.

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

5.4-78	Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Haematol.</i> 2017; 4(4):e165-e175.
5.4-79	Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. Results of the Myeloproliferative Neoplasms - Research Consortium (MPN-RC) 112 Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a (PEG) Versus Hydroxyurea (HU) Therapy for the Treatment of High Risk Polycythemia Vera (PV) and High Risk Essential Thrombocythemia (ET) (Poster presentation). <i>Blood.</i> 2018; 132:Abst 577.
5.4-80	Massaro P, Foa P, Pomati M, et al. Polycythemia vera treated with recombinant interferon-alpha 2a: evidence of a selective effect on the malignant clone. <i>Am J Hematol.</i> 1997; 56(2):126-128.
5.4-81	Maze D, Kazi S, Gupta V, et al. Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Netw Open.</i> 2019; 2(10):e1912666.
5.4-82	McFarland DC, Polizzi H, Mascarenhas J, et al. Psychological Symptoms Among Patients With BCR-ABL-Negative Myeloproliferative Neoplasms. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2016; 14(12):1563-1570.
5.4-83	McLornan D, Percy M and McMullin MF. JAK2 V617F: a single mutation in the myeloproliferative group of disorders. <i>Ulster Med J.</i> 2006; 75(2):112-119.
5.4-84	McMullin MF. Reducing the burden of MPN. <i>Blood.</i> 2019; 134(18):1483-1484.
5.4-85	Mehta J, Wang H, Iqbal SU, et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2014; 55(3):595-600.
5.4-86	Meira LB, Bugni JM, Green SL, et al. DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice. <i>J Clin Invest.</i> 2008; 118(7):2516-2525.
5.4-87	Merck. Prescribing Information, PEGINTRON® (peginterferon alfa-2b) injection, for subcutaneous use. rev. Aug 2019.
5.4-88	Merck. Prescribing information, SYLATRON™ (peginterferon alfa-2b) for injection, for subcutaneous use. rev. Dec 2018.
5.4-89	Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). <i>Br J Haematol.</i> 2017; 176(1):76-85.
5.4-90	Mesa RA, Su Y, Woolfson A, et al. Development of a symptom assessment in patients with myelofibrosis: qualitative study findings. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2019; 17(1):61.

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

5.4-91	Messora C, Bensi L, Vecchi A, et al. Cytogenetic conversion in a case of polycythaemia vera treated with interferon-alpha. Br J Haematol. 1994; 86(2):402-404.
5.4-92	Michiels JJ and Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia Vera Study Group. Semin Thromb Hemost. 1997; 23(4):339-347.
5.4-93	Mondello P, Di Mirto C, Cuzzocrea S, et al. Interferon Alpha Has a Strong Anti-tumor Effect in Philadelphia-negative Myeloproliferative Neoplasms. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019; 19(8):e489-e495.
5.4-94	Mullally A, Brueedigam C, Poveromo L, et al. Depletion of Jak2V617F myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon- α in a murine model of polycythemia vera. Blood. 2013; 121(18):3692-3702.
5.4-95	Mullally A, Lane SW, Ball B, et al. Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells. Cancer Cell. 2010; 17(6):584-596.
5.4-96	Muller EW, de Wolf JT, Egger R, et al. Long-term treatment with interferon-alpha 2b for severe pruritus in patients with polycythaemia vera. Br J Haematol. 1995; 89(2):313-318.
5.4-97	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloproliferative Neoplasms Version 2.2019.
5.4-98	National Heart Lung and Blood Institute. Polycythemia Vera. 2021. Retrieved Oct 2021, from https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/polycythemia-vera
5.4-99	Pamuk GE, Turgut B, Vural Ö, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the skin in chronic myeloid leukaemia: complication of hydroxyurea therapy. Clin Lab Haematol. 2003; 25(5):329-331.
5.4-100	Pardanani A, Lasho TL, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007; 21(9):1960-1963.
5.4-101	Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet Oncol. 2017; 18(1):88-99.
5.4-102	Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. Leukemia. 2010; 24(9):1574-1579.
5.4-103	Pedersen RK, Andersen M, Knudsen TA, et al. Data-driven analysis of JAK2V617F kinetics during interferon-alpha2 treatment of patients with polycythemia vera and related neoplasms. Cancer Med. 2020; 9(6):2039-2051.

