タービー皮下注 3 mg
タービー皮下注 40 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本申請に関する品質試験，非臨床試験，及び臨床試験の一覧をそれぞれ，表 1.5-2，表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果
多発性骨髄腫の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2 開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3 臨床開発経緯
申請効能又は効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質試験の一覧

試験項目		実施時期
規格及び試験方法，分析法バリデーション		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
安定性	原薬	20[redacted]年[redacted]月～実施中
	製剤	20[redacted]年[redacted]月～実施中

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	安全性薬理試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
薬物動態試験	吸収	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
毒性試験	反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	局所刺激性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
1/2	国際共同	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	64407564MMY1001（評価資料）	2018 年 1 月 3 日～実施中
1	国内	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	64407564MMY1003（評価資料）	2021 年 5 月 20 日～実施中

1.6　外国における使用状況等に関する資料

トアルクエタマブはプロテアソーム阻害剤，免疫調節剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体を含む複数の前治療歴を有する再発又は難治性多発性骨髄腫に対し，米国において 2023 年 8 月 9 日に初めて承認され，続いて欧州連合（EU）において 2023 年 8 月 21 日に承認された。2025 年 2 月現在，米国および EU に加え，22 カ国において同適応症で承認されている。

米国および EU における本剤の承認状況の概要を表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示す。

また，外国の添付文書［USPI（米国）及び SmPC（EU）］，並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国におけるトアルクエタマブの承認状況

<table>
<tr><td>販売名</td><td>TALVEY™ (talquetamab-tgvs) injection, for subcutaneous use</td></tr>
<tr><td>承認時期</td><td>2023 年 8 月</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む神経毒性

警告の全文については USPI 全文を参照のこと。
TALVEY の投与を受けている患者では，生命を脅かす反応や致死的な反応を含むサイトカイン放出症候群（CRS）が起こる可能性がある。CRS のリスクを低減するため，TALVEY による治療を漸増投与で開始する。CRS が消失するまで TALVEY の投与を中断するか，重症度に応じて投与を恒久的に中止する。
TALVEY の投与を受けた患者では，免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）や重篤で生命を脅かす又は致死的な反応を含む神経毒性が生じる可能性がある。投与中は，ICANS を含む神経毒性の徴候又は症状について被験者をモニタリングすること。重症度に応じて，TALVEY の投与を中断又は恒久的に中止する。
TALVEY は，TECVAYLI and TALVEY Risk Evaluation and Mitigation Strategy（REMS）と呼ばれるプログラムの枠組み内での使用に限られる。</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>注射剤
単回投与バイアル 3 mg/1.5 mL (2 mg/mL)
単回投与バイアル 40 mg/mL</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>プロテアソーム阻害剤，免疫調節剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体を含む 4 ライン以上の前治療歴を有する，再発又は難治性多発性骨髄腫の成人患者の治療

この効能・効果は，奏効率及び奏効の持続性に基づき迅速承認された。検証的試験において臨床的ベネフィットが証明及び説明されることによって，当該効能・効果に対する本承認が見込まれる。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>・ 皮下注射専用
・ 漸増投与スケジュール内の全ての投与において投与後 48 時間の入院を行うこと。
・ 推奨される前投薬を行うこと。
・ 調製及び投与方法については USPI 全文を参照すること。

<table>
<tr><th colspan="4">TALVEY 週 1 回投与スケジュール</th></tr>
<tr><th>投与スケジュール</th><th>日</th><th colspan="2">投与量 [a]</th></tr>
<tr><td rowspan="3">漸増投与
スケジュール</td><td>1 日目</td><td>漸増用量 1</td><td>0.01 mg/kg</td></tr>
<tr><td>4 日目 [b]</td><td>漸増用量 2</td><td>0.06 mg/kg</td></tr>
<tr><td>7 日目 [b]</td><td>初回治療用量</td><td>0.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>週 1 回
投与スケジュール</td><td>初回治療用量投与 1 週後，以降は 1 週毎 [c]</td><td>以降の治療用量</td><td>0.4 mg/kg 週 1 回</td></tr>
</table>
a：実際の体重に基づく。
b：前回の投与から 2~4 日後に投与することができるが，副作用の回復を考慮し，前回の投与から最大 7 日後まで投与してもよい。
c：週 1 回の投与間隔は 6 日間以上とする。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th colspan="4">TALVEY 2 週に 1 回投与スケジュール</th></tr>
<tr><th>投与スケジュール</th><th>日</th><th colspan="2">投与量 [a]</th></tr>
<tr><td rowspan="4">漸増投与
スケジュール</td><td>1 日目</td><td>漸増用量 1</td><td>0.01 mg/kg</td></tr>
<tr><td>4 日目 [b]</td><td>漸増用量 2</td><td>0.06 mg/kg</td></tr>
<tr><td>7 日目 [b]</td><td>漸増用量 3</td><td>0.4 mg /kg</td></tr>
<tr><td>10 日目 [c]</td><td>初回治療用量</td><td>0.8 mg /kg</td></tr>
<tr><td>2 週に 1 回
投与スケジュール</td><td>初回治療用量投与 2 週後，以降は 2 週毎 [d]</td><td>以降の治療用量</td><td>0.8 mg /kg 2 週に 1 回</td></tr>
</table>
a：実際の体重に基づく。
b：前回の投与から 2~4 日後に投与することができるが，副作用の回復を考慮し，前回の投与から最大 7 日後まで投与してもよい。
c：漸増用量 3 の 2~7 日後に投与する。
d：2 週に 1 回の投与間隔は 12 日間以上とする。
</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>警告及び使用上の注意</td><td>
・ 口腔毒性及び体重減少：口腔毒性及び体重減少をモニタリングする。重症度に応じて投与を中断又は恒久的に中止する。
・ 感染症：重篤な，生命を脅かす，又は致死的な感染症を引き起こす可能性がある。感染症の徴候及び症状をモニタリングし適切に治療すること。重症度に応じて，投与を中断又は恒久的な投与中止を検討する。
・ 血球減少症：全血球数をモニタリングする。
・ 皮膚毒性：発疹の進行を含む皮膚毒性をモニタリングし，早期介入を行い，適切に治療すること。重症度に応じて推奨される場合は投与を中断する。
・ 肝毒性：ベースライン時及び投与期間中は臨床的に必要な場合，肝酵素及びビリルビンをモニタリングすること。重症度に応じて，投与を中断又は恒久的な投与中止を検討する。
・ 胚・胎児毒性：胎児に有害な影響を及ぼすおそれがある。妊娠可能な女性には，胎児に対する潜在的リスクを説明し，有効な避妊法を使用するよう指導すること。
</td></tr>
</table>

表 1.6-2 EU におけるトアルクエタマブの承認状況

<table>
<tr><td>販売名</td><td>TALVEY 2 mg/mL solution for injection
TALVEY 40 mg/mL solution for injection</td></tr>
<tr><td>承認時期</td><td>2023 年 8 月</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>注射剤
TALVEY 2 mg/mL solution for injection
本剤は 1.5 mL 中にトアルクエタマブとして 3 mg（2 mg/mL）を含有する。
TALVEY 40 mg/mL solution for injection
本剤は 1 mL 中にトアルクエタマブとして 40 mg（40 mg/mL）を含有する。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>免疫調節剤，プロテアソーム阻害剤，抗 CD38 抗体を含む少なくとも 3 つの治療歴を有し，かつ直近の治療で病勢進行が認められた再発又は難治性多発性骨髄腫の成人患者に対する単剤療法</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
漸増期における TALVEY の各用量の投与前には前投薬を投与すること。
TALVEY は，表 1 の投与スケジュールに従って週 1 回又は 2 週に 1 回皮下投与する。0.4 mg/kg 週 1 回の投与スケジュールに従って投与を受け，少なくとも連続 2 回の疾患評価で十分な臨床効果が得られた患者は，0.8 mg/kg 2 週に 1 回の投与スケジュールへの切り替えを検討することができる。
表 1：推奨用量
<table>
<tr><th>投与スケジュール</th><th>期</th><th>日</th><th>TALVEY 用量</th></tr>
<tr><td rowspan="4">週 1 回
投与スケジュール</td><td rowspan="3">漸増期</td><td>1 日目</td><td>0.01 mg/kg</td></tr>
<tr><td>3 日目 [b]</td><td>0.06 mg/kg</td></tr>
<tr><td>5 日目 [b]</td><td>0.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>治療期</td><td>その後週 1 回 [c]</td><td>0.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="5">2 週に 1 回
投与スケジュール</td><td rowspan="4">漸増期</td><td>1 日目</td><td>0.01 mg/kg</td></tr>
<tr><td>3 日目 [b]</td><td>0.06 mg/kg</td></tr>
<tr><td>5 日目 [b]</td><td>0.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>7 日目 [b]</td><td>0.8 mg/kg</td></tr>
<tr><td>治療期</td><td>その後 2 週に 1 回 [c]</td><td>0.8 mg/kg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	[a] 実際の体重に基づき，皮下投与する。 [b] 前回の投与から 2~4 日後に投与することができるが，副作用の回復を考慮し，前回の投与から最大 7 日後まで投与してもよい。 [c] 週 1 回の投与の間隔は 6 日間以上，2 週に 1 回の投与の間隔は 12 日間以上あけること。 TALVEY 漸増期のすべての投与後 48 時間は，医療機関の近くに滞在し，CRS 及び ICANS の徴候及び症状をモニタリングされるよう患者を指導する。 *治療期間* 患者は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで TALVEY による治療を受けること。
禁忌	トアルクエタマブ又は SmPC に記載された添加剤のいずれかに対する過敏症
警告及び使用上の注意	<u>トレーサビリティ</u> 生物学的製剤のトレーサビリティを改善するために，投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。 <u>CRS</u> TALVEY の投与を受けた患者では，生命を脅かす又は致死的な CRS が発現する可能性がある。CRS の臨床徴候及び症状には，発熱，低血圧，悪寒，低酸素症，頭痛，頻脈及びトランスアミナーゼ上昇が含まれるが，これらに限定されない。生命を脅かす可能性がある CRS の合併症には，心機能障害，急性呼吸窮迫症候群，神経毒性，腎不全/肝不全，及び播種性血管内凝固症候群（DIC）などがあると考えられる。 TALVEY による治療は漸増期の投与から開始し，CRS のリスクを軽減するため，漸増期の TALVEY の各投与前に前投薬（コルチコステロイド，抗ヒスタミン剤及び解熱剤）を投与すること。投与後は患者の状態を適宜観察すること。前回の投与後に CRS が発現した患者では，前投薬を次回の TALVEY 投与の前に投与すること。 過去に T 細胞リダイレクト療法を受けて Grade 3 以上の CRS を発現した患者は臨床試験から除外された。キメラ抗原受容体（CAR）T 細胞療法又はその他の T 細胞誘導剤による重度の CRS の既往が TALVEY の安全性に影響を及ぼす可能性があることは否定できない。治療の潜在的ベネフィットと神経学的事象のリスクを慎重に比較検討し，これらの患者に TALVEY を投与する際は十分に注意すること。 CRS の徴候又は症状が発現した場合は，医師の診察を受けるよう患者に指導すること。CRS の最初の徴候が認められた時点で，直ちに入院について評価を行い，重症度に応じてトシリズマブ及び/又はコルチコステロイドによる支持療法を開始する。CRS 発現中は骨髄増殖因子，特に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の使用を避けること。CRS が回復するまで TALVEY を中断する。 <u>ICANS を含む神経毒性</u> TALVEY の投与後に，重篤又は生命を脅かす，ICANS を含む神経毒性が発現している。 致死的な反応を含む ICANS が TALVEY の投与後に発現している。ICANS は，CRS と同時に発現する場合，CRS の回復後に発現する場合，又は CRS が発現していなくても発現する場合がある。ICANS の臨床徴候及び症状には，錯乱状態，意識レベルの低下，失見当識，傾眠，嗜眠，精神緩慢などがあるが，これらに限定されない。 神経毒性の徴候及び症状について患者をモニタリングし，速やかに治療すること。ICANS を含む神経毒性の徴候又は症状が発現した場合は，医師の診察を受けるよう患者に指導すること。ICANS を含む神経毒性の最初の徴候が認められた時点で，直ちに患者を評価し，重症度に応じて支持療法を行うこと。Grade 2 以上の ICANS が発現した患者には，次回の TALVEY 投与後 48 時間は医療機関の近くに滞在するよう指示し，徴候及び症状をモニタリングすること。 ICANS 及びその他の神経毒性が発現した場合は，重症度に応じて TALVEY の投与を中断又は中止し，SmPC に示した管理上の推奨事項に従うこと。 ICANS の潜在的リスクのため，中枢神経系に骨髄腫病変を有する患者やその他の臨床的に重要な中枢神経系病変を有する患者は試験から除外されたため，トアルクエタマブの使用に関するデータはない。

	ICANS が発現する可能性があるため，漸増期中及び漸増期終了後 48 時間，あるいは神経症状が新たに発現した場合は症状が回復するまで，自動車の運転や機械の操作を避けるよう患者に指示すること。 *神経毒性の管理* ICANS を含む神経毒性の最初の徴候が認められた時点で、神経学的評価を検討する。神経症状の他の原因を除外すべきである。副作用が回復するまで投与を中断すること。重篤又は生命を脅かす神経毒性が発現した場合は、集中治療及び支持療法を行うこと。 口腔毒性 味覚異常，口内乾燥，嚥下障害，口内炎などの口腔毒性は，TALVEY による治療により非常に多く発現する。 口腔毒性の徴候及び症状について患者をモニタリングすること。口腔毒性の徴候又は症状が発現した場合は，医師の診察を受けるよう患者に助言し，支持療法を行うこと。支持療法には，唾液分泌促進薬，ステロイド含嗽剤，栄養士との相談などがある。TALVEY を中断するか，投与頻度を減らすことを検討すること。 時間の経過とともに顕著な体重減少が生じることがある。治療中は体重変化を定期的にモニタリングすること。臨床的に重要な体重減少はより詳細に評価する必要がある。TALVEY を中断するか，投与頻度を減らすことを検討すること。 重篤な感染症 TALVEY の投与を受けた患者において，生命を脅かす又は致死的な感染症を含む重篤な感染症が報告されている。TALVEY の投与前及び投与中は感染症の徴候及び症状をモニタリングし，適切に治療すること。各国のガイドラインに従って抗菌薬を予防的に投与する。重篤な活動性感染症の患者には投与しないこと。SmPC の指示に従って TALVEY を中断する。感染症を示唆する徴候又は症状が発現した場合は，医師の診察を受けるよう患者を指導すること。 低γグロブリン血症 TALVEYの投与を受けた患者で低γグロブリン血症が報告されている。TALVEYによる治療中は免疫グロブリン値をモニタリングすること。低ガンマグロブリン血症患者の治療には静脈内あるいは皮下免疫グロブリン療法が用いられた。感染症に対する予防措置，抗生物質又は抗ウイルス薬の予防投与，免疫グロブリン補充療法など，各実施医療機関のガイドラインに従って患者を治療する。 血球減少症 TALVEY の投与を受けた患者において，Grade 3 又は 4 の好中球減少症，発熱性好中球減少症及び血小板減少症が認められている。血球減少症の大部分は最初の 8 週間から 10 週間に発現した。ベースライン時及び投与中は定期的に全血球数をモニタリングすること。各実施医療機関のガイドラインに従って支持療法を行う。 好中球減少症の患者については，感染症の徴候をモニタリングすること。必要に応じて TALVEY の投与を中断すること。 皮膚反応 TALVEY は，発疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑，紅斑性皮疹などの皮膚反応や，爪の障害を引き起こす可能性がある。発疹の進行を含む皮膚反応をモニタリングし，早期の介入及びコルチコステロイドによる治療を行うこと。Grade 3 以上の発疹又は Grade 1 もしくは 2 の発疹の悪化に対しては，経口ステロイドも投与する。発疹以外の皮膚反応については，用量調節を検討してもよい。 皮膚反応及び爪の障害が発現した場合は，重症度に応じてTALVEYの投与を中断し，実施医療機関のガイドラインに従うこと。 ワクチン TALVEYを服用すると，ワクチンに対する免疫反応が低下する可能性がある。TALVEY投与中又は投与後の生ウイルスワクチンによる予防接種の安全性は検討されていない。投与開始の少なくとも 4 週間前から，投与期間中及び投与後少なくとも 4 週間は，生ウイルスワクチンの接種は推奨されない。 妊娠可能な女性/避妊

	妊娠可能な女性については，TALVEY の投与を開始する前に，の妊娠状況を確認すること。 妊娠可能な女性は，本剤の投与中及び最終投与後 3 ヵ月間は有効な避妊法を使用すること。 添加剤 本剤のナトリウム含有量は投与量あたり 1 mmol（23 mg）未満であり，事実上「ナトリウムフリー」である。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

TRADENAME (talquetamab)

[redacted] 20[redacted]
Version [redacted]

[redacted]

1～29頁は非公開のため省略

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

TALVEY™ (talquetamab-tgvs) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2023

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY, including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME
See full prescribing information for complete boxed warning.