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

5.4-104	Perner F, Perner C, Ernst T, et al. Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. <i>Cells</i> . 2019; 8(8):854.
5.4-105	Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. <i>Blood</i> . 2013; 122(6):893-901.
5.4-106	Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. <i>J Clin Oncol</i> . 2009; 27(32):5418-5424.
5.4-107	Raedler LA. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera: Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. <i>Am Health Drug Benefits</i> . 2014; 7(7 Suppl 3):S36-S47.
5.4-108	Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. <i>Blood</i> . 2014; 123(22):e123-e133.
5.4-109	Rungjirajitranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. <i>BMC Cancer</i> . 2019; 19(1):184.
5.4-110	Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. <i>Cancer</i> . 2006; 106(11):2397-2405.
5.4-111	Scagnolari C, Bellomi F, Trombetti S, et al. Expression of biomarkers of interferon type I in patients suffering from chronic diseases. <i>Clin Exp Immunol</i> . 2007; 147(2):270-276.
5.4-112	Schering. Prescribing information, INTRON® (Interferon alfa-2b) A, Interferon alfa-2b recombinant for injection. rev. May 2018.
5.4-113	Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. <i>N Engl J Med</i> . 2007; 356(5):459-468.
5.4-114	Shammo JM and Stein BL. Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i> . 2016; 2016(1):552-560.
5.4-115	Silver RT. Recombinant interferon-alpha for treatment of polycythaemia vera (Letter to the Editor). <i>Lancet</i> . 1988; 2(8607):403.
5.4-116	Singh A and Xu Y-J. The Cell Killing Mechanisms of Hydroxyurea. <i>Genes</i> . 2016; 7(11):99.
5.4-117	Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. <i>Br J Haematol</i> . 2016; 174(3):382-396.

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

5.4-118	Stein BL, Oh ST, Berenzon D, et al. Polycythemia vera: An appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F. J Clin Oncol. 2015; 33(33):3953-3960.
5.4-119	Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, et al. 3023 Mayo Clinic Patients with Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. Mayo Clin Proc. 2019; 94(4):599-610.
5.4-120	Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clin Proc. 2003; 78(2):174-194.
5.4-121	Tefferi A and Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2019; 94(1):133-143.
5.4-122	Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014; 124(16):2507-2513; quiz 2615.
5.4-123	Tefferi A, Lasho TL, Huang J, et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. Leukemia. 2008; 22(4):756-761.
5.4-124	Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. Cancer. 2006; 106(3):631-635.
5.4-125	Tefferi A and Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. JAMA Oncol. 2015; 1(1):97-105.
5.4-126	Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia. 2013; 27(9):1874-1881.
5.4-127	Tefferi A and Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. Semin Hematol. 2005; 42(4):206-220.
5.4-128	Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood. 2007; 110(4):1092-1097.
5.4-129	Tefferi A and Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia. 2008; 22(1):14-22.
5.4-130	Teofili L, Foà R, Giona F, et al. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? Haematologica. 2008; 93(2):169-172.

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

5.4-131	Theocharides A, Passweg JR, Medinger M, et al. The allele burden of JAK2 mutations remains stable over several years in patients with myeloproliferative disorders. <i>Haematologica</i> . 2008; 93(12):1890-1893.
5.4-132	Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. <i>Am J Hematol</i> . 2014; 89(6):581-587.
5.4-133	Usui N. JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues-leukemia: 4. Chronic myelogenous leukemia (CML)/myeloproliferative neoplasms (MPN). <i>Int J Hematol</i> . 2017; 106(5):591-611.
5.4-134	Utke Rank C, Weis Bjerrum O, Larsen TS, et al. Minimal residual disease after long-term interferon-alpha2 treatment: a report on hematological, molecular and histomorphological response patterns in 10 patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. <i>Leuk Lymphoma</i> 2016; 57(2):348-354.
5.4-135	Vainchenker W and Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. <i>Blood</i> . 2017; 129(6):667-679.
5.4-136	Vannucchi AM. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. <i>Intern Emerg Med</i> . 2010; 5(3):177-184.
5.4-137	Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. <i>Leukemia</i> . 2007; 21(9):1952-1959.
5.4-138	Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. <i>Leukemia</i> . 2008; 22(7):1299-1307.
5.4-139	Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. <i>N Engl J Med</i> . 2015; 372(5):426-435.
5.4-140	Vardiman JW, Harris NL and Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. <i>Blood</i> . 2002; 100(7):2292-2302.
5.4-141	Verger E, Soret-Dulphy J, Maslah N, et al. Ropoginterferon alpha-2b targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells in vitro and in vivo. <i>Blood Cancer J</i> . 2018; 8(10):94.
5.4-142	Walton BL, Lehmann M, Skorczewski T, et al. Elevated hematocrit enhances platelet accumulation following vascular injury. <i>Blood</i> . 2017; 129(18):2537-2546.
5.4-143	Wasserman LR. The treatment of polycythemia. A panel discussion. <i>Blood</i> . 1968; 32(3):483-487.

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

5.4-144	Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. <i>Sci Transl Med.</i> 2018; 10(436):eaan8292.
5.4-145	Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. <i>Br J Haematol.</i> 2005; 131(2):208-213.
5.4-146	World Health Organization. ATC/DDD Index 2019. 2019a.
5.4-147	World Health Organization. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review). WHO/EMP/RHT/TSN/2019.1. 2019b. Retrieved Oct 2021, from https://www.who.int/medicines/services/inn/BioReview2019.pdf?ua=1
5.4-148	Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. <i>Blood.</i> 2019; 134(18):1498-1509.
5.4-149	Abraham AK, Kagan L, Kumar S, et al. Type I interferon receptor is a primary regulator of target -mediated drug disposition of interferon- β in mice. <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 2010; 334(1):327-332.
5.4-150	Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph ⁻ -negative MPN. <i>Am. J. Hematol.</i> 2012; 87(5):552-554.
5.4-151	AOP Pharmaceuticals. Besremi Summary of Product Characteristics. 2019.
5.4-152	Baker DP, Lin EY, Lin K, et al. N-terminally PEGylated human interferon- β -1a with improved pharmacokinetic properties and in vivo efficacy in a melanoma angiogenesis model. <i>Bioconj. Chem.</i> 2006; 17(1):179-188.
5.4-153	Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European Leukemia Net (ELN) consensus process. <i>Br J Haematol.</i> 2010; 148(6):961-963.
5.4-154	Barosi G, Tefferi A, Besses C, et al. Clinical end points for drug treatment trials in BCR-ABL1-negative classic myeloproliferative neoplasms: consensus statements from European LeukemiaNET (ELN) and International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT). <i>Leukemia.</i> 2015; 29(1):20-26.
5.4-155	Bertozzi I, Bogoni G, Biagetti G, Duner E, Lombardi AM, Fabris F, et al. Thromboses and hemorrhages are common in MPN patients with high JAK2V617F allele burden. <i>Ann Hematol.</i> 2017;96(8):1297-302.
5.4-156	Biogen. Prescribing information for PLEGRIDY®. rev 07/2019.
5.4-157	Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. <i>J Psychosom Res.</i> 2002 Feb;52(2):69-77. Review.
5.4-158	Bocci V, Pacini A, Pessina GP, et al. Metabolism of interferon: hepatic clearance of native and desialylated interferon. <i>J. Gen. Virol.</i> 1977; 35(3):525-534.

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

5.4-159	Brennan BJ, Xu ZX and Grippo JF. Evaluation of the absolute bioavailability of pegylated interferon alfa-2a after subcutaneous administration to healthy male volunteers: an open-label, randomized, parallel-group study. Clin. Ther. 2012; 34(9):1883-1891.
5.4-160	Bukowski RM, Tendler C, Cutler D, et al. Treating cancer with PEG Intron: pharmacokinetic profile and dosing guidelines for an improved interferon- α -2b formulation. Cancer 2002; 95(2):389-396.
5.4-161	Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011:215-221.
5.4-162	Crowley J and Ankerst DP. Handbook of statistics in clinical oncology. Second Edition, Boca Raton, Chapman & Hall/CRC Press, 2005.
5.4-163	Daud AI, Xu C, Hwu WJ, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of adjuvant pegylated interferon α -2b in patients with resected high-risk melanoma. Cancer Chemother. Pharmacol. 2011; 67(3):657-666.
5.4-164	Dayneka NL, Garg V and Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. J. Pharmacokinet. Biopharm. 1993; 21(4):457-478.
5.4-165	Drugs@FDA. FDA-Approved Drug Products. 2019; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ . Accessed 2019.
5.4-166	FDA. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005.
5.4-167	FDA. Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. August 2014.
5.4-168	FDA. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. January 2019.
5.4-169	FDA. Guidance for Industry: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies. October 2017.
5.4-170	FDA. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. May 2003.
5.4-171	FDA. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. March 2010.
5.4-172	FDA. Guidance for Industry: S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. July 1997.
5.4-173	Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. J. Pharm. Sci. 2008; 97(10):4167-4183.
5.4-174	Foster GR. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004; 20(8):825-830.
5.4-175	Garay RP and Labaune JP. Immunogenicity of polyethylene glycol (PEG). The Open Conference Proceedings Journal 2011; 2:104-107.
5.4-176	Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, et al. The conduct of in vitro studies to address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: a perspective of the pharmaceutical research and manufacturers of America. Drug Metab. Dispos. 2009; 37(7):1355-1370.
5.4-177	Gupta S, Jen J, Kolz K, et al. Dose selection and population pharmacokinetics of PEG-Intron in patients with chronic myelogenous leukaemia. Br. J. Clin. Pharmacol. 2006; 63(3):292-299.
5.4-178	Gupta SK, Pittenger AL, Swan SK, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon- α 2b in patients with chronic renal dysfunction. J. Clin. Pharmacol. 2002; 42(10):1109-1115.
5.4-179	Harris JM, Martin NE and Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet. 2001; 40(7):539-551.
5.4-180	Hu X, Cui Y, White J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the randomized ADVANCE study. Br. J. Clin. Pharmacol. 2015; 79(3):514-522.