Cytokine release syndrome (CRS), including life-threatening or fatal reactions, can occur in patients receiving TALVEY. Initiate TALVEY treatment with step-up dosing to reduce the risk of CRS. Withhold TALVEY until CRS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.2, 2.5, 5.1)

Neurologic toxicity, including immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), and serious and life-threatening or fatal reactions, can occur in patients receiving TALVEY. Monitor patients for signs or symptoms of neurologic toxicity, including ICANS, during treatment. Withhold or permanently discontinue TALVEY based on severity. (2.5, 5.2)

TALVEY is available only through a restricted program called the TECVAYLI and TALVEY Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). (5.3)

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

TALVEY is a bispecific GPRC5D-directed CD3 T-cell engager indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1)

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

- For subcutaneous injection. (2.2)
- Patients should be hospitalized for 48 hours after all doses within the step-up dosing schedule. (2.1)
- Administer pretreatment medications as recommended. (2.3)
- See Full Prescribing Information for instructions on preparation and administration. (2.6)

TALVEY Weekly Dosing Schedule (2.2)

Dosing schedule	Day	Dose[a]	
Step-up dosing schedule	Day 1	Step-up dose 1	0.01 mg/kg
	Day 4[b]	Step-up dose 2	0.06 mg/kg
	Day 7[b]	First treatment dose	0.4 mg/kg
Weekly dosing schedule	One week after first treatment dose and weekly thereafter[c]	Subsequent treatment doses	0.4 mg/kg once weekly

[a] Based on actual body weight.
[b] Dose may be administered between 2 to 4 days after the previous dose and may be given up to 7 days after the previous dose to allow for resolution of adverse reactions.
[c] Maintain a minimum of 6 days between weekly doses.

TALVEY Biweekly (Every 2 Weeks) Dosing Schedule (2.2)

Dosing schedule	Day	Dose[a]	
Step-up dosing schedule	Day 1	Step-up dose 1	0.01 mg/kg
	Day 4[b]	Step-up dose 2	0.06 mg/kg
	Day 7[b]	Step-up dose 3	0.4 mg/kg
	Day 10[c]	First treatment dose	0.8 mg/kg
Biweekly (every 2 weeks) dosing schedule	Two weeks after first treatment dose and every 2 weeks thereafter[d]	Subsequent treatment doses	0.8 mg/kg every 2 weeks

[a] Based on actual body weight.
[b] Dose may be administered between 2 to 4 days after the previous dose and may be given up to 7 days after the previous dose to allow for resolution of adverse reactions.
[c] Dose may be administered between 2 to 7 days after step-up dose 3.
[d] Maintain a minimum of 12 days between biweekly (every 2 weeks) doses.

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

Injection
- 3 mg/1.5 mL (2 mg/mL) in a single-dose vial (3)
- 40 mg/mL in a single-dose vial (3)

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

None. (4)

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

- Oral Toxicity and Weight Loss: Monitor for oral toxicity and weight loss. Withhold or permanently discontinue based on severity. (5.4)
- Infections: Can cause serious, life-threatening, or fatal infections. Monitor for signs and symptoms of infection; treat appropriately. Withhold or consider permanent discontinuation based on severity. (5.5)
- Cytopenias: Monitor complete blood counts. (5.6)
- Skin Toxicity: Monitor for skin toxicity, including rash progression, for early intervention and treat appropriately. Withhold as recommended based on severity. (5.7)
- Hepatotoxicity: Monitor liver enzymes and bilirubin at baseline and during treatment as clinically indicated. Withhold or consider permanent discontinuation based on severity. (5.8)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.9, 8.1, 8.3)

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

The most common adverse reactions (≥20%) are pyrexia, CRS, dysgeusia, nail disorder, musculoskeletal pain, skin disorder, rash, fatigue, weight decreased, dry mouth, xerosis, dysphagia, upper respiratory tract infection, diarrhea, hypotension, and headache. (6.1)
The most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥30%) are lymphocyte count decreased, neutrophil count decreased, white blood cell decreased, and hemoglobin decreased. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Biotech, Inc. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

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

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 8/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROLOGIC TOXICITY, INCLUDING IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Dosing Information
2.2 Recommended Dosage
2.3 Recommended Pretreatment Medications
2.4 Dosage Delays
2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.6 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Cytokine Release Syndrome (CRS)
5.2 Neurologic Toxicity including ICANS
5.3 TECVAYLI and TALVEY REMS

5.4 Oral Toxicity and Weight Loss
5.5 Infections
5.6 Cytopenias
5.7 Skin Toxicity
5.8 Hepatotoxicity
5.9 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
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
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY, including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME

Cytokine release syndrome (CRS), including life-threatening or fatal reactions, can occur in patients receiving TALVEY. Initiate TALVEY treatment with step-up dosing to reduce the risk of CRS. Withhold TALVEY until CRS resolves or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.2, 2.5)*, *Warnings and Precautions (5.1)]*.

Neurologic toxicity, including immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), and serious and life threatening or fatal reactions, can occur with TALVEY. Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicity including ICANS during treatment and treat promptly. Withhold or permanently discontinue TALVEY based on severity *[see Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.2)]*.

Because of the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, TALVEY is available only through a restricted program called the TECVAYLI and TALVEY Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

TALVEY is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing Information

Administer TALVEY subcutaneously according to the step-up dosing schedule in Tables 1 and 2 to reduce the incidence and severity of cytokine release syndrome (CRS) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Administer pretreatment medications prior to each dose of TALVEY in the step-up dosing schedule as recommended *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

TALVEY should only be administered by a qualified healthcare professional with appropriate medical support to manage severe reactions such as CRS and neurologic toxicity including immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Due to the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, patients should be hospitalized for 48 hours after administration of all doses within the TALVEY step-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

2.2 Recommended Dosage

For subcutaneous injection.

Administer pretreatment medications prior to each dose of TALVEY in the step-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Administer TALVEY subcutaneously on a weekly or biweekly (every 2 weeks) dosing schedule according to Table 1 or Table 2. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.

Table 1: TALVEY Weekly Dosing Schedule

Dosing schedule	Day	Dose[a]	
Step-up dosing schedule	Day 1	Step-up dose 1	0.01 mg/kg
	Day 4[b]	Step-up dose 2	0.06 mg/kg
	Day 7[b]	First treatment dose	0.4 mg/kg
Weekly dosing schedule	One week after first treatment dose and weekly thereafter[c]	Subsequent treatment doses	0.4 mg/kg once weekly

[a] Based on actual body weight.
[b] Dose may be administered between 2 to 4 days after the previous dose and may be given up to 7 days after the previous dose to allow for resolution of adverse reactions.
[c] Maintain a minimum of 6 days between weekly doses.

Table 2: TALVEY Biweekly (Every 2 Weeks) Dosing Schedule

Dosing schedule	Day	Dose[a]	
Step-up dosing schedule	Day 1	Step-up dose 1	0.01 mg/kg
	Day 4[b]	Step-up dose 2	0.06 mg/kg
	Day 7[b]	Step-up dose 3	0.4 mg/kg
	Day 10[c]	First treatment dose	0.8 mg/kg
Biweekly (every 2 weeks) dosing schedule	Two weeks after first treatment dose and every 2 weeks thereafter[d]	Subsequent treatment doses	0.8 mg/kg every 2 weeks

[a] Based on actual body weight.
[b] Dose may be administered between 2 to 4 days after the previous dose and may be given up to 7 days after the previous dose to allow for resolution of adverse reactions.
[c] Dose may be administered between 2 to 7 days after step-up dose 3.
[d] Maintain a minimum of 12 days between biweekly (every 2 weeks) doses.

2.3 Recommended Pretreatment Medications

Administer the following pretreatment medications 1 to 3 hours before each dose of TALVEY in the step-up dosing schedule to reduce the risk of CRS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- Corticosteroid (oral or intravenous dexamethasone, 16 mg or equivalent)
- Antihistamines (oral or intravenous diphenhydramine, 50 mg or equivalent)
- Antipyretics (oral or intravenous acetaminophen, 650 mg to 1,000 mg or equivalent)

Administration of pretreatment medications may be required for subsequent doses for patients who repeat doses within the TALVEY step-up dosing schedule due to dose delays (see Table 3 or Table 4) or for patients who experienced CRS (see Table 5).

2.4 Dosage Delays

If a dose of TALVEY is delayed, restart therapy based on the recommendations in Table 3 and Table 4 and resume weekly or biweekly (every 2 weeks) dosing schedule accordingly *[see Dosage and Administration (2.1)]*; if a dose is delayed by more than 28 days for an adverse reaction, evaluate the benefit-risk of restarting TALVEY. Administer pretreatment medications prior to restarting TALVEY and monitor patients following administration of TALVEY *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Table 3: Recommendations for Restarting TALVEY after Dose Delay – Weekly Dosing Schedule

Last Dose Administered	Time from Last Dose Administered	TALVEY Recommendation*
0.01 mg/kg	More than 7 days	Restart TALVEY step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.01 mg/kg).
0.06 mg/kg	8 to 28 days	Repeat step-up dose 2 (0.06 mg/kg) and continue TALVEY step-up dosing schedule.
	More than 28 days	Restart TALVEY step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.01 mg/kg).
0.4 mg/kg	8 to 28 days	Continue TALVEY dosing schedule at treatment dose (0.4 mg/kg weekly).
	29 to 56 days	Restart TALVEY step-up dosing schedule at step-up dose 2 (0.06 mg/kg).
	More than 56 days	Consider permanent discontinuation. If restarting TALVEY, begin with the step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.01 mg/kg).

* Administer pretreatment medications prior to restarting TALVEY. After restarting TALVEY, resume weekly dosing schedule accordingly *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Table 4: Recommendations for Restarting TALVEY after Dose Delay – Biweekly (Every 2 Weeks) Dosing Schedule

Last Dose Administered	Time from Last Dose Administered	TALVEY Recommendation*
0.01 mg/kg	More than 7 days	Restart TALVEY step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.01 mg/kg).
0.06 mg/kg	8 to 28 days	Repeat step-up dose 2 (0.06 mg/kg) and continue TALVEY step-up dosing schedule.
	More than 28 days	Restart TALVEY step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.01 mg/kg).
0.4 mg/kg	8 to 28 days	Repeat step-up dose 3 (0.4 mg/kg) and continue TALVEY step-up dosing schedule.
	29 to 56 days	Restart TALVEY step-up dosing schedule at step-up dose 2 (0.06 mg/kg).
	More than 56 days	Consider permanent discontinuation. If restarting TALVEY, begin with the step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.01 mg/kg).
0.8 mg/kg	15 to 28 days	Continue TALVEY dosing schedule at treatment dose (0.8 mg/kg every 2 weeks).
	29 to 56 days	Restart TALVEY step-up dosing schedule at step-up dose 3 (0.4 mg/kg).
	More than 56 days	Consider permanent discontinuation. If restarting TALVEY, begin with the step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.01 mg/kg).

* Administer pretreatment medications prior to restarting TALVEY. After restarting TALVEY, resume biweekly (every 2 weeks) dosing schedule accordingly *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Dose delays may be required to manage toxicities related to TALVEY *[see Warnings and Precautions (5)]*.

See Table 5, Table 6, and Table 7 for recommended actions for the management of CRS, ICANS, and neurologic toxicity. See Table 8 for recommended dose modifications for other adverse reactions.

Cytokine Release Syndrome (CRS)

Identify CRS based on clinical presentation *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Evaluate and treat other causes of fever, hypoxia, and hypotension. If CRS is suspected, withhold TALVEY until CRS resolves or permanently discontinue based on severity, manage according to the recommendations in Table 5, consider further management per current practice guidelines. Administer supportive therapy for CRS, which may include intensive care for severe or life-threatening CRS. Consider laboratory testing to monitor for disseminated intravascular coagulation (DIC), hematology parameters, as well as pulmonary, cardiac, renal, and hepatic function.

Table 5: Recommendations for Management of CRS

CRS Grade[a]	Presenting Symptoms	Actions
Grade 1	Temperature ≥100.4°F (38°C)[b]	• Withhold TALVEY until CRS resolves.[c] • Administer pretreatment medication prior to next dose.
Grade 2	Temperature ≥100.4°F (38°C)[b] with either: • Hypotension responsive to fluids and not requiring vasopressors, or • Oxygen requirement of low-flow nasal cannula[d] or blow-by.	• Withhold TALVEY until CRS resolves. • Administer pretreatment medications prior to next dose. • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose.[c]
Grade 3	Temperature ≥100.4°F (38°C)[b] with either: • Hypotension requiring one vasopressor, with or without vasopressin, or • Oxygen requirement of high-flow nasal cannula[d], facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask	Duration less than 48 hours • Withhold TALVEY until CRS resolves. • Provide supportive therapy, which may include intensive care. • Administer pretreatment medications prior to the next dose. • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose.[c] Recurrent or duration greater than or equal to 48 hours • Permanently discontinue TALVEY. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

Table 5: Recommendations for Management of CRS

CRS Grade[a]	Presenting Symptoms	Actions
Grade 4	Temperature ≥100.4°F (38°C)[b] with either: • Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin). • Or, oxygen requirement of positive pressure (e.g., continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubation, and mechanical ventilation)	• Permanently discontinue TALVEY. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

[a] Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) grading for CRS (Lee et al 2019).
[b] Attributed to CRS. Fever may not always be present concurrently with hypotension or hypoxia as it may be masked by interventions such as antipyretics or anticytokine therapy (e.g., corticosteroids).
[c] See Table 3 and Table 4 for recommendations on restarting TALVEY after dose delays for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.4)]*.
[d] Low-flow nasal cannula is ≤6 L/min, and high-flow nasal cannula is >6 L/min.

Neurologic Toxicity, including ICANS

At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, withhold TALVEY and consider neurology evaluation. Rule out other causes of neurologic symptoms. Provide supportive therapy, which may include intensive care, for severe or life-threatening neurologic toxicities, including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Manage ICANS and neurologic toxicity according to the recommendations in Table 6 and Table 7 and consider further management per current practice guidelines.

Table 6: Recommendations for Management of ICANS

Grade[a]	Presenting Symptoms[b]	Actions
Grade 1	ICE score 7-9[c], or depressed level of consciousness[d]: awakens spontaneously.	• Withhold TALVEY until ICANS resolves.[e] • Monitor neurologic symptoms, and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis.
Grade 2	ICE score 3-6[c], or depressed level of consciousness[d]: awakens to voice.	• Withhold TALVEY until ICANS resolves. • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose of TALVEY *[see Dosage and Administration (2.1)]*.[e]

Table 6: Recommendations for Management of ICANS

Grade[a]	Presenting Symptoms[b]	Actions
Grade 3	ICE score 0-2[c], (If ICE score is 0, but the patient is arousable (e.g., awake with global aphasia) and able to perform assessment) or depressed level of consciousness[d]: awakens only to tactile stimulus, or seizures[d], either: • any clinical seizure, focal or generalized, that resolves rapidly, or • non-convulsive seizures on electroencephalogram (EEG) that resolve with intervention, or raised intracranial pressure: focal/local edema on neuroimaging[d].	<u>First Occurrence of Grade 3 ICANS:</u> • Withhold TALVEY until ICANS resolves. • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care. • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose of TALVEY *[see Dosage and Administration (2.1)]*.[e] <u>Recurrent Grade 3 ICANS:</u> • Permanently discontinue TALVEY. • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously and repeat dose every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.
Grade 4	ICE score 0[c] (Patient is unarousable and unable to perform ICE assessment) or depressed level of consciousness[d]: either: • patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse, or • stupor or coma, or seizures[d], either: • life-threatening prolonged seizure (>5 minutes), or • repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between, or motor findings[d]: • deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis, or raised intracranial pressure/cerebral edema[d], with signs/symptoms such as:	• Permanently discontinue TALVEY. • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously and repeat dose every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Alternatively, consider administration of methylprednisolone 1,000 mg per day intravenously and continue methylprednisolone 1,000 mg per day intravenously for 2 or more days. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

Table 6: Recommendations for Management of ICANS

Grade[a]	Presenting Symptoms[b]	Actions
	• diffuse cerebral edema on neuroimaging, or • decerebrate or decorticate posturing, or • cranial nerve VI palsy, or • papilledema, or • Cushing's triad.	

[a] Based on ASTCT 2019 grading for ICANS.

[b] Management is determined by the most severe event, not attributable to any other cause.

[c] If patient is arousable and able to perform Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, assess: **Orientation** (oriented to year, month, city, hospital = 4 points); **Naming** (name 3 objects, e.g., point to clock, pen, button = 3 points); **Following Commands** (e.g., "show me 2 fingers" or "close your eyes and stick out your tongue" = 1 point); **Writing** (ability to write a standard sentence = 1 point; and **Attention** (count backwards from 100 by ten = 1 point). If patient is unarousable and unable to perform ICE Assessment (Grade 4 ICANS) = 0 points.

[d] Attributable to no other cause.

[e] See Table 3 and Table 4 for recommendations on restarting TALVEY after dose delays for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

[f] All references to dexamethasone administration are dexamethasone or equivalent.

Table 7: Recommendations for Management of Neurologic Toxicity (excluding ICANS)

Adverse Reaction	Severity[a]	Actions
Neurologic Toxicity[a] (excluding ICANS)	Grade 1	• Withhold TALVEY until neurologic toxicity symptoms resolve or stabilize.[b]
	Grade 2 Grade 3 (First occurrence)	• Withhold TALVEY until neurologic toxicity symptoms improve to Grade 1 or less.[b] • Provide supportive therapy.
	Grade 3 (Recurrent) Grade 4	• Permanently discontinue TALVEY. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

[a] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03.

[b] See Table 3 and Table 4 for recommendations on restarting TALVEY after dose delays for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Other Adverse Reactions

The recommended dose modifications for other adverse reactions are provided in Table 8.

Table 8: Recommended Dose Modifications for Other Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dose Modification
Oral Toxicity and Weight Loss *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	Grade 1-2	• Provide supportive care. • Consider withholding TALVEY if not responsive to supportive care.[a]
	Grade 3	• Withhold TALVEY until resolution to Grade 1 or better and provide supportive care.[a]
	Grade 4	• Permanently discontinue TALVEY.
Infections *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	All Grades	• Withhold TALVEY in the step-up phase in patients until infection resolves.
	Grade 3	• Withhold TALVEY during the treatment phase until infection improves to Grade 1 or better within 28 days.[b]

Table 8: Recommended Dose Modifications for Other Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dose Modification
	Grade 4	Consider permanent discontinuation of TALVEY. • If TALVEY is not permanently discontinued, withhold subsequent treatment doses of TALVEY (i.e., doses administered after TALVEY step-up dosing schedule) until adverse reaction improves to Grade 1 or better.[b]
Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.6)]*	Absolute neutrophil count less than 0.5×10^9/L	• Withhold TALVEY until absolute neutrophil count is 0.5×10^9/L or higher.[a]
	Febrile neutropenia	• Withhold TALVEY until absolute neutrophil count is 1.0×10^9/L or higher and fever resolves.[a]
	Hemoglobin less than 8 g/dL	• Withhold TALVEY until hemoglobin is 8 g/dL or higher.[a]
	Platelet count less than 25,000/mcL Platelet count between 25,000/mcL and 50,000/mcL with bleeding	• Withhold TALVEY until platelet count is 25,000/mcL or higher and no evidence of bleeding.[a]
Skin Reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*	Grade 3-4	• Withhold TALVEY until adverse reaction improves to Grade 1 or baseline.[a]
Other Non-hematologic Adverse Reactions[c] *[see Warnings and Precautions (5.8) and Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3	• Withhold TALVEY until adverse reaction improves to Grade 1 or baseline.[a]
	Grade 4	Consider permanent discontinuation of TALVEY. • If TALVEY is not permanently discontinued, withhold subsequent treatment doses of TALVEY (i.e., doses administered after TALVEY step-up dosing schedule) until adverse reaction improves to Grade 1 or less.[a]

[a] See Table 3 and Table 4 for recommendations on restarting TALVEY after dose delays for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

[b] For Grade 3 or 4 infection, if TALVEY is withheld for more than 28 days, restart step-up dosing when infection improves to Grade 1 or better.

[c] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 4.03.

2.6 Preparation and Administration

Administer TALVEY via subcutaneous injection by a healthcare provider.

TALVEY should be administered by a healthcare provider with adequate medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including CRS and neurologic toxicity, including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

TALVEY 3 mg/1.5 mL (2 mg/mL) vial and TALVEY 40 mg/mL vial are supplied as ready-to-use solution for injection that do not need dilution prior to administration.

Do not combine TALVEY vials of different concentrations to achieve treatment dose.

Use aseptic technique to prepare and administer TALVEY.

Preparation

Refer to the following reference tables for the preparation of TALVEY.

- Use Table 9 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.01 mg/kg dose using TALVEY 3 mg/1.5 mL (2 mg/mL) vial.

Table 9: 0.01 mg/kg Dose: Injection Volumes using TALVEY 3 mg/1.5 mL (2 mg/mL) Vial

	Body Weight (kg)	Total Dose (mg)	Volume of Injection (mL)	Number of Vials (1 vial = 1.5 mL)
0.01 mg/kg Dose	35 to 39	0.38	0.19	1
	40 to 45	0.42	0.21	1
	46 to 55	0.5	0.25	1
	56 to 65	0.6	0.3	1
	66 to 75	0.7	0.35	1
	76 to 85	0.8	0.4	1
	86 to 95	0.9	0.45	1
	96 to 105	1	0.5	1
	106 to 115	1.1	0.55	1
	116 to 125	1.2	0.6	1
	126 to 135	1.3	0.65	1
	136 to 145	1.4	0.7	1
	146 to 155	1.5	0.75	1
	156 to 160	1.6	0.8	1

- Use Table 10 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.06 mg/kg dose using TALVEY 3 mg/1.5 mL (2 mg/mL) vial.

Table 10: 0.06 mg/kg Dose: Injection Volumes using TALVEY 3 mg/1.5 mL (2 mg/mL) Vial

	Body Weight (kg)	Total Dose (mg)	Volume of Injection (mL)	Number of Vials (1 vial = 1.5 mL)
0.06 mg/kg Dose	35 to 39	2.2	1.1	1
	40 to 45	2.6	1.3	1
	46 to 55	3	1.5	1
	56 to 65	3.6	1.8	2
	66 to 75	4.2	2.1	2
	76 to 85	4.8	2.4	2
	86 to 95	5.4	2.7	2
	96 to 105	6	3	2
	106 to 115	6.6	3.3	3
	116 to 125	7.2	3.6	3
	126 to 135	7.8	3.9	3
	136 to 145	8.4	4.2	3
	146 to 155	9	4.5	3
	156 to 160	9.6	4.8	4

- Use Table 11 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.4 mg/kg dose using TALVEY 40 mg/mL vial.

Table 11: 0.4 mg/kg Dose: Injection Volumes using TALVEY 40 mg/mL Vial

	Body Weight (kg)	Total Dose (mg)	Volume of Injection (mL)	Number of Vials (1 vial = 1 mL)
0.4 mg/kg Dose	35 to 39	14.8	0.37	1
	40 to 45	16	0.4	1
	46 to 55	20	0.5	1
	56 to 65	24	0.6	1
	66 to 75	28	0.7	1
	76 to 85	32	0.8	1
	86 to 95	36	0.9	1
	96 to 105	40	1	1
	106 to 115	44	1.1	2
	116 to 125	48	1.2	2
	126 to 135	52	1.3	2
	136 to 145	56	1.4	2
	146 to 155	60	1.5	2
	156 to 160	64	1.6	2

- Use Table 12 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.8 mg/kg dose using TALVEY 40 mg/mL vial.

Table 12: 0.8 mg/kg Dose: Injection Volumes using TALVEY 40 mg/mL Vial

	Body Weight (kg)	Total Dose (mg)	Volume of Injection (mL)	Number of Vials (1 vial = 1 mL)
0.8 mg/kg Dose	35 to 39	29.6	0.74	1
	40 to 45	34	0.85	1
	46 to 55	40	1	1
	56 to 65	48	1.2	2
	66 to 75	56	1.4	2
	76 to 85	64	1.6	2
	86 to 95	72	1.8	2
	96 to 105	80	2	2
	106 to 115	88	2.2	3
	116 to 125	96	2.4	3
	126 to 135	104	2.6	3
	136 to 145	112	2.8	3
	146 to 155	120	3	3
	156 to 160	128	3.2	4

- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Check that the TALVEY solution for injection is colorless to light yellow. Do not use if the solution is discolored, cloudy, or if foreign particles are present.
- Remove the appropriate strength TALVEY vial(s) from refrigerated storage [2°C to 8°C (36°F to 46°F)] and equilibrate to ambient temperature [15°C to 30°C (59°F to 86°F)] for at least 15 minutes. Do not warm TALVEY in any other way.
- Once equilibrated, gently swirl the vial for approximately 10 seconds to mix. Do not shake.

- Withdraw the required injection volume of TALVEY from the vial(s) into an appropriately sized syringe using a transfer needle.
    - Each injection volume should not exceed 2 mL. Divide doses requiring greater than 2 mL equally into multiple syringes.
- TALVEY is compatible with stainless steel injection needles and polypropylene or polycarbonate syringe material.
- Replace the transfer needle with an appropriately sized needle for injection.

Administration

- Inject the required volume of TALVEY into the subcutaneous tissue of the abdomen (preferred injection site). Alternatively, TALVEY may be injected into the subcutaneous tissue at other sites (e.g., thigh). If multiple injections are required, TALVEY injections should be at least 2 cm apart.
- Do not inject into tattoos or scars or areas where the skin is red, bruised, tender, hard or not intact.
- Any unused medicinal product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

Storage

The prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the TALVEY solution refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours followed by at room temperature of 15°C to 30°C (59°F to 86°F) for up to 24 hours. Discard if stored for more than 24 hours refrigerated or more than 24 hours at room temperature. If stored in the refrigerator, allow the solution to come to room temperature before administration.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection

- 3 mg/1.5 mL (2 mg/mL) colorless to light yellow solution in a single-dose vial
- 40 mg/mL colorless to light yellow solution in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome (CRS)

TALVEY can cause cytokine release syndrome, including life-threatening or fatal reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial, CRS occurred in 76% of patients who received TALVEY at the recommended dosages, with Grade 1 CRS occurring in 57% of patients, Grade 2 in 17%, and Grade 3 in 1.5%. Recurrent CRS occurred in 30% of patients. Most events occurred following step-up dose 1 (29%)

or step-up dose 2 (44%) at the recommended dosages. CRS occurred in 33% of patients with step-up dose 3 in the biweekly dosing schedule (N=153). CRS occurred in 30% of patients with the first 0.4 mg/kg treatment dose and in 12% of patients treated with the first 0.8 mg/kg treatment dose. The CRS rate for both dosing schedules combined was less than 3% for each of the remaining doses in Cycle 1 and less than 3% cumulatively from Cycle 2 onward. The median time to onset of CRS was 27 (range: 0.1 to 167) hours from the last dose, and the median duration was 17 (range: 0 to 622) hours. Clinical signs and symptoms of CRS include but are not limited to pyrexia, hypotension, chills, hypoxia, headache, and tachycardia. Potentially life-threatening complications of CRS may include cardiac dysfunction, acute respiratory distress syndrome, neurologic toxicity, renal and/or hepatic failure, and disseminated intravascular coagulation (DIC).

Initiate TALVEY therapy with step-up dosing and administer pre-treatment medications (corticosteroids, antihistamine, and antipyretics) prior to each dose of TALVEY in the step-up dosing schedule to reduce the risk of CRS. Monitor patients following administration accordingly. In patients who experience CRS, pre-treatment medications should be administered prior to the next TALVEY dose *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

Counsel patients to seek medical attention should signs or symptoms of CRS occur. At the first sign of CRS, immediately evaluate patient for hospitalization and institute treatment with supportive care based on severity and consider further management per current practice guidelines. Withhold TALVEY until CRS resolves or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

TALVEY is available only through a restricted program under a REMS *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

5.2 Neurologic Toxicity including ICANS

TALVEY can cause serious, life-threatening, or fatal neurologic toxicity, including ICANS *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial, neurologic toxicity, including ICANS, occurred in 55% of patients who received TALVEY at the recommended dosages, with Grade 3 or 4 neurologic toxicity occurring in 6% of patients. The most frequent neurologic toxicities were headache (20%), encephalopathy (15%), sensory neuropathy (14%), and motor dysfunction (10%).

ICANS was reported in 9% of 265 patients where ICANS was collected and who received TALVEY at the recommended dosages *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Recurrent ICANS occurred in 3% of patients. Most patients experienced ICANS following step-up dose 1 (3%), step-up dose 2 (3%), step-up dose 3 of the biweekly dosing schedule (1.8%), or the initial treatment dose of the weekly dosing schedule (2.6%) (N=156) or the biweekly dosing schedule (3.7%) (N=109). The median time to onset of ICANS was 2.5 (range: 1 to 16) days after the most recent dose with a median duration of 2 (range: 1 to 22) days. The onset of ICANS can be concurrent with CRS, following resolution of CRS, or in the absence of CRS. Clinical signs and symptoms of ICANS may include but are not limited to confusional state, depressed level of consciousness, disorientation, somnolence, lethargy, and bradyphrenia.

Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicity during treatment. At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, immediately evaluate the patient and provide supportive

care based on severity; withhold or permanently discontinue TALVEY based on severity and consider further management per current practice guidelines *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Due to the potential for neurologic toxicity, patients receiving TALVEY are at risk of depressed level of consciousness. Advise patients to refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machinery during the step-up dosing schedule and for 48 hours after completion of the step-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.2)]* and in the event of new onset of any neurological symptoms, until symptoms resolve.

TALVEY is available only through a restricted program under a REMS *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

5.3 TECVAYLI and TALVEY REMS

TALVEY is available only through a restricted program under a REMS called the TECVAYLI and TALVEY REMS because of the risks of CRS and neurologic toxicity, including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Notable requirements of the TECVAYLI and TALVEY REMS include the following:

- Prescribers must be certified with the program by enrolling and completing training.
- Prescribers must counsel patients receiving TALVEY about the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS and provide patients with Patient Wallet Card.
- Pharmacies and healthcare settings that dispense TALVEY must be certified with the TECVAYLI and TALVEY REMS program and must verify prescribers are certified through the TECVAYLI and TALVEY REMS program.
- Wholesalers and distributers must only distribute TALVEY to certified pharmacies.

Further information about the TECVAYLI and TALVEY REMS program is available at www.TEC-TALREMS.com or by telephone at 1-855-810-8064.

5.4 Oral Toxicity and Weight Loss

TALVEY can cause oral toxicities, including dysgeusia, dry mouth, dysphagia, and stomatitis *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial, 80% of patients had oral toxicity, with Grade 3 occurring in 2.1% of patients who received TALVEY at the recommended dosages. The most frequent oral toxicities were dysgeusia (49%), dry mouth (34%), dysphagia (23%), and ageusia (18%). The median time to onset of oral toxicity was 15 (range: 1 to 634) days, and the median time to resolution to baseline was 43 (1 to 530) days. Oral toxicity did not resolve to baseline in 65% of patients.

TALVEY can cause weight loss *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In the clinical trial, 62% of patients experienced weight loss, regardless of having an oral toxicity, including 29% of patients with Grade 2 (10% or greater) weight loss and 2.7% of patients with Grade 3 (20% or greater) weight loss. The median time to onset of Grade 2 or higher weight loss was 67 (range: 6 to 407) days, and

the median time to resolution was 50 (range: 1 to 403) days. Weight loss did not resolve in 57% of patients who reported weight loss.

Monitor patients for signs and symptoms of oral toxicity. Counsel patients to seek medical attention should signs or symptoms of oral toxicity occur and provide supportive care as per current clinical practice including consultation with a nutritionist. Monitor weight regularly during therapy. Evaluate clinically significant weight loss further. Withhold TALVEY or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.5 Infections

TALVEY can cause serious infections, including life-threatening or fatal infections *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial, serious infections occurred in 16% of patients, with fatal infections in 1.5% of patients. Grade 3 or 4 infections occurred in 17% of patients. The most common serious infections reported were bacterial infection (8%), which included sepsis, and COVID-19 (2.7%).

Monitor patients for signs and symptoms of infection prior to and during treatment with TALVEY and treat appropriately. Administer prophylactic antimicrobials according to local guidelines. Withhold or consider permanent discontinuation of TALVEY as recommended based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.6 Cytopenias

TALVEY can cause cytopenias, including neutropenia and thrombocytopenia *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial, Grade 3 or 4 decreased neutrophils occurred in 35% of patients, and Grade 3 or 4 decreased platelets occurred in 22% of patients who received TALVEY. The median time to onset for Grade 3 or 4 neutropenia was 22 (range: 1 to 312) days, and the median time to resolution to Grade 2 or lower was 8 (range: 1 to 79) days. The median time to onset for Grade 3 or 4 thrombocytopenia was 12 (range: 2 to 183) days, and the median time to resolution to Grade 2 or lower was 10 (range: 1 to 64) days. Monitor complete blood counts during treatment and withhold TALVEY as recommended based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.7 Skin Toxicity

TALVEY can cause serious skin reactions, including rash, maculo-papular rash, erythema, and erythematous rash *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial, skin reactions occurred in 62% of patients, with Grade 3 skin reactions in 0.3%. The median time to onset was 25 (range: 1 to 630) days. The median time to improvement to Grade 1 or less was 33 days.

Monitor for skin toxicity, including rash progression. Consider early intervention and treatment to manage skin toxicity. Withhold TALVEY as recommended based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.8 Hepatotoxicity

TALVEY can cause hepatoxicity. In the clinical trial, elevated ALT occurred in 33% of patients, with Grade 3 or 4 ALT elevation occurring in 2.7%; elevated AST occurred in 31% of patients, with Grade 3 or 4 AST elevation occurring in 3.3%. Grade 3 or 4 elevations of total bilirubin occurred in 0.3% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Liver enzyme elevation can occur with or without concurrent CRS.

Monitor liver enzymes and bilirubin at baseline and during treatment as clinically indicated. Withhold TALVEY or consider permanent discontinuation of TALVEY based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.9 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, TALVEY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TALVEY and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are also described elsewhere in the labeling:

- Cytokine Release Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neurologic Toxicity, including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Oral Toxicity and Weight Loss *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Skin Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

MonumenTAL-1

The safety of TALVEY was evaluated in 339 adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Patients treated with the weekly dosing schedule received step-up doses of 0.01 mg/kg and 0.06 mg/kg of TALVEY followed by TALVEY 0.4 mg/kg subcutaneously weekly thereafter. Patients treated with the biweekly (every 2 weeks) dosing schedule received step-up doses of 0.01 mg/kg, 0.06 mg/kg, and 0.3 mg/kg (0.75 times the recommended step-up dose 3) followed by TALVEY 0.8 mg/kg subcutaneously every 2 weeks thereafter. The duration of exposure for the

0.4 mg/kg weekly regimen was 5.9 (range: 0.0 to 25.3) months (N=186) and for the 0.8 mg/kg biweekly (every 2 weeks) regimen, it was 3.7 (range: 0.0 to 17.9) months (N=153).

Serious adverse reactions occurred in 47% of patients who received TALVEY. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients included CRS (13%), bacterial infection (8%) including sepsis, pyrexia (4.7%), ICANS (3.8%), COVID-19 (2.7%), neutropenia (2.1%), and upper respiratory tract infection (2.1%).

Fatal adverse reactions occurred in 3.2% of patients who received TALVEY, including COVID-19 (0.6%), dyspnea (0.6%), general physical health deterioration (0.6%), bacterial infection (0.3%) including sepsis, basilar artery occlusion (0.3%), fungal infection (0.3%), infection (0.3%), and pulmonary embolism (0.3%).

Permanent discontinuation of TALVEY due to an adverse reaction occurred in 9% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of TALVEY in > 1% of patients included ICANS.

Dosage interruptions of TALVEY due to an adverse reaction occurred in 56% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in > 5% of patients included pyrexia (15%), CRS (12%), upper respiratory tract infection (9%), COVID-19 (9%), bacterial infection (7%) including sepsis, neutropenia (6%), and rash (6%).

The most common adverse reactions (≥ 20%) were pyrexia, CRS, dysgeusia, nail disorder, musculoskeletal pain, skin disorder, rash, fatigue, weight decreased, dry mouth, xerosis, dysphagia, upper respiratory tract infection, diarrhea, hypotension, and headache. The most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥ 30%) were lymphocyte count decreased, neutrophil count decreased, white blood cell decreased, and hemoglobin decreased.

Table 13 summarizes the adverse reactions in MonumenTAL-1.

Table 13: Adverse Reactions (≥10%) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received TALVEY in MonumenTAL-1

	TALVEY N=339	
System Organ Class Adverse Reaction	**Any Grade (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia*	83	4.7†
Fatigue*	37	3.5†
Chills	19	0
Pain*	18	1.8†
Edema*	14	0
Injection site reaction*	13	0
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome	76	1.5†
Gastrointestinal disorders		
Dysgeusia[1] ‡	70	0
Dry mouth ‡	34	0
Dysphagia	23	0.9†
Diarrhea	21	0.9†
Stomatitis[2]	18	1.2†

Table 13: Adverse Reactions (≥10%) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received TALVEY in MonumenTAL-1

System Organ Class Adverse Reaction	TALVEY N=339	
	Any Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)
Nausea	18	0
Constipation	16	0
Oral disorder[3]	12	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Nail disorder[4]	50	0
Skin disorder[5]	41	0.3†
Rash[6]	38	3.5†
Xerosis[7]	30	0
Pruritus	19	0.3†
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain*	43	3.2†
Investigations		
Weight decreased	35	1.5†
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection*	22	2.7†
Bacterial infection including sepsis[8] #	19	9
COVID-19* #	11	2.7
Fungal infection[9] #	10	0.6
Vascular disorders		
Hypotension*	21	2.9
Nervous system disorders		
Headache*	21	0.6†
Encephalopathy[10]	15	1.8†
Sensory neuropathy[11]	14	0
Motor dysfunction[12]	10	0.6†
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	19	1.2†
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough*	17	0
Dyspnea* #	11	1.8
Hypoxia*	10	1.5†
Cardiac disorders		
Tachycardia*	11	0.6†

Table 13: Adverse Reactions (≥10%) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received TALVEY in MonumenTAL-1

System Organ Class Adverse Reaction	TALVEY N=339	
	Any Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)

Adverse reactions were graded based on CTCAE Version 4.03, with the exception of CRS, which was graded per ASTCT 2019 criteria.

* Includes other related terms.

\# Includes fatal outcome(s): COVID-19 (N=2), dyspnea (N=2), bacterial infection including sepsis (N=1), fungal infection (N=1).

† Only grade 3 adverse reactions occurred.

‡ Per CTCAE v4.03, maximum toxicity grade for dysgeusia is 2 and maximum toxicity grade for dry mouth is 3.

[1] Dysgeusia: ageusia, dysgeusia, hypogeusia and taste disorder.

[2] Stomatitis: cheilitis, glossitis, glossodynia, mouth ulceration, oral discomfort, oral mucosal erythema, oral pain, stomatitis, swollen tongue, tongue discomfort, tongue erythema, tongue edema and tongue ulceration.

[3] Oral disorder: oral disorder, oral dysesthesia, oral mucosal exfoliation, oral toxicity and oropharyngeal pain.

[4] Nail disorder: koilonychia, nail bed disorder, nail cuticle fissure, nail discoloration, nail disorder, nail dystrophy, nail hypertrophy, nail pitting, nail ridging, nail toxicity, onychoclasis, onycholysis and onychomadesis.

[5] Skin disorder: palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, palmoplantar keratoderma, skin discoloration, skin exfoliation and skin fissures.

[6] Rash: dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis contact, dermatitis exfoliative, dermatitis exfoliative generalized, erythema, exfoliative rash, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular and stasis dermatitis.

[7] Xerosis: dry eye, dry skin and xerosis.

[8] Bacterial infection including sepsis: bacteremia, bacterial prostatitis, carbuncle, cellulitis, citrobacter infection, clostridium difficile colitis, clostridium difficile infection, cystitis escherichia, cystitis klebsiella, diverticulitis, enterobacter bacteremia, escherichia pyelonephritis, escherichia sepsis, folliculitis, gastroenteritis escherichia coli, helicobacter gastritis, human ehrlichiosis, klebsiella bacteremia, klebsiella sepsis, moraxella infection, otitis media acute, pitted keratolysis, pneumococcal sepsis, pneumonia, pneumonia streptococcal, pseudomonal bacteremia, pyuria, renal abscess, salmonella sepsis, sepsis, septic shock, skin infection, staphylococcal bacteremia, staphylococcal infection, staphylococcal sepsis, streptococcal bacteremia, tooth abscess, tooth infection, urinary tract infection enterococcal, and urinary tract infection pseudomonal.

[9] Fungal infection: body tinea, candida infection, ear infection fungal, esophageal candidiasis, fungal infection, fungal sepsis, fungal skin infection, genital candidiasis, onychomycosis, oral candidiasis, oral fungal infection, oropharyngeal candidiasis, tinea pedis, vulvovaginal candidiasis, and vulvovaginal mycotic infection.

[10] Encephalopathy: agitation, altered state of consciousness, amnesia, aphasia, bradyphrenia, confusional state, delirium, depressed level of consciousness, disorientation, encephalopathy, hallucination, lethargy, memory impairment, mood altered, restlessness, sleep disorder and somnolence.

[11] Sensory neuropathy: dysesthesia, hyperesthesia, hypoesthesia, hypoesthesia oral, immune-mediated neuropathy, neuralgia, neuropathy peripheral, paresthesia, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, sciatica and vestibular neuronitis.

[12] Motor dysfunction: dysarthria, dysgraphia, dysmetria, dysphonia, gait disturbance, muscle atrophy, muscle spasms, muscular weakness and tremor.

Clinically relevant adverse reactions reported in <10% of patients who received TALVEY included ICANS and viral infection.

Table 14 summarizes select laboratory abnormalities in MonumenTAL-1.

Table 14: Select Laboratory Abnormalities (≥30%) That Worsened from Baseline in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received TALVEY in MonumenTAL-1

Laboratory Abnormality	TALVEY[1]	
	Any Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Lymphocyte count decreased	90	80
White blood cell decreased	73	35
Hemoglobin decreased	67	30
Neutrophil count decreased	64	35
Platelet count decreased	62	22
Chemistry		
Albumin decreased	66	2.1
Alkaline phosphatase increased	49	1.5

Table 14: Select Laboratory Abnormalities (≥30%) That Worsened from Baseline in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received TALVEY in MonumenTAL-1

Laboratory Abnormality	TALVEY[1]	
	Any Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)
Phosphate decreased	44	13
Gamma-glutamyl transferase increased	38	7
Alanine aminotransferase increased	33	2.7
Potassium decreased	31	4.4
Sodium decreased	31	6
Aspartate aminotransferase increased	31	3.3

[1] The denominator used to calculate the rate varied from 326 to 338 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

7 DRUG INTERACTIONS

For certain cytochrome P450 (CYP) substrates, minimal changes in the substrate concentration may lead to serious adverse reactions. Monitor for toxicity or drug concentrations of such CYP substrates when co-administered with TALVEY.

Talquetamab-tgvs causes release of cytokines *[see Clinical Pharmacology (12.2)]* that may suppress activity of CYP enzymes, resulting in increased exposure of CYP substrates. Increased exposure of CYP substrates is more likely to occur from initiation of the TALVEY step-up dosing schedule up to 14 days after the first treatment dose and during and after CRS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action, TALVEY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of TALVEY in pregnant women to evaluate for a drug associated risk. No animal reproductive or developmental toxicity studies have been conducted with talquetamab-tgvs.

Talquetamab-tgvs causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. Human immunoglobulin G (IgG) is known to cross the placenta; therefore, TALVEY has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of talquetamab-tgvs in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to TALVEY are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with TALVEY and for 3 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating TALVEY.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TALVEY and for 3 months after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of TALVEY have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

There were 339 patients in the clinical trial for relapsed or refractory multiple myeloma. Of the total number of TALVEY-treated patients in the study, 178 (53%) patients were 65 years of age and older, while 57 (17%) patients were 75 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed in patients 65 to less than 74 years of age compared to younger patients. There was a higher rate of fatal adverse reactions in patients 75 years of age or older compared to younger patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Clinical studies did not include sufficient numbers of patients 75 years of age or over to determine whether they respond differently from younger patients.

11 DESCRIPTION

Talquetamab-tgvs is a bispecific GPRC5D-directed CD3 T-cell engager. It is a humanized IgG4 proline, alanine, alanine (IgG4-PAA)-based bispecific antibody produced by Chinese hamster ovary (CHO) cells using recombinant DNA technology. Talquetamab-tgvs consists of an anti-GPRC5D heavy chain and light chain and an anti-CD3 heavy chain and light chain with two interchain disulfide bonds connecting the two arms. The molecular weight of talquetamab-tgvs is 147 kDa.

TALVEY™ (talquetamab-tgvs) injection is a sterile, preservative-free colorless to light yellow solution supplied in a single-dose vial for subcutaneous administration.

Each TALVEY 1.5 mL single-dose vial contains 3 mg of talquetamab-tgvs, edetate disodium (0.027 mg), glacial acetic acid (0.36 mg), polysorbate 20 (0.6 mg), sodium acetate (1.39 mg), sucrose (120 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 5.2.

Each TALVEY 1 mL single-dose vial contains 40 mg of talquetamab-tgvs, edetate disodium (0.018 mg), glacial acetic acid (0.24 mg), polysorbate 20 (0.4 mg), sodium acetate (0.90 mg), sucrose (80 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 5.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Talquetamab-tgvs is a bispecific T-cell engaging antibody that binds to the CD3 receptor expressed on the surface of T-cells and G protein-coupled receptor class C group 5 member D (GPRC5D) expressed on the surface of multiple myeloma cells and non-malignant plasma cells, as well as healthy tissues such as epithelial cells in keratinized tissues of the skin and tongue.

In vitro, talquetamab-tgvs activated T-cells caused the release of proinflammatory cytokines and resulted in the lysis of multiple myeloma cells. Talquetamab-tgvs had anti-tumor activity in mouse models of multiple myeloma.

12.2 Pharmacodynamics

Serum concentrations of cytokines (IL-6, IL-10, TNF-α, and IFN-γ) and IL-2R were measured before and after administration of each step-up dose, the first three treatment doses at 0.4 mg/kg once weekly, and the first two treatment doses at 0.8 mg/kg every two weeks. Increased concentrations of IL-6, IL-10, and IL-2R were observed during this period.

Higher talquetamab-tgvs exposures (i.e., AUC and C_{max}) are associated with higher incidence of some adverse reactions (including oral toxicity, nail toxicity, and skin reactions). The exposure-response relationships for effectiveness and the time course of pharmacodynamic response of talquetamab-tgvs have not been fully characterized.

12.3 Pharmacokinetics

The C_{max} and AUC_{tau} of talquetamab-tgvs after subcutaneous administration increased proportionally over a dose range of 0.005 to 0.8 mg/kg weekly (0.01 to 2 times the recommended 0.4 mg/kg weekly treatment dose) and 0.8 to 1.2 mg/kg every two weeks (1 to 1.5 times the recommended 0.8 mg/kg every 2 weeks treatment dose). Ninety percent of steady state exposure was achieved 16 weeks after the first treatment dose for both regimens.

The C_{max}, C_{trough}, C_{avg}, and accumulation ratios of talquetamab-tgvs are presented in Table 15.

Table 15: Pharmacokinetic Parameters of Talquetamab-tgvs Following the Dose at 16 Weeks After the First Treatment Dose for the Approved Recommended Subcutaneous Dosages in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Parameter	Talquetamab-tgvs Dosage	
	0.4 mg/kg every week	0.8 mg/kg every 2 weeks
Exposure[1]		
C_{max} (ng/mL)	2,940 (67%)	3,410 (63%)
C_{trough} (ng/mL)	2,410 (83%)	1,930 (103%)
C_{avg} (ng/mL)	2,730 (71%)	2,770 (72%)
Accumulation Ratio[2]		
C_{max}	4.4	1.8
C_{trough}	4.6	2.3
C_{avg}	5.1	2.0

C_{avg} = Average concentration over the dosing interval; *:* C_{max} = Maximum serum talquetamab-tgvs concentration; C_{trough} = Serum talquetamab-tgvs concentration prior to next dose

[1] Data are presented as geometric mean (coefficient of variation %).

[2] For the 0.4 mg/kg every week regimen, accumulation ratios are presented as the arithmetic mean of the 17th treatment dose / the first treatment dose. For the 0.8 mg/kg every 2 weeks regimen, accumulation ratios are presented as the arithmetic mean of the 9th treatment dose / the first treatment dose.

Absorption

The geometric mean (coefficient of variation [CV] %) bioavailability of talquetamab-tgvs was 59% (22%) when administered subcutaneously.

The median (range) T_{max} of talquetamab-tgvs after the first and 17th treatment dose of 0.4 mg/kg weekly were 3.7 (0.9 to 7) days and 2.5 (0.9 to 5.9) days, respectively.

The median (range) T_{max} of talquetamab-tgvs after the first and 9th treatment dose of 0.8 mg/kg every 2 weeks were 3.4 (0.8 to 14) days and 3.6 (1 to 7.7) days, respectively.

Distribution

The geometric mean (CV%) volume of distribution of talquetamab-tgvs was 10.1 L (25%).

Elimination

Talquetamab-tgvs clearance decreases over time, with a mean (CV%) maximal reduction from the first treatment dose to 16 weeks after the first treatment dose of 40% (56%). The geometric mean (CV%) clearance is 0.90 L/day (63%) at 16 weeks after the first treatment dose. The mean (CV%) terminal half-life was 8.4 (41%) days after the first treatment dose and 12.2 (49%) days at 16 weeks after the first treatment dose.

Metabolism

Talquetamab-tgvs is expected to be metabolized into small peptides by catabolic pathways.

Specific Populations

The volume of distribution and clearance of talquetamab-tgvs increased with increasing bodyweight (40 kg to 143 kg).

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of talquetamab-tgvs based on age (33 to 86 years), sex, race (White, Black or African American), ethnicity (Not Hispanic/Latino, Hispanic/Latino), mild or moderate renal impairment (creatinine clearance [CLcr] by Cockcroft-Gault equation: 30 to 89 mL/min) or mild (total bilirubin less than or equal to upper limit of normal [ULN] with AST greater than ULN or total bilirubin greater than 1 to 1.5 times ULN with any AST) or moderate (total bilirubin greater than 1.5 to less than 3 times ULN with any AST) hepatic impairment. The effects of severe renal impairment (CLcr less than 30 mL/min) or severe hepatic impairment (total bilirubin greater than 3 times ULN with any AST) on the pharmacokinetics of talquetamab-tgvs are unknown.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of talquetamab-tgvs or of other talquetamab products.

During treatment in MonumenTAL-1 (up to 25 months), 45/177 (25%) patients treated with subcutaneous TALVEY 0.4 mg/kg weekly (median follow-up 5.7 months) and 24/130 (18%) patients treated with subcutaneous TALVEY 0.8 mg/kg every 2 weeks (median follow-up 3.1 months) developed anti-talquetamab-tgvs antibodies. There was no identified clinically significant effect of anti-talquetamab-tgvs antibodies on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, or effectiveness of TALVEY.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with talquetamab-tgvs.

No studies have been conducted to evaluate the effects of talquetamab-tgvs on fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of TALVEY monotherapy was evaluated in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in a single-arm, open-label, multicenter study, MMY1001 (MonumenTAL-1) (NCT03399799, NCT04634552). The study included patients who had previously received at least three prior systemic therapies, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody. The study excluded patients who experienced T-cell redirection therapy within 3 months, prior Grade 3 or higher CRS related to any T-cell redirection therapy, an autologous stem cell transplant within the past 12 weeks, an allogenic stem cell transplant within the past 6 months, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of 3 or higher, stroke or seizure within the past 6 months, CNS involvement or clinical signs of meningeal involvement of multiple myeloma, and plasma cell leukemia, active or documented history of autoimmune disease (exception of vitiligo, resolved childhood atopic dermatitis, resolved Grave's Disease that is euthyroid based on clinical and laboratory testing).

Patients treated with the weekly dosing schedule received step-up doses of 0.01 mg/kg and 0.06 mg/kg of TALVEY followed by TALVEY 0.4 mg/kg subcutaneously weekly thereafter.

Patients treated with the biweekly (every 2 weeks) dosing schedule received step-up doses of 0.01 mg/kg, 0.06 mg/kg, and 0.3 mg/kg (0.75 times the recommended step-up dose 3) of TALVEY followed by TALVEY 0.8 mg/kg subcutaneously biweekly, thereafter. Patients on both dosing schedules were treated until disease progression or unacceptable toxicity.

The efficacy results from the 187 patients treated with TALVEY who were not exposed to prior T cell redirection therapy and who had received at least 4 prior lines of therapy are presented below; of these patients, the median age was 67 (range: 38 to 86) years, 57% were male, 90% were White, 5% were Black or African American, 3% were Asian, and 8% were Hispanic. Patients had received a median of 5 (range: 4 to 13) prior lines of therapy, and 78% had received prior autologous stem cell transplantation (ASCT). Ninety-four percent (94%) of patients were refractory to their last therapy, and 73% were refractory to a proteasome inhibitor, immunomodulatory agent, and anti-CD38 antibody. The International Staging System (ISS) at study entry was Stage I in 44%, Stage II in 34%, and Stage III in 22% of patients. High-risk cytogenetic factors (presence of t(4:14), t(14:16), and/or del(17p)) were present in 29% of patients; baseline cytogenetic data were not available in 11% of patients. Twenty-two percent (22%) of patients had extramedullary plasmacytomas.

Efficacy was based on overall response rate (ORR) and duration of response (DOR) as assessed by an Independent Review Committee using IMWG criteria. The median duration of follow-up from first response among responders receiving TALVEY 0.4 mg/kg weekly was 13.8 (range: 0.8 to 15.4) months.

Table 16: Efficacy Results for MMY1001 (MonumenTAL-1) in Patients Receiving 0.4 mg/kg Weekly TALVEY

	0.4 mg/kg Weekly (N=100)
Overall response rate (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	73 (73%)
95% CI	(63.2%, 81.4%)
Stringent complete response (sCR)	26%
Complete response (CR)	9%
Very good partial response (VGPR)	22%
Partial response (PR)	16%
Duration of Response (DOR)	
Median DOR (95% CI) (months)	9.5 (6.5, NE)

CI=confidence interval; MRD=minimal residual disease; NE=not estimable

The median duration of follow-up from first response among responders receiving TALVEY 0.8 mg/kg biweekly was 5.9 (range: 0 to 9.5) months; an estimated 85% of responders maintained response for at least 9 months.

Table 17: Efficacy Results for MMY1001 (MonumenTAL-1) in Patients Receiving 0.8 mg/kg Biweekly (Every 2 Weeks) TALVEY

	0.8 mg/kg Biweekly (Every 2 Weeks) (N=87)
Overall response rate (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	65 (73.6%)
95% CI	(63.0%, 82.4%)
Stringent complete response (sCR)	20%
Complete response (CR)	13%
Very good partial response (VGPR)	25%

Table 17: Efficacy Results for MMY1001 (MonumenTAL-1) in Patients Receiving 0.8 mg/kg Biweekly (Every 2 Weeks) TALVEY

Partial response (PR)	16%
Duration of Response (DOR)	
Median DOR (95% CI) (months)	NE

CI=confidence interval; MRD=minimal residual disease; NE=not estimable

The median time to first response was 1.2 (range: 0.2 to 10.9) months and 1.3 (range: 0.2 to 9.2) months for 0.4 mg/kg weekly and 0.8 mg/kg biweekly (every 2 weeks), respectively.

Thirty-two patients were exposed to prior T cell redirection therapy and had received at least 4 prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody received TALVEY at the 0.4 mg/kg weekly dose. Patients had received a median of 6 (range: 4 to 15) prior therapies, with 81% exposed to CAR-T cell therapy and 25% exposed to a bispecific antibody. Ninety-four percent of patients were exposed to prior T cell redirection therapy directed at BCMA. The ORR per IRC assessment was 72% (95% CI: 53%, 86%). With a median duration of follow-up of 10.4 months, an estimated 59% of responders maintained response for at least 9 months.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TALVEY™ (talquetamab-tgvs) injection is a sterile, preservative-free, colorless to light yellow solution supplied as follows:

- One 3 mg/1.5 mL (2 mg/mL) single-dose vial in a carton: NDC: 57894-469-01
- One 40 mg/mL single-dose vial in a carton: NDC: 57894-470-01

Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in 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).

Cytokine Release Syndrome (CRS)

Discuss the signs and symptoms associated with CRS including, but not limited to, pyrexia, hypotension, chills, hypoxia, headache, and tachycardia. Counsel patients to seek medical attention should signs or symptoms of CRS occur. Advise patients that they should be hospitalized for 48 hours after administration of all doses within the TALVEY step-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.1, 2.5), Warnings and Precautions (5.1)]*.

Neurologic Toxicity, including ICANS

Discuss the signs and symptoms associated with neurologic toxicity, including ICANS including headache, encephalopathy, sensory neuropathy, motor dysfunction, ICANS, confusional state, depressed level of consciousness, disorientation, somnolence, lethargy, and bradyphrenia. Counsel patients to seek medical attention should signs or symptoms of ICANS occur. Advise patients to

refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machinery during the step-up dosing schedule and for 48 hours after completion of the step-up dosing schedule and in the event of new onset of any neurologic toxicity symptoms, until symptoms resolve *[see Dosage and Administration (2.2, 2.5), Warnings and Precautions (5.2)]*.

TECVAYLI and TALVEY REMS

TALVEY is available only through a restricted program called the TECVAYLI and TALVEY REMS. Inform patients that they will be given a Patient Wallet Card that they should carry with them at all times and show to all of their healthcare providers. This card describes signs and symptoms of CRS and neurologic toxicity, including ICANS which, if experienced, should prompt the patient to immediately seek medical attention *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Oral Toxicity and Weight Loss

Discuss the signs and symptoms of oral toxicities including dysgeusia, dry mouth, dysphagia, and stomatitis. Counsel patients to seek medical attention should signs or symptoms of oral toxicity occur. Advise patients that they may experience weight loss and to report weight loss. Advise patients that they may be referred to a nutritionist for consultation *[see Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.4)]*.

Infections

Discuss the signs and symptoms of serious infections *[see Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.5)]*.

Cytopenias

Discuss the signs and symptoms associated with neutropenia and thrombocytopenia *[see Dosage and Administration (2.5)*, *Warnings and Precautions (5.6)]*.

Skin Toxicity

Discuss the signs and symptoms of skin reactions *[see Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.7)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients that liver enzyme elevations may occur and that they should report symptoms that may indicate liver toxicity, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine, or jaundice *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TALVEY and for 3 months after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.9), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with TALVEY and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA
U.S. License Number 1864

For patent information: www.janssenpatents.com

© 2023 Janssen Pharmaceutical Companies

MEDICATION GUIDE
TALVEY™ [tal vay]
(talquetamab-tgvs) injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about TALVEY?

TALVEY may cause side effects that are serious, life-threatening, or lead to death, including Cytokine Release Syndrome (CRS) and neurologic problems.

Call your healthcare provider or get medical help right away if you develop any of the signs or symptoms of CRS or neurologic problems listed below at any time during your treatment with TALVEY:

Cytokine Release Syndrome (CRS). CRS is common during treatment with TALVEY and can also be serious or life-threatening. Signs and symptoms of CRS may include:

- fever (100.4°F or higher)
- dizziness or lightheadedness
- chills
- difficulty breathing
- feeling anxious
- headache
- fast heartbeat

Neurologic problems. Symptoms of neurologic problems with TALVEY may include:

- headache
- feeling confused
- being less alert or aware
- feeling disoriented
- trouble speaking or writing
- shaking (tremors)
- numbness and tingling (feeling like “pins and needles”)
- feeling sleepy
- feeling very sleepy with low energy
- slow or difficulty thinking
- seizures
- muscle weakness
- memory loss
- burning, throbbing, or stabbing pain

- Due to the risk of CRS and neurologic problems, you should be hospitalized for 48 hours after all doses of TALVEY that are part of the “step-up dosing schedule”. The “step-up dosing schedule” is when you receive the first 2 or 3 doses of TALVEY, which are smaller “step-up” doses, and also the first full “treatment dose” of TALVEY.
- TALVEY is given weekly or every 2 weeks. Your healthcare provider will decide the number of days to wait between your doses of TALVEY as well as how many treatments you will receive.
  - If you receive TALVEY weekly, “Step-up dose 1” is given on day 1 of treatment. “Step-up dose 2” is usually given on day 4 of treatment. The first “treatment dose” is usually given on day 7 of treatment.
  - If you receive TALVEY every 2 weeks, “Step-up dose 1” is given on day 1 of treatment. “Step-up dose 2” is usually given on day 4 of treatment. “Step-up dose 3” is usually given on day 7 of treatment. The first “treatment dose” is usually given on day 10 of treatment.
- If your dose of TALVEY is delayed for any reason, you may need to repeat the “step-up dosing schedule” to receive TALVEY.
- Before each “step up” dose of TALVEY, you will receive medicines to help reduce your risk of CRS. Your healthcare provider will decide if you need to receive medicines to help reduce your risk of CRS with future doses.
- Your healthcare provider will monitor you for signs and symptoms of CRS, neurologic problems, as well as other side effects and treat you as needed.

TALVEY is available only through the TECVAYLI and TALVEY Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) due to the risk of CRS and neurologic problems.

You will receive a Patient Wallet Card from your healthcare provider. **Carry the Patient Wallet Card with you at all times and show it to all of your healthcare providers.** The Patient Wallet Card lists signs and symptoms of CRS and neurologic problems.

Get medical help right away if you develop any of the signs and symptoms listed on the Patient Wallet Card. You may need to be treated in a hospital.

- If you have any questions about TALVEY, ask your healthcare provider.

- Your healthcare provider may temporarily stop or completely stop your treatment with TALVEY if you develop CRS, neurologic problems or any other side effects that are severe.

See "**What are the possible side effects of TALVEY?"** for more information about side effects.

What is TALVEY?

TALVEY is a prescription medicine used to treat adults with multiple myeloma who:

- have already received at least 4 treatment regimens, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody to treat their multiple myeloma, **and**
- their cancer has come back or did not respond to prior treatment.

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

Before you receive TALVEY, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection
- are pregnant or plan to become pregnant. TALVEY may harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant or think that you may be pregnant during treatment with TALVEY.

  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with TALVEY.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment and for 3 months after your last dose of TALVEY.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TALVEY passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 3 months after your last dose of TALVEY.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive TALVEY?

- TALVEY will be given to you by your healthcare provider as an injection under your skin (subcutaneous injection), usually in the stomach area (abdomen). TALVEY may also be injected into your thigh or another area of your body.
- **See "What is the most important information I should know about TALVEY?" at the beginning of this Medication Guide for information about how you will receive TALVEY.**
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What should I avoid while receiving TALVEY?

Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities during and for 48 hours after your TALVEY "step-up dose" is completed or at any time during treatment with TALVEY, if you develop dizziness, confusion, tremors, sleepiness, or any other symptoms that impair consciousness until your signs and symptoms go away. These may be signs and symptoms of CRS or neurologic problems.

See "**What is the most important information I should know about TALVEY**?" for more information about signs and symptoms of CRS and neurologic problems.

What are the possible side effects of TALVEY?

TALVEY may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about TALVEY?"**
- **Mouth problems and weight loss.** Tell your healthcare provider or get medical help right away if you develop any of the following symptoms of mouth problems:
  - changes in sense of taste
  - dry mouth
  - trouble swallowing
  - mouth sores

  Your healthcare provider will monitor you for these symptoms and will monitor your weight during treatment with TALVEY. Tell your healthcare provider if you lose weight during treatment with TALVEY.
- **Infections**. TALVEY can cause serious infections that can be life-threatening and may lead to death. Your healthcare provider will monitor you for signs and symptoms of infection before and during treatment with TALVEY. Tell your healthcare provider right away if you get develop any signs or symptoms of infection during treatment with TALVEY, including:

- fever of 100.4°F (38°C) or higher
- chills
- cough
- chest pain
- tiredness
- shortness of breath
- painful rash
- sore throat
- pain during urination
- feeling weak or generally unwell

- **Decreased blood cell counts.** Decreased blood cell counts are common during treatment with TALVEY and can also be severe. Your healthcare provider will check your blood cell counts during treatment with TALVEY.
- **Skin problems**. Skin problems are common during treatment with TALVEY and can also be serious. Tell your healthcare provider if you get skin problems such as skin rash, raised red bumps, or redness of the skin.
- **Liver problems.** Abnormal liver tests can happen during treatment with TALVEY. Your healthcare provider will do blood tests before and during treatment with TALVEY to check your liver. Tell your healthcare provider if you develop any of the following symptoms of liver problems:
  - tiredness
  - loss of appetite
  - pain in your right upper stomach-area (abdomen)
  - dark urine
  - yellowing of your skin or the white part of your eyes

The most common side effects of TALVEY include:

- changes in your sense of taste
- nail problems
- muscle and joint pain
- feeling very tired
- weight loss
- dry mouth
- fever
- very dry skin that may affect the mucous membranes (such as the mouth and eyes)
- difficulty swallowing
- infected nose, sinuses or throat (cold)
- diarrhea

The most common severe abnormal lab test results with TALVEY include: decreased white blood cells and red blood cells. These are not all the possible side effects of TALVEY.

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

General Information about the safe and effective use of TALVEY.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TALVEY that is written for health professionals.

What are the ingredients of TALVEY?

Active ingredient: talquetamab-tgvs

Inactive ingredients: edetate disodium, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate, sucrose, and Water for Injection, USP.

Manufactured by: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA

U.S. License Number 1864

© 2023 Janssen Pharmaceutical Companies

For patent information: www.janssenpatents.com

For more information, go to www.TALVEY.com or call 1-800-526-7736.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: August 2023

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TALVEY 2 mg/mL solution for injection
TALVEY 40 mg/mL solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

TALVEY 2 mg/mL solution for injection
One 1.5 mL vial contains 3 mg of talquetamab (2 mg/mL).

TALVEY 40 mg/mL solution for injection
One 1 mL vial contains 40 mg of talquetamab (40 mg/mL).

Talquetamab is a humanised immunoglobulin g4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) bispecific antibody directed against G protein-coupled receptor family C group 5 member D (GPRC5D) and the cluster of differentiation 3 (CD3) receptors, produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

The solution is colourless to light yellow, with pH of 5.2 and osmolality of 287-290 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

TALVEY is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least 3 prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with TALVEY should be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of multiple myeloma.

TALVEY should be administered by a healthcare professional with adequately-trained medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including cytokine release syndrome (CRS) and neurologic toxicity, including immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS).

Posology

Pre-treatment medicinal products should be administered prior to each dose of TALVEY during the step-up phase (see below).

TALVEY should be administered subcutaneously on a weekly or biweekly (every 2 weeks) dosing schedule according to Table 1. Patients who receive talquetamab according to the 0.4 mg/kg body weight weekly dosing schedule and have attained an adequate clinical response that is confirmed in at least two consecutive disease assessments can be considered for switch to the 0.8 mg/kg body weight biweekly dosing schedule.

Table 1: Recommended TALVEY dose

Dosing schedule	Phase	Day	TALVEY dose[a]
Weekly dosing schedule	Step-up phase	Day 1	0.01 mg/kg
		Day 3[b]	0.06 mg/kg
		Day 5[b]	0.4 mg/kg
	Treatment phase	Once a week thereafter[c]	0.4 mg/kg
Biweekly (every 2 weeks) dosing schedule	Step-up phase	Day 1	0.01 mg/kg
		Day 3[b]	0.06 mg/kg
		Day 5[b]	0.4 mg/kg
		Day 7[b]	0.8 mg/kg
	Treatment phase	Once every 2 weeks thereafter[c]	0.8 mg/kg

[a] Based on actual body weight and administered subcutaneously.

[b] Dose may be administered between 2 to 4 days after the previous dose and may be given up to 7 days after the previous dose to allow for resolution of adverse reactions.

[c] Maintain a minimum of 6 days between weekly doses and a minimum of 12 days between biweekly (every 2 weeks) doses.

Patients should be instructed to remain within proximity of a healthcare facility and monitored for 48 hours after administration of all doses within the TALVEY step-up phase for signs and symptoms of CRS and ICANS (see section 4.4).

Duration of treatment
Patients should be treated with TALVEY until disease progression or unacceptable toxicity.

Pre-treatment

The following pre-treatment medicinal products must be administered 1 to 3 hours before each dose of TALVEY during the step-up phase to reduce the risk of CRS (see section 4.4).

- Corticosteroid (oral or intravenous dexamethasone 16 mg or equivalent)
- Antihistamine (oral or intravenous diphenhydramine 50 mg or equivalent)
- Antipyretics (oral or intravenous paracetamol 650 mg to 1 000 mg or equivalent)

Pre-treatment medicinal products should be administered prior to subsequent doses for patients who repeat doses within the TALVEY step-up phase due to dose delays (see Table 2) or for patients who experienced CRS (see Table 3).

Prevention of infection
Prior to starting treatment with TALVEY, prophylaxis should be considered for the prevention of infections, per local institutional guidelines.

Dose delays

If a dose of TALVEY is delayed, therapy should be restarted based on recommendations in Table 2, and weekly or biweekly dosing should be resumed accordingly (see Posology above). Pre-treatment medicinal products should be administered prior to restarting TALVEY, and patients should be monitored accordingly.

Table 2: Recommendations for restarting TALVEY after dose delay

Dosing schedule	Last dose administered	Time from last dose administered	TALVEY recommendation*
Weekly dosing schedule	0.01 mg/kg	More than 7 days	Restart at 0.01 mg/kg
	0.06 mg/kg	8 to 28 days	Repeat 0.06 mg/kg
		More than 28 days	Restart at 0.01 mg/kg
	0.4 mg/kg	8 to 35 days	Repeat 0.4 mg/kg
		36 to 56 days	Restart at 0.06 mg/kg
		More than 56 days	Restart at 0.01 mg/kg
Biweekly (every 2 weeks) dosing schedule	0.01 mg/kg	More than 7 days	Restart at 0.01 mg/kg
	0.06 mg/kg	8 to 28 days	Repeat 0.06 mg/kg
		More than 28 days	Restart at 0.01 mg/kg
	0.4 mg/kg	8 to 35 days	Repeat 0.4 mg/kg
		36 to 56 days	Restart at 0.06 mg/kg
		More than 56 days	Restart at 0.01 mg/kg
	0.8 mg/kg	14 to 35 days	Repeat 0.8 mg/kg
		36 to 56 days	Restart at 0.4 mg/kg
		More than 56 days	Restart at 0.01 mg/kg

* Administer pretreatment medicinal products prior to restarting TALVEY. After restarting TALVEY, resume weekly or biweekly (every 2 weeks) dosing accordingly (see section 4.2).

Dose modifications for adverse reactions

Dose delays may be required to manage toxicities related to TALVEY (see section 4.4). See Table 2 for recommendations on restarting TALVEY after a dose delay.

See Tables 3 and 4 for recommended actions for the management of CRS and ICANS. See Table 6 for recommended dose modifications for other adverse reactions.

Cytokine release syndrome (CRS)

CRS should be identified based on clinical presentation (see section 4.4). Other causes of fever, hypoxia, and hypotension should be evaluated and treated. If CRS is suspected, TALVEY should be withheld until CRS resolves and should be managed according to the recommendations in Table 3. Supportive therapy for CRS should be administered, which may include intensive care for severe or life-threatening CRS. Laboratory testing should be considered to monitor for disseminated intravascular coagulation (DIC), haematology parameters, as well as pulmonary, cardiac, renal, and hepatic function.

Table 3: Recommendations for management of CRS

CRS Grade[a]	TALVEY actions	Tocilizumab[b]	Corticosteroids[c]
Grade 1 Temperature ≥ 38°C[d]	Withhold TALVEY until CRS resolves. Administer pre-treatment medicinal product prior to next dose of TALVEY.	May be considered.	Not applicable

Grade 2 Temperature ≥ 38°C[d] with either: • Hypotension responsive to fluids and not requiring vasopressors, or • Oxygen requirement of low-flow nasal cannula[e] or blow-by.	Withhold TALVEY until CRS resolves. Administer pre-treatment medicinal products prior to next dose of TALVEY. Monitor patient for 48 hours following the next dose of TALVEY. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility during monitoring.	Administer tocilizumab[c] 8 mg/kg intravenously over 1 hour (not to exceed 800 mg). Repeat tocilizumab every 8 hours as needed, if not responsive to intravenous fluids or increasing supplemental oxygen. Limit to a maximum of 3 doses in a 24-hour period; maximum total of 4 doses.	If no improvement within 24 hours of starting tocilizumab, administer methylprednisolone 1 mg/kg intravenously twice daily, or dexamethasone 10 mg intravenously every 6 hours. Continue corticosteroid use until the event is Grade 1 or less, then taper over 3 days.
Grade 3 Temperature ≥ 38°C[d] with either: • Hypotension requiring one vasopressor, with or without vasopressin, or • Oxygen requirement of high-flow nasal cannula[e], facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask	<u>Duration < 48 hours</u> Per Grade 2. <u>Recurrent or Duration ≥ 48 hours</u> Permanently discontinue TALVEY.	Administer tocilizumab 8 mg/kg intravenously over 1 hour (not to exceed 800 mg). Repeat tocilizumab every 8 hours as needed, if not responsive to intravenous fluids or increasing supplemental oxygen. Limit to a maximum of 3 doses in a 24-hour period; maximum total of 4 doses.	If no improvement, administer methylprednisolone 1 mg/kg intravenously twice daily or dexamethasone (e.g., 10 mg intravenously every 6 hours). Continue corticosteroid use until the event is Grade 1 or less, then taper over 3 days.
Grade 4 Temperature ≥ 38°C[d] with either: • Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin), or • oxygen requirement of positive pressure (e.g., continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubation, and mechanical ventilation)	Permanently discontinue TALVEY.	Administer tocilizumab 8 mg/kg intravenously over 1 hour (not to exceed 800 mg). Repeat tocilizumab every 8 hours as needed, if not responsive to intravenous fluids or increasing supplemental oxygen. Limit to a maximum of 3 doses in a 24-hour period; maximum total of 4 doses.	As above or administer methylprednisolone 1 000 mg intravenously per day for 3 days, per physician discretion. If no improvement or if condition worsens, consider alternate immunosuppressants.[c]

[a] Based on ASTCT grading for CRS (Lee et al 2019).

[b] Refer to tocilizumab prescribing information for details.

[c] Treat unresponsive CRS per institutional guidelines.

[d] Attributed to CRS. Fever may not always be present concurrently with hypotension or hypoxia as it may be masked by interventions such as antipyretics or anticytokine therapy (e.g., tocilizumab or corticosteroids).

[e] Low-flow nasal cannula is ≤ 6 L/min, and high-flow nasal cannula is > 6 L/min.

Neurologic toxicity, including ICANS

At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, TALVEY should be withheld and neurology evaluation should be considered. Other causes of neurologic symptoms should be ruled out.

Supportive therapy should be provided, which may include intensive care, for severe or life-threatening ICANS (see section 4.4). Management recommendations for ICANS are summarised in Table 4.

Table 4: Recommendations for management of ICANS

<table>
<tr><th>ICANS Grade[a, b]</th><th>Concurrent CRS</th><th>No concurrent CRS</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 1

ICE[c] score 7-9

or depressed level of consciousness[d]: awakens spontaneously.</td><td>Management of CRS per Table 3.

Monitor neurologic symptoms and consider neurology consultation and evaluation, per physician discretion.</td><td>Monitor neurologic symptoms and consider neurology consultation and evaluation, per physician discretion.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Withhold TALVEY until ICANS resolves.

Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 2

ICE[c] score 3-6

or depressed level of consciousness[d]: awakens to voice.</td><td>Administer tocilizumab per Table 3 for management of CRS.

If no improvement after starting tocilizumab, administer dexamethasone[e] 10 mg intravenously every 6 hours if not already taking other corticosteroids. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper.</td><td>Administer dexamethasone[e] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Withhold TALVEY until ICANS resolves.

Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. Consider neurology consultation and other specialists for further evaluation, as needed.

Monitor patient for 48 hours following the next dose of TALVEY. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility during monitoring.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 3

ICE[c] score 0-2
(If ICE score is 0, but the patient is arousable (e.g., awake with global aphasia) and able to perform assessment)

or depressed level of consciousness[d]: awakens only to tactile stimulus,

or seizures[d], either:
• any clinical seizure, focal or generalised, that resolves rapidly, or
• non-convulsive seizures on electroencephalogram (EEG) that resolve with intervention,

or raised intracranial pressure: focal/local oedema on neuroimaging[d].</td><td>Administer tocilizumab per Table 3 for management of CRS.

Administer dexamethasone[e] 10 mg intravenously with the first dose of tocilizumab and repeat dose every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper.</td><td>Administer dexamethasone[e] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. Consider neurology consultation and other specialists for further evaluation, as needed.

<u>First Occurrence:</u>
Withhold TALVEY until ICANS resolves.

Monitor patient for 48 hours following the next dose of TALVEY. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility during monitoring.

<u>Recurrent:</u>
Permanently discontinue TALVEY.</td></tr>
</table>

Grade 4 ICE[c] score 0 (Patient is unarousable and unable to perform ICE assessment) or depressed level of consciousness[d] either: • patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse, or • stupor or coma, or seizures[d], either: • life-threatening prolonged seizure (> 5 minutes), or • repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between, or motor findings[d]: • deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis, or raised intracranial pressure/cerebral oedema[d], with signs/symptoms such as: • diffuse cerebral oedema on neuroimaging, or • decerebrate or decorticate posturing, or • cranial nerve VI palsy, or • papilloedema, or • Cushing's triad.	Administer tocilizumab per Table 3 for management of CRS. Administer dexamethasone[e] 10 mg intravenously and repeat dose every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. Alternatively, consider administration of methylprednisolone 1 000 mg per day intravenously with first dose of tocilizumab, and continue methylprednisolone 1 000 mg per day intravenously for 2 or more days.	Administer dexamethasone[e] 10 mg intravenously and repeat dose every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. Alternatively, consider administration of methylprednisolone 1 000 mg per day intravenously for 3 days; if improves, then manage as above.
	Permanently discontinue TALVEY. Consider non-sedating, anti-seizure medicines (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. Consider neurology consultation and other specialists for further evaluation, as needed. In case of raised intracranial pressure/cerebral oedema, refer to local institutional guidelines for management.	

[a] Management is determined by the most severe event, not attributable to any other cause.

[b] ASTCT 2019 grading for ICANS.

[c] If patient is arousable and able to perform Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, assess: **Orientation** (oriented to year, month, city, hospital = 4 points); **Naming** (name 3 objects, e.g., point to clock, pen, button = 3 points); **Following Commands** (e.g., "show me 2 fingers" or "close your eyes and stick out your tongue" = 1 point); **Writing** (ability to write a standard sentence = 1 point; and **Attention** (count backwards from 100 by ten = 1 point). If patient is unarousable and unable to perform ICE Assessment (Grade 4 ICANS) = 0 points.

[d] Attributable to no other cause.

[e] All references to dexamethasone administration are dexamethasone or equivalent

Table 5: Recommendations for management of neurologic toxicity (excluding ICANS)

Adverse Reaction	Severity[a]	Actions
Neurologic Toxicity[a] (excluding ICANS)	Grade 1	• Withhold TALVEY until neurologic toxicity symptoms resolve or stabilise.[b]
	Grade 2 Grade 3 (First occurrence)	• Withhold TALVEY until neurologic toxicity symptoms improve to Grade 1 or less.[b] • Provide supportive therapy.
	Grade 3 (Recurrent) Grade 4	• Permanently discontinue TALVEY. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

[a] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03.

[b] See Table 2 for recommendations on restarting TALVEY after dose delays.

Other adverse reactions
The recommended dose modifications for other adverse reactions are provided in Table 6.

Table 6: Recommended dose modifications for other adverse reactions

Adverse reaction	Severity	Dose modification
Serious infections (see section 4.4)	All Grades	• Do not administer TALVEY step-up dosing schedule in patients with active infection. • Withhold TALVEY in the step-up phase until infection resolves.
	Grade 3-4	• Withhold TALVEY during the treatment phase until infection improves to Grade 2 or better.
Cytopenias (see section 4.4)	Absolute neutrophil count less than 0.5×10^9/L	• Withhold TALVEY until absolute neutrophil count is 0.5×10^9/L or higher.
	Febrile neutropenia	• Withhold TALVEY until absolute neutrophil count is 1.0×10^9/L or higher and fever resolves.
	Haemoglobin less than 8 g/dL	• Withhold TALVEY until haemoglobin is 8 g/dL or higher.
	Platelet count less than 25 000/µL Platelet count between 25 000/µL and 50 000/µL with bleeding	• Withhold TALVEY until platelet count is 25 000/µL or higher and no evidence of bleeding.
Oral toxicity, including weight loss (see section 4.4)	Toxicity not responding to supportive care	Interrupt TALVEY until stabilisation or improvement, and consider restarting on modified schedule as follows: • If current dose is 0.4 mg/kg every week, change to 0.4 mg/kg every two weeks • If current dose is 0.8 mg/kg every two weeks, change to 0.8 mg/kg every four weeks
Skin reactions, including nail disorders (see section 4.4)	Grade 3-4	• Withhold TALVEY until adverse reaction improves to Grade 1 or baseline.
Other non-haematologic adverse reactions[a] (see section 4.8)	Grade 3-4	• Withhold TALVEY until adverse reaction improves to Grade 1 or baseline.

[a] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 4.03.

Special populations

Paediatric population
There is no relevant use of TALVEY in the paediatric population in the treatment of multiple myeloma.

Elderly
No dose adjustment is required (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). Limited or no data are available in patients with moderate and severe hepatic impairment.

Method of administration

TALVEY is for subcutaneous use.

The required volume of TALVEY should be injected into the subcutaneous tissue of the abdomen (preferred injection site). Alternatively, TALVEY may be injected into the subcutaneous tissue at other sites (e.g., thigh). If multiple injections are required, TALVEY injections should be at least 2 cm apart.

TALVEY must not be injected into tattoos or scars or areas where the skin is red, bruised, tender, hard or not intact.

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

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Cytokine release syndrome (CRS)

CRS, including life-threatening or fatal reactions, may occur in patients receiving TALVEY (see section 4.8). Clinical signs and symptoms of CRS may include but are not limited to pyrexia, hypotension, chills, hypoxia, headache, tachycardia and elevated transaminases. Potentially life-threatening complications of CRS may include cardiac dysfunction, acute respiratory distress syndrome, neurologic toxicity, renal and/or hepatic failure, and disseminated intravascular coagulation (DIC).

TALVEY therapy should be initiated with step-up phase dosing and pre-treatment medicinal products (corticosteroids, antihistamine, and antipyretics) should be administered prior to each dose of TALVEY during the step-up phase to reduce the risk of CRS. Patients should be monitored following administration accordingly. In patients who experience CRS following their previous dose, pre-treatment medicinal products should be administered prior to the next TALVEY dose (see section 4.2).

Subjects who experienced Grade 3 or higher CRS with any previous T cell redirection therapy were excluded from clinical studies. It cannot be excluded that prior severe CRS with chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy or other T-cell engagers might impact on the safety of TALVEY. The potential benefits of treatment should be carefully weighed against the risk of neurologic events, and heightened caution should be exercised when administering TALVEY to these patients.

Patients should be counselled to seek medical attention should signs or symptoms of CRS occur. At the first sign of CRS, patients should be immediately evaluated for hospitalisation and treatment with supportive care, tocilizumab and/or corticosteroids, should be instituted based on severity. The use of myeloid growth factors, particularly granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), should be avoided during CRS. TALVEY should be withheld until CRS resolves (see section 4.2).

Neurologic toxicity, including ICANS

Serious or life-threatening neurologic toxicities, including ICANS have occurred following treatment with TALVEY (see section 4.8).

ICANS, including fatal reactions, have occurred following treatment with TALVEY. The onset of ICANS can be concurrent with CRS, following resolution of CRS, or in the absence of CRS. Clinical signs and symptoms of ICANS may include but are not limited to confusional state, depressed level of consciousness, disorientation, somnolence, lethargy, and bradyphrenia.

Patients should be monitored for signs and symptoms of neurologic toxicities and treated promptly. Patients should be counselled to seek medical attention should signs or symptoms of neurologic toxicities including ICANS occur. At the first sign of neurologic toxicities including ICANS, the patient should be immediately evaluated and supportive care should be provided based on severity. Patients who experience Grade 2 or higher ICANS should be instructed to remain within proximity of a healthcare facility and monitored for signs and symptoms for 48 hours following the next dose of TALVEY.

For ICANS and other neurologic toxicities, TALVEY should be withheld or discontinued based on severity and management recommendations should be followed as indicated in Table 4 (see section 4.2).

There are no data on use of talquetamab in patients with CNS involvement of myeloma or other clinically relevant CNS pathologies as a result of their exclusion from the study due to the potential risk of ICANS.

Due to the potential for ICANS, patients should be instructed to avoid driving or operating machines during the step-up phase and for 48 hours after completion of the step-up phase, and in the event of new onset of any neurological symptoms, until symptoms resolve (see section 4.7).

Management of neurologic toxicities
At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, neurology evaluation should be considered. Other causes of neurologic symptoms should be ruled out. TALVEY should be withheld until adverse reaction resolves (see Table 4). Intensive care and supportive therapy should be provided for severe or life-threatening neurologic toxicities.

Oral toxicity

Oral toxicities, including dysgeusia, dry mouth, dysphagia, and stomatitis occur very commonly following treatment with TALVEY (see section 4.8).

Patients should be monitored for signs and symptoms of oral toxicity. Patients should be counselled to seek medical attention should signs or symptoms of oral toxicity occur, and supportive care should be provided. Supportive care may include saliva stimulating agents, steroid mouth wash, or consultation with a nutritionist. TALVEY should be interrupted or less frequent dosing should be considered (see section 4.2).

Over time, notable weight loss may occur (see section 4.8). Weight change should be monitored regularly during therapy. Clinically significant weight loss should be further evaluated. TALVEY should be interrupted or less frequent dosing should be considered (see section 4.2).

Serious infections

Serious infections, including life-threatening or fatal infections, have been reported in patients receiving TALVEY (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of infection prior to and during treatment with TALVEY and treated appropriately. Prophylactic antimicrobials should be administered according to local guidelines. TALVEY should not be administered in patients with active serious infection. TALVEY should be withheld as indicated (see section 4.2). Patients should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms suggestive of an infection occur.

Hypogammaglobulinaemia

Hypogammaglobulinaemia has been reported in patients receiving TALVEY (see section 4.8). Immunoglobulin levels should be monitored during treatment with TALVEY. Intravenous or subcutaneous immunoglobulin therapy was used to treat hypogammaglobulinaemia patients. Patients should be treated according to local institutional guidelines, including infection precautions, antibiotic or antiviral prophylaxis, and administration of immunoglobulin replacement.

Cytopenias

Treatment-emergent Grade 3 or 4 neutropenia, febrile neutropenia and thrombocytopenia have been observed in patients who received TALVEY. A majority of cytopenias occurred during the first 8 to 10 weeks. Complete blood counts should be monitored at baseline and periodically during treatment. Supportive care should be provided per local institutional guidelines.
Patients with neutropenia should be monitored for signs of infection. TALVEY should be withheld as warranted (see section 4.2).

Skin reactions

TALVEY can cause skin reactions including rash, maculo-papular rash, erythema, erythematous rash, as well as nail disorders (see section 4.8). Skin reactions including rash progression should be monitored for early intervention and treatment with corticosteroids. For Grade 3 or higher, or worsening Grade 1 or 2 rashes, oral steroids should also be administered. For non-rash skin reactions dose modification may be considered (see Table 6).
For skin reactions and nail disorders, TALVEY should be withheld based on severity and institutional guidelines should be followed (see section 4.2).

Vaccines

Immune response to vaccines may be reduced when taking TALVEY. The safety of immunisation with live viral vaccines during or following TALVEY treatment has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended for at least 4 weeks prior to the start of treatment, during treatment, and at least 4 weeks after treatment.
For unexpected exposure during pregnancy, see section 4.6.

Women of child-bearing potential/contraception

Pregnancy status of females of child-bearing potential should be verified prior to initiating treatment with TALVEY. Females of reproductive potential should use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of TALVEY (see section 4.6).

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, that is to say essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Talquetamab causes release of cytokines (see section 5.1) that may suppress activity of cytochrome P450 (CYP) enzymes, potentially resulting in increased exposure of CYP substrates. The highest risk of drug-drug interaction is expected to occur from initiation of talquetamab step-up phase up to 9 days after the first treatment dose and during and after CRS (see section 4.4). Monitor for toxicity or concentrations of medicinal products that are CYP (e.g., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) substrates where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions. The dose of

concomitant CYP (e.g., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) substrate drugs should be adjusted as needed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Pregnancy status of females of child-bearing potential should be verified prior to initiating treatment with TALVEY.

Females of reproductive potential should use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of TALVEY.

Pregnancy

There are no available data on the use of TALVEY in pregnant women or animal data to assess the risk of TALVEY in pregnancy. Human IgG is known to cross the placenta after the first trimester of pregnancy. Therefore, talquetamab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. The effects of TALVEY on the developing foetus are unknown. TALVEY is not recommended for women who are pregnant or for women of childbearing potential not using contraception.

If TALVEY is taken during pregnancy, a reduced immune response to vaccines may be expected in newborns. Consequently, newborn vaccinations with live vaccines such as BCG vaccine should be postponed until 4 weeks.

Breast-feeding

It is not known whether talquetamab is excreted in human milk. Because the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants is unknown for TALVEY, patients should not breast-feed during treatment with TALVEY and for at least 3 months after the last dose.

Fertility

There are no data on the effect of talquetamab on fertility. Effects of talquetamab on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

TALVEY has major influence on the ability to drive and use machines.

Due to the potential for ICANS, patients receiving TALVEY are at risk of depressed level of consciousness (see section 4.4). Patients should be instructed to avoid driving or operating machines during the step-up phase and for 48 hours after completion of the step-up phase (see section 4.2), and in the event of new onset of any neurological symptoms, until symptoms resolve.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions were CRS (77%), dysgeusia (72%), hypogammaglobulinaemia (67%), nail disorder (56%), musculoskeletal pain (48%), anaemia (47%), skin disorder (43%), fatigue (43%), weight decreased (40%), rash (39%), dry mouth (36%), neutropenia (35%), pyrexia (33%), xerosis (32%), thrombocytopenia (30%), upper respiratory tract infection (29%), lymphopenia (27%), dysphagia (24%), diarrhoea (25%), pruritus (23%), cough (23%), pain (22%), decreased appetite (22%) and headache (20%).

Serious adverse reactions reported in patients included CRS (13%), pyrexia (5%), ICANS (3.8%), sepsis (3.8%), COVID-19 (3.2%), bacterial infection (2.4%), pneumonia (2.4%), viral infection (2.4%), neutropenia (2.1%) and pain (2.1%).

The most frequent adverse reactions leading to treatment discontinuation were ICANS (1.1%) and weight decreased (0.9%).

Tabulated list of adverse reactions

The safety of TALVEY was evaluated in 339 adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma, including patients treated with TALVEY at the recommended dosing regimen with or without prior T cell redirection therapy in MonumenTAL-1. The median duration of treatment was 7.4 (range: 0.0 to 32.9) months.

Table 7 summarises adverse reactions reported in patients who received TALVEY. The safety data of TALVEY was also evaluated in the All Treated population (N=501) with no additional adverse reactions identified.

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000) and not known (frequency cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 7: Adverse reactions in patients with multiple myeloma treated with TALVEY in MonumenTAL-1 (N=339)

System Organ Class Adverse Reaction	**Frequency category**	**Any Grade (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
Infections and infestations			
Bacterial infection*	Very common	40 (12%)	11 (3.2%)
Fungal infection*	Very common	39 (12%)	1 (0.3%)
COVID-19*#	Very common	63 (19%)	10 (2.9%)
Upper respiratory tract infection*	Very common	98 (29%)	7 (2.1%)
Sepsis*#	Common	15 (4.4%)	14 (4.1%)
Pneumonia*	Common	23 (7%)	11 (3.2%)
Viral infection*	Common	23 (7%)	6 (1.8%)
Blood and lymphatic system disorders			
Neutropenia*	Very common	119 (35%)	103 (30%)
Anaemia*	Very common	158 (47%)	99 (29%)
Thrombocytopenia	Very common	101 (30%)	71 (21%)
Lymphopenia	Very common	91 (27%)	83 (25%)
Leukopenia	Very common	62 (18%)	38 (11%)
Haemorrhage[1]	Common	27 (8%)	5 (1.5%)
Febrile neutropenia	Common	7 (2.1%)	7 (2.1%)
Immune system disorders			
Cytokine release syndrome	Very common	260 (77%)	5 (1.5%)
Hypogammaglobulinaemia[2]	Very common	227 (67%)	0
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	Very common	76 (22%)	4 (1.2%)
Hypokalaemia	Very common	55 (16%)	12 (3.5%)
Hypophosphataemia*	Very common	49 (15%)	21 (6%)
Hypomagnesaemia	Very common	35 (11%)	0
Nervous system disorders			
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*	Very common	26 (10%)	6 (2.3%)
Encephalopathy[3]	Very common	36 (11%)	0
Headache*	Very common	69 (20%)	2 (0.6%)
Motor dysfunction[4]	Very common	38 (11%)	2 (0.6%)
Dizziness*	Very common	42 (12%)	8 (2.4%)

Sensory neuropathy[5]	Very common	34 (10%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough[*]	Very common	78 (23%)	0
Dyspnoea[6#]	Very common	39 (12%)	5 (1.5%)
Oral pain[*]	Very common	42 (12%)	0
Gastrointestinal disorders			
Dysgeusia[‡7]	Very common	245 (72%)	0
Dry mouth[‡]	Very common	122 (36%)	0
Dysphagia	Very common	82 (24%)	3 (0.9%)
Diarrhoea	Very common	84 (25%)	4 (1.2%)
Stomatitis[8]	Very common	67 (20%)	4 (1.2%)
Nausea	Very common	64 (19%)	0
Constipation	Very common	61 (18%)	0
Abdominal pain[*]	Very common	35 (10%)	1 (0.3%)
Vomiting	Very common	34 (10%)	2 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash[*]	Very common	132 (39%)	12 (3.5%)
Skin disorder[*]	Very common	145 (43%)	0
Xerosis[9]	Very common	109 (32%)	0
Pruritus	Very common	79 (23%)	1 (0.3%)
Nail disorder[*]	Very common	191 (56%)	0
Alopecia	Common	30 (9%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Musculoskeletal pain[*]	Very common	164 (48%)	12 (3.5%)
General disorders and administrate site conditions			
Fatigue[*]	Very common	147 (43%)	12 (3.5%)
Weight decreased	Very common	134 (40%)	11 (3.2%)
Pyrexia[*]	Very common	113 (33%)	6 (1.8%)
Pain[*]	Very common	76 (22%)	7 (2.1%)
Oedema[10]	Very common	59 (17%)	0
Injection site reaction[11]	Very common	45 (13%)	0
Chills	Very common	39 (12%)	1 (0.3%)
Investigations			
Fibrinogen decreased	Very common	52 (15%)	12 (3.5%)
aPTT prolonged	Very common	49 (15%)	0
Transaminase elevation[12]	Very common	48 (14%)	12 (3.5%)
INR increased	Very common	47 (14%)	1 (0.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	Very common	36 (11%)	16 (4.7%)

Adverse reactions are coded using MedDRA Version 24.0.

‡ Per CTCAE v4.03, maximum toxicity grade for dysgeusia is 2 and maximum toxicity grade for dry mouth is 3.

* Grouped term

Contains fatal outcome(s)

1 Haemorrhage includes: Conjunctival haemorrhage, Epistaxis, Haematoma, Haematuria, Lower gastrointestinal haemorrhage, Periorbital haemorrhage, Petechiae, Rectal haemorrhage, Subdural haematoma and Vaginal haemorrhage.

2 Hypogammaglobulinaemia includes: hypogammaglobulinaemia and/or subjects with laboratory IgG levels below 500 mg/dL following treatment with talquetamab.

3 Encephalopathy includes: agitation, amnesia, aphasia, bradyphrenia, confusional state, delirium, disorientation, encephalopathy, hallucination, lethargy, memory impairment, restlessness, sleep disorder and somnolence.

4 Motor dysfunction includes: dysgraphia, dysphonia, gait disturbance, muscle spasms, muscular weakness and tremor.

5 Sensory neuropathy includes: dysaesthesia, hypoaesthesia, hypoaesthesia oral, neuralgia, peripheral sensory neuropathy, sciatica and vestibular neuronitis.

6 Dyspnoea includes: acute respiratory failure, dyspnoea, dyspnoea exertional, respiratory failure and tachypnoea.

7 Dysgeusia includes: ageusia, dysgeusia, hypogeusia and taste disorder.

8 Stomatitis includes: cheilitis, glossitis, glossodynia, mouth ulceration, oral discomfort, oral mucosal erythema, oral pain, stomatitis, swollen tongue, tongue discomfort, tongue erythema, tongue oedema and tongue ulceration.

9 Xerosis includes: dry eye, dry skin and xerosis.

10 Oedema includes: fluid retention, gingival swelling, hypervolaemia, joint swelling, lip swelling, oedema, oedema peripheral, periorbital oedema, peripheral swelling and swelling.

11 Injection site reaction includes: injection site discomfort, injection site erythema, injection site haemorrhage, injection site inflammation, injection site irritation, injection site plaque, injection site pruritus, injection site rash and injection site reaction.

12 Transaminase elevation includes: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, and transaminases increased.

Description of selected adverse reactions

Cytokine release syndrome
In MonumenTAL-1 (N=339), CRS occurred in 77% of patients. Most events were Grade 1 or 2, with Grade 3 events occurring in 1.5% of patients. Thirty one percent (31%) of patients experienced more than one CRS event. Most events occurred during the step-up phase following the 0.01 mg/kg dose (29%), the 0.06 mg/kg dose (44%), the 0.3 mg/kg dose (for patients who received biweekly [every 2 weeks] dosing; 33%), or the initial treatment dose (0.4 mg/kg [30%] or 0.8 mg/kg [12%]). Less than 4% of CRS events occurred from week 5 onward; all events were Grade 1. The median time to onset of CRS was 27 hours from the last dose, 91% of events occurred within 48 hours from the last dose, and the median duration was 17 hours. Tocilizumab, corticosteroids and tocilizumab in combination with corticosteroids were used to treat CRS in 39%, 5% and 3.5% of CRS events, respectively. Clinical signs and symptoms of CRS may include but are not limited to pyrexia (76%), hypotension (15%), chills (12%), hypoxia (7%), headache (4.7%), tachycardia (5%) and elevated transaminases (aspartate aminotransferase [1.5%] and alanine aminotransferase [0.9%]).

Neurologic toxicities

In MonumenTAL-1 (N=339), neurologic toxicity events were reported in 29% of patients receiving TALVEY. Neurologic toxicity events were Grade 1 (17%), Grade 2 (11%), Grade 3 (2.3%) or Grade 4 (0.3%). The most frequently reported neurologic toxicity event was headache (9%).

ICANS were only collected for Phase 2 in MonumenTAL-1. Of the 265 patients in Phase 2, ICANS occurred in 9.8% (n=26) of patients. Most events were Grade 1 or 2, with Grade 3 and 4 events occurring in 2.3% of patients. The most frequent clinical manifestation of ICANS reported were confusional state (3.8%), disorientation (1.9%), somnolence (1.9%) and depressed level of consciousness (1.9%). Sixty-eight percent (68%) were concurrent with CRS (during or within 7 days of CRS resolution). Three percent (3%) of patients experienced more than one ICANS event. In addition, one fatal ICANS event was reported in MonumenTAL-1. Most patients experienced ICANS during the step-up phase following the 0.01 mg/kg dose, the 0.06 mg/kg dose, or the initial treatment dose (0.4 mg/kg and 0.8 mg/kg) (3% each). The median time to onset of ICANS was 28 hours from the last dose, 68% of events started within 48 hours from the last dose, 32% of events occurred after 48 hours, and the median duration of ICANS was 9 hours.

Oral toxicity
In MonumenTAL-1 (N=339), 78% of patients had Grade 1 or 2 events, with Grade 3 events occurring in 2% of patients. Oral toxicity events included dysgeusia, dry mouth, dysphagia, and stomatitis were reported.

Serious infections
In MonumenTAL-1 (N=339), Grade 3 or Grade 4 infections occurred in 19% of patients; fatal infections occurred in 1.5% of patients - COVID-19 pneumonia, fungal sepsis, infection and septic shock. The most frequently reported (≥ 2%) Grade 3 or 4 infection was pneumonia. Febrile neutropenia was observed in 1% of patients with 1.2% experiencing serious febrile neutropenia. See section 4.4 for monitoring and management guidance.

Hypogammaglobulinaemia
Post baseline IgG values of less than 500 mg/dl consistent with hypogammaglobulinaemia have been reported in 64% of patients treated with talquetamab at the 0.4 mg/kg weekly dose schedule, 66% of patients at the 0.8 mg/kg biweekly dose schedule and in 71% of patients with prior T cell redirection therapy (see section 4.4).

Skin reactions
In MonumenTAL-1 (N=339), the majority of rash cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 events occurring in 3.5% of patients. The median time to onset from the first treatment dose for rash was 22 days. The majority of non-rash skin toxicities were Grade 1 or 2, with Grade 3 pruritus occurring in

0.3% of patients. Nail disorders occurred in 56% of patients and were Grade 1 or 2. See section 4.4 for management guidance.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Symptoms and signs

The maximum tolerated dose of talquetamab has not been determined. In clinical studies, doses of up to 1.2 mg/kg once every 2 weeks and 1.6 mg/kg every month have been administered.

Treatment

In the event of an overdose, the patient should be monitored for any signs or symptoms of adverse effects and appropriate symptomatic treatment should be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates, ATC code: L01FX29

Mechanism of action

Talquetamab is a immunoglobulin G4 proline, alanine, alanine (IgG4 PAA) bispecific antibody directed against GPRC5D and the CD3 receptor on T Cells.

Talquetamab promotes enhanced T cell-mediated cytotoxicity through recruitment of CD3-expressing T cells to GPRC5D-expressing cells. This leads to the activation of T cells and induces subsequent lysis of GPRC5D-expressing cells mediated by secreted perforin and various granzymes stored in the secretory vesicles of cytotoxic T cells. Based on the expression of GPRC5D on plasma cells with minimal to no expression detected on B cells and B cell precursors, talquetamab targets multiple myeloma cells particularly.

Pharmacodynamic effects

Within the first month of treatment with talquetamab, activation and redistribution of T cells and induction of serum cytokines were observed.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of TALVEY monotherapy was evaluated in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in a single-arm, open-label, multicentre study, MonumenTAL-1. The study included patients who had previously received at least three prior therapies, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody. The study excluded patients who received T cell redirection therapy within 3 months, prior Grade 3 or higher CRS related to any T cell redirection therapy, an allogeneic stem cell transplant within the past 6 months, autologous stem cell transplant within 3 months, stroke or seizure within the past 6 months, CNS involvement or clinical signs of meningeal involvement of multiple myeloma, plasma cell leukaemia, POEMS syndrome,

primary light chain amyloidosis, and active or documented history of autoimmune disease, with the exception of vitiligo, resolved childhood atopic dermatitis, and prior Grave's disease that was euthyroid based on clinical symptoms and laboratory testing.
Patients received TALVEY 0.4 mg/kg subcutaneously weekly, following two step-up doses (0.01 and 0.06 mg/kg) in the first week of therapy, or TALVEY 0.8 mg/kg subcutaneously biweekly (every 2 weeks), following three step-up doses (0.01, 0.06 and 0.3 mg/kg), until disease progression or unacceptable toxicity. Patients were hospitalised for monitoring for at least 48 hours after each TALVEY dose during the step-up phase.

Of 143 patients treated with TALVEY 0.4 mg/kg weekly who were not exposed to prior T cell redirection therapy, the median age was 67 (range: 46 to 86) years, 55% were male, 90% were White, and 8% were Black or African American. Patients had received a median of 5 (range: 2 to 13) prior therapies, and 78% of patients had received prior autologous stem cell transplantation (ASCT). Ninety-four percent (94%) of patients were refractory to their last therapy, and 74% were refractory to a PI, immunomodulatory agent, and anti-CD38 antibody. Of the 132 patients for whom baseline cytogenetic data were available, high-risk cytogenetic factors (presence of t(4:14), t(14:16), and/or del(17p)) were present in 31% of patients. Twenty-three percent (23%) of patients had extramedullary plasmacytomas.

Of 145 patients treated with TALVEY 0.8 mg/kg biweekly (every 2 weeks) who were not exposed to prior T cell redirection therapy, the median age was 67 (range: 38 to 84) years, 57% were male, 86% were White, and 6% were Black or African American. Patients had received a median of 5 (range: 2 to 17) prior therapies, and 79% of patients had received prior autologous stem cell transplantation (ASCT). Ninety-four percent (94%) of patients were refractory to their last therapy, and 69% were refractory to a proteasome inhibitor, immunomodulatory agent, and anti-CD38 antibody. Of the 128 patients for whom baseline cytogenetic data were available, high-risk cytogenetic factors (presence of t(4:14), t(14:16), and/or del(17p)) were present in 29% of patients. Twenty-six percent (26%) of patients had extramedullary plasmacytomas.

Efficacy results were based on an overall response rate as determined by the Independent Review Committee assessment using IMWG criteria. The median duration of follow-up among patients receiving TALVEY 0.4 mg/kg weekly was 18.8 months; an estimated 51.5% of responders maintained response for at least 9 months.

Table 8: Efficacy results for MMY1001 (MonumenTAL-1) in patients receiving TALVEY 0.4 mg/kg weekly

	0.4 mg/kg weekly[a] (N=143)
Overall response rate (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74.1%)
95% CI (%)	(66.1, 81.1)
Stringent complete response (sCR)	23.8%
Complete response (CR)	9.8%
Very good partial response (VGPR)	25.9%
Partial response (PR)	14.7%
Duration of response (DOR)	
Number of responders	106
Median DOR (95% CI) (months)	9.5 (6.7, 13.3)
Time to first response	
Number of responders	106
Median (range) (months)	1.2 (0.2, 10.9)
MRD negativity rate[a]	
MRD negativity rate in all treated patients, n (%)	44 (30.8%)
95% CI (%)	(23.3, 39.0)
MRD negativity rate[b] in patients achieving CR or sCR	
Number of patients with CR or better	N=48
MRD negativity rate, n (%)	26 (54.2%)
95% CI (%)	(39.2, 68.6)

CI=confidence interval; MRD=minimal residual disease;

[a] MRD-negativity rate is defined as the proportion of participants who achieved MRD negative status (at 10^{-5}) at any timepoint after initial dose and prior to progressive disease (PD) or subsequent anti-myeloma therapy.

[b] Only MRD assessments (10^{-5} testing threshold) within 3 months of achieving CR/sCR until death/progression/subsequent therapy (exclusive) are considered.

The median duration of follow-up among patients receiving TALVEY 0.8 mg/kg biweekly was 12.7 months; an estimated 76.3% of responders maintained response for at least 9 months.

Table 9: Efficacy results for MMY1001 (MonumenTAL-1) in patients receiving TALVEY 0.8 mg/kg biweekly (every 2 weeks)

	0.8 mg/kg biweekly (every 2 weeks)[a] (N=145)
Overall response rate (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71.7%)
95% CI (%)	(63.7, 78.9)
Stringent complete response (sCR)	29.7%
Complete response (CR)	9.0%
Very good partial response (VGPR)	22.1%
Partial response (PR)	11.0%
Duration of response (DOR)	
Number of responders	104
Median DOR (95% CI) (months)	NE (13.0, NE)
Time to first response	
Number of responders	104
Median (range) (months)	1.3 (0.2, 9.2)
MRD negativity rate[a]	
MRD negativity rate in all treated patients, n (%)	43 (29.7%)
95% CI (%)	(22.4, 37.8)
MRD negativity rate[b] in patients achieving CR or sCR	
Number of patients with CR or better	N=56
MRD negativity rate, n (%)	24 (42.9%)
95% CI (%)	(29.7, 56.8)

CI=confidence interval; MRD=minimal residual disease; NE=not estimable

[a] MRD-negativity rate is defined as the proportion of participants who achieved MRD negative status (at 10^{-5}) at any timepoint after initial dose and prior to progressive disease (PD) or subsequent anti-myeloma therapy.

[b] Only MRD assessments (10^{-5} testing threshold) within 3 months of achieving CR/sCR until death/progression/subsequent therapy (exclusive) are considered.

ORR results were consistent across pre-specified subgroups, including number of prior lines of therapy, refractoriness to prior therapy, and cytogenetic risk at baseline.

Immunogenicity

In MonumenTAL-1, 328 patients treated with subcutaneous talquetamab monotherapy at 0.4 mg/kg weekly or 0.8 mg/kg biweekly (every 2 weeks), with or without prior T cell redirection therapy, were evaluated for antibodies to talquetamab. Following treatment 0.4 mg/kg weekly or 0.8 mg/kg biweekly (every 2 weeks), 106 of 328 patients (32.3%) developed anti-talquetamab antibodies.
The limited number of anti-talquetamab antibody (ADA) positive subjects and the lack of information of the neutralising ADA, preclude drawing a definite conclusion regarding the effect of the neutralising ADAs on clinical parameters.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with TALVEY in all subsets of the paediatric population in the treatment of multiple myeloma (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under a so-called ‘conditional approval’ scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.

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

5.2 Pharmacokinetic properties

0.4 mg/kg weekly dose

Talquetamab exhibited approximately dose-proportional pharmacokinetics following subcutaneous administration across a dose ranging from 0.005 to 0.8 mg/kg weekly (0.0125 to 2 times the recommended 0.4 mg/kg weekly dose). The mean accumulation ratio between the 1st and 7th weekly dose of talquetamab 0.4 mg/kg was 3.9- and 4.5-fold for C_{max} and AUC_{tau}, respectively.

Pharmacokinetic parameters of talquetamab following the 1st and 7th recommended weekly dose of 0.4 mg/kg are shown in Table 10.

Table 10: Pharmacokinetic parameters of talquetamab following the first and seventh recommended weekly dose (0.4 mg/kg) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in MonumenTAL-1

Pharmacokinetic parameters	1st dose of 0.4 mg/kg	7th dose of 0.4 mg/kg
T_{max} (days)	2.93 (0.98 - 7.75) (n=21)	2.01 (0.94 - 5.97) (n=13)
C_{max} (ng/mL)	1 568 ± 1 185 (n=21)	3 799 ± 2 411 (n=13)
C_{trough} (ng/mL)	178 ± 124 (n=19)	2 548 ± 1 308 (n=13)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	178 101 ± 130 802 (n=17)	607 297 ± 371 399 (n=10)

T_{max} = Time to reach the C_{max}; C_{max} = Maximum observed serum talquetamab concentration; C_{trough} = Observed serum talquetamab concentration prior to next dose; AUC_{tau} = Area under the concentration-time curve over the weekly dosing interval. Data are presented as mean ± standard deviation, except for T_{max} which is presented as median (minimum- maximum).

0.8 mg/kg biweekly dose

Talquetamab exhibited approximately dose-proportional pharmacokinetics following subcutaneous administration across a dose ranging from 0.8 mg/kg to 1.2 mg/kg biweekly (1.0 to 1.5 times the recommended 0.8 mg/kg biweekly dose). The mean accumulation ratio between the 1st and 5th biweekly dose of talquetamab 0.8 mg/kg was 2.3- and 2.2-fold for C_{max} and AUC_{tau}, respectively.

Pharmacokinetic parameters of talquetamab following the 1st and 5th recommended biweekly maintenance dose of 0.8 mg/kg are shown in Table 11.

Table 11: Pharmacokinetic parameters of talquetamab following the first and fifth recommended biweekly (every 2 weeks) dose (0.8 mg/kg) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in MonumenTAL-1

Pharmacokinetic parameters	1st dose of 0.8 mg/kg	5th dose of 0.8 mg/kg
T_{max} (days)	2.83 (1.68 - 13.98) (n=33)	2.85 (0.96 - 7.82) (n=19)
C_{max} (ng/mL)	2 507 ± 1 568 (n=33)	4 161 ± 2 021 (n=19)
C_{trough} (ng/mL)	597 ± 437 (n=32)	1 831 ± 841 (n=17)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	675 764 ± 399 680 (n=28)	1 021 059 ± 383 417 (n=17)

T_{max} = Time to reach the C_{max}; C_{max} = Maximum observed serum talquetamab concentration; C_{trough} = Observed serum talquetamab concentration prior to next dose; AUC_{tau} = Area under the concentration-time curve over the Q2W dosing interval. Data are presented as mean ± standard deviation, except for T_{max} which is presented as median (minimum-maximum).

Absorption

Based on the population pharmacokinetic model, the typical value of the bioavailability of talquetamab was 62% when administered subcutaneously relative to intravenous dosing.

At 0.4 mg/kg weekly dose regimen, the median (range) T_{max} of talquetamab after the 1st and 7th treatment doses were 3 (1 to 8) days and 2 (1 to 6) days, respectively.

At 0.8 mg/kg biweekly (every 2 weeks) dose regimen, the median (range) T_{max} of talquetamab after the 1st and 5th treatment doses were 3 (2 to 14) days and 3 (1 to 8) days, respectively.

Distribution

Based on the population pharmacokinetic model, the typical value of the volume of distribution was 4.3 L (22% CV [coefficient of variation]) for the central compartment, and 5.8 L (83% CV) for the peripheral compartment.

Elimination

Talquetamab exhibited both linear time-independent and time-dependent clearance. Based on the population pharmacokinetic model and the post hoc parameters of participants receiving SC doses (N=392), the median total clearance is 1.64 L/day at initial treatment and 0.80 L/day at steady state. The time-dependent clearance accounted for 48.8% of total clearance at initial treatment and then decreased exponentially to < 5% at around Week 16. The concentration-time profile at Week 16 would reach 90% of steady-state concentration for both 0.4 mg/kg weekly and 0.8 mg/kg biweekly regimens. The median terminal phase half-life was 7.56 days at initial treatment, and 12.2 days at steady state.

Special populations

The pharmacokinetic analysis includes 86 % White (n=424), 9% Black (n=43), 2.2% Asian (n=11), and 2.8% Others (n=14). Based on population PK analysis, the race or ethnicity, sex and body weight (range: 40 to 143 kg) did not have clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of talquetamab.

Paediatric population

The pharmacokinetics of TALVEY in paediatric patients aged 17 years and younger have not been investigated.

Elderly

Results of population pharmacokinetic analyses indicate that age (33 to 86 years) did not influence the pharmacokinetics of talquetamab. Only limited data for patients ≥ 85 years was available (see Table 12).

Table 12: Proportion of elderly subjects in the pharmacokinetic (PK) studies of talquetamab

	Age 65-74 (Older subjects number /total number)	**Age 75-84 (Older subjects number /total number)**	**Age 85+ (Older subjects number /total number)**
PK Studies	181/492	73/492	1/492

Renal impairment

No formal studies of talquetamab in patients with renal impairment have been conducted.
Results of population pharmacokinetic analyses indicate that mild (60 mL/min ≤ absolute glomerular filtration rate (GFR) < 90 mL/min) or moderate (30 mL/min ≤ absolute GFR < 60 mL/min) renal

impairment did not significantly influence the pharmacokinetics of talquetamab. No data is available in patients with severe renal impairment.

Hepatic impairment

No formal studies of talquetamab in patients with hepatic impairment have been conducted.
Using the NCI classification, results of population pharmacokinetic analyses indicate that mild hepatic impairment (total bilirubin > 1 to 1.5 times upper limit of normal (ULN) and any aspartate aminotransferase (AST), or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) did not significantly influence the pharmacokinetics of talquetamab. Limited data (n=2) are available in participants with moderate hepatic impairment while no data are available in participants with severe hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

A tool molecule was well tolerated in general toxicity studies in cynomolgus monkeys, but the results of these studies conducted with normal healthy monkeys have limited translatability to multiple myeloma patients.

Carcinogenicity and mutagenicity

No animal studies have been performed to assess the carcinogenic or genotoxic potential of talquetamab.

Reproductive toxicology and fertility

No animal studies have been conducted to evaluate the effects of talquetamab on reproduction and foetal development. No studies have been conducted to evaluate the effects of talquetamab on fertility.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

EDTA disodium salt dihydrate (E385)
Glacial acetic acid (E260)
Polysorbate 20 (E432)
Sodium acetate trihydrate (E262)
Sucrose (E473)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

Unopened vial

2 years

Prepared syringe

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated up to 24 hours at 2 to 8°C followed by up to 24 hours at temperature of 15°C to 30°C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless preparation has taken place in controlled and validated aseptic conditions. Discard if stored for more than 24 hours refrigerated or more than 24 hours of being at ambient temperature.

The prepared syringe should be stored protected from light.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

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

6.5 Nature and contents of container

TALVEY 2 mg/mL solution for injection
1.5 mL solution for injection in a Type 1 glass vial with an elastomeric stopper and an aluminium seal with a light green flip-off cap containing 3 mg of talquetamab.

Pack size of 1 vial.

TALVEY 40 mg/mL solution for injection
1 mL solution for injection in a Type 1 glass vial with an elastomeric stopper and an aluminium seal with a violet flip-off cap containing 40 mg of talquetamab.

Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The TALVEY vials are supplied as ready-to-use solution for injection that do not need dilution prior to administration.

TALVEY vials of different concentrations should not be combined to achieve treatment dose.

Aseptic technique should be used to prepare and administer TALVEY.

Preparation of TALVEY

- Refer to the following reference tables for the preparation of TALVEY
  - Use Table 13 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.01 mg/kg dose using TALVEY 2 mg/mL vial.

Table 13: 0.01 mg/kg dose: injection volumes using TALVEY 2 mg/mL vial

	Body weight (kg)	Total dose[a] (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial = 1.5 mL)
0.01 mg/kg dose	35 to 39	0.38	0.19	1
	40 to 45	0.42	0.21	1
	46 to 55	0.5	0.25	1
	56 to 65	0.6	0.3	1
	66 to 75	0.7	0.35	1
	76 to 85	0.8	0.4	1
	86 to 95	0.9	0.45	1
	96 to 105	1.0	0.5	1
	106 to 115	1.1	0.55	1
	116 to 125	1.2	0.6	1
	126 to 135	1.3	0.65	1
	136 to 145	1.4	0.7	1
	146 to 155	1.5	0.75	1
	156 to 160	1.6	0.8	1

[a] The Total dose (mg) is calculated based on the rounded Volume of injection (mL)

- Use Table 14 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.06 mg/kg dose using TALVEY 2 mg/mL vial.

Table 14: 0.06 mg/kg dose: injection volumes using TALVEY 2 mg/mL vial

	Body weight (kg)	Total dose[a] (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial = 1.5 mL)
0.06 mg/kg dose	35 to 39	2.2	1.1	1
	40 to 45	2.6	1.3	1
	46 to 55	3	1.5	1
	56 to 65	3.6	1.8	2
	66 to 75	4.2	2.1	2
	76 to 85	4.8	2.4	2
	86 to 95	5.4	2.7	2
	96 to 105	6	3	2
	106 to 115	6.6	3.3	3
	116 to 125	7.2	3.6	3
	126 to135	7.8	3.9	3
	136 to145	8.4	4.2	3
	146 to155	9	4.5	3
	156 to160	9.6	4.8	4

[a] The Total dose (mg) is calculated based on the rounded Volume of injection (mL)

- Use Table 15 to determine total dose, injection volume and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.4 mg/kg dose using TALVEY 40 mg/mL vial.

Table 15: 0.4 mg/kg dose: injection volumes using TALVEY 40 mg/mL vial

	Body weight (kg)	Total dose[a] (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial = 1.0 mL)
0.4 mg/kg dose	35 to 39	14.8	0.37	1
	40 to 45	16	0.4	1
	46 to 55	20	0.5	1
	56 to 65	24	0.6	1
	66 to 75	28	0.7	1
	76 to 85	32	0.8	1
	86 to 95	36	0.9	1
	96 to 105	40	1	1
	106 to 115	44	1.1	2
	116 to 125	48	1.2	2
	126 to 135	52	1.3	2
	136 to 145	56	1.4	2
	146 to 155	60	1.5	2
	156 to 160	64	1.6	2

[a] The Total dose (mg) is calculated based on the rounded Volume of injection (mL)

- Use Table 16 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.8 mg/kg dose using TALVEY 40 mg/mL vial.

Table 16: 0.8 mg/kg dose: injection volumes using TALVEY 40 mg/mL vial

	Body weight (kg)	Total dose[a] (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial = 1.0 mL)
0.8 mg/kg dose	35 to 39	29.6	0.74	1
	40 to 45	34	0.85	1
	46 to 55	40	1	1
	56 to 65	48	1.2	2
	66 to 75	56	1.4	2
	76 to 85	64	1.6	2
	86 to 95	72	1.8	2
	96 to 105	80	2	2
	106 to 115	88	2.2	3
	116 to 125	96	2.4	3
	126 to 135	104	2.6	3
	136 to 145	112	2.8	3
	146 to 155	120	3	3
	156 to 160	128	3.2	4

[a] The Total dose (mg) is calculated based on the rounded Volume of injection (mL)

- Check that the TALVEY solution for injection is colourless to light yellow. Do not use if the solution is discoloured, cloudy, or if foreign particles are present.
- Remove the appropriate strength TALVEY vial from refrigerated storage (2°C to 8°C) and equilibrate to ambient temperature (15°C to 30°C) for at least 15 minutes. Do not warm TALVEY vial in any other way.
- Once equilibrated, gently swirl the vial for approximately 10 seconds to mix. Do not shake.
- Withdraw the required injection volume of TALVEY from the vial(s) into an appropriately sized syringe using a transfer needle.
  - Each injection volume should not exceed 2.0 mL. Divide doses requiring greater than 2.0 mL equally into multiple syringes.
- TALVEY is compatible with stainless steel injection needles and polypropylene or polycarbonate syringe material.
- Replace the transfer needle with an appropriately sized needle for injection.
- If the prepared syringe is stored in the refrigerator, allow the solution to come to ambient temperature before administration.
- Any unused medicinal product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1748/001 (2 mg/mL)
EU/1/23/1748/002 (40 mg/mL)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 August 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

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

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely,
Ringaskiddy, Co. Cork
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

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

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;

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

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH shall ensure that in each Member State where TALVEY is marketed, all patients/carers who are expected to use talquetamab have access to/are provided with the Patient Card which will inform and explain to patients the risks of CRS and neurologic toxicity including ICANS. The Patient Card also includes a warning message for healthcare professionals treating the patient that the patient is receiving talquetamab.

The Patient Card will contain the following key messages:
- A description of the key signs and symptoms of CRS and neurologic toxicity, including ICANS
- A description of when to seek urgent attention from the healthcare provider or seek emergency help, should signs and symptoms of CRS or neurologic