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

5.4-181	Hu X, Miller L, Richman S, et al. A novel PEGylated interferon beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> 2012; 52(6):798-808.
5.4-182	Ivens IA, Baumann A, McDonald TA, et al. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers. <i>Haemophilia</i> 2013; 19(1):11-2
5.4-183	Jen JF, Glue P, Ezzet F, et al. Population pharmacokinetic analysis of pegylated interferon alfa-2b and interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> 2001; 69(6):407-421.
5.4-184	Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. <i>Blood.</i> 2006; 108(6):2037-2040.
5.4-185	Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. <i>World J Gastroenterol.</i> 2005 Mar 28;11(12):1769-74.
5.4-186	Mager DE and Jusko WJ. General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition. <i>J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.</i> 2001; 28(6):507-532.
5.4-187	Mager DE and Krzyzanski W. Quasi-equilibrium pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition. <i>Pharm. Res.</i> 2005; 22(10):1589-1596.
5.4-188	Matthews SJ and McCoy C. Peginterferon alfa-2a: a review of approved and investigational uses. <i>Clin. Ther.</i> 2004; 26(7):991-1025.
5.4-189	McDonald TA, Zepeda ML, Tomlinson MJ, et al. Subcutaneous administration of biotherapeutics: current experience in animal models. <i>Curr. Opin. Mol. Ther.</i> 2010; 12(4):461-470.
5.4-190	Meibohm B and Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> 2012; 52(1 Suppl):54S-62S.
5.4-191	Miyachi N, Zagrijtschuk O, Kang L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ropeginterferon alfa-2b in healthy Japanese and Caucasian subjects after single subcutaneous administration. <i>Clin Drug Investig.</i> 2021; 41(4):391-404.
5.4-192	Nissen MH, Larsen JK, Plesner T, Olesen BK, Ernst P. α -interferon induces enhanced expression of HLAABC antigens and β -2-microglobulin in vivo and in vitro in various subsets of human lymphoid cells. <i>Clin Exp Immunol.</i> 1987;69(3):632-638.
5.4-193	Olsson I, Mykletun A and Dahl A. The hospital anxiety and depression rating scale: A cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. <i>BMC Psychiatry.</i> 2005, 5:46.
5.4-194	Parasuraman S, DiBonaventura M, Reith K, et al. Patterns of hydroxyurea use and clinical outcomes among patients with polycythemia vera in real-world clinical practice: a chart review. <i>Exp Hematol Oncol</i> 2016; 5:3.
5.4-195	Pepinsky RB, LePage DJ, Gill A, et al. Improved pharmacokinetic properties of a polyethylene glycolmodified form of interferon- β -1a with preserved in vitro bioactivity. <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 2001; 297(3):1059-1066.
5.4-196	Remes K, Tienhaara A, Pelliniemi TT. Effects of Alpha-Interferon on Serum Beta-2-Microglobulin. <i>Leuk Lymphoma.</i> 1996;21(3-4):233-238.
5.4-197	Rodriguez GI, Kuhn JG, Weiss GR, et al. A bioavailability and pharmacokinetic study of oral and intravenous hydroxyurea. <i>Blood</i> 1998; 91(5):1533-1541.

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

5.4-198	Shirane S, Araki M, Morishita S, Edahiro Y, Sunami Y, Hironaka Y, et al. Consequences of the JAK2V617F allele burden for the prediction of transformation into myelofibrosis from polycythemia vera and essential thrombocythemia. Int J Hematol. 2015;101(2):148-53.
5.4-199	Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Health Qual Life Outcomes. 2003 Aug 1;1:29.
5.4-200	Sumpio BE, Ernstoff MS and Kirkwood JM. Urinary excretion of interferon, albumin, and β 2-microglobulin during interferon treatment. Cancer Res. 1984; 44(8):3599-3603
5.4-201	Talpaz M, O'Brien S, Rose E, et al. Phase 1 study of polyethylene glycol formulation of interferon α -2B (Schering 54031) in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. Blood 2001; 98(6):1708-1713.
5.4-202	Vugmeyster Y, Harrold J and Xu X. Absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) studies of biotherapeutics for autoimmune and inflammatory conditions. AAPS J 2012; 14(4):714-727.
5.4-203	Webster R, Didier E, Harris P, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab. Dispos. 2007; 35(1):9-16.
5.4-204	Yarbro JW. Further studies on the mechanism of action of hydroxyurea. Cancer Res. 1968; 28(6):1082-1087.
5.4-205	FDA Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, 2018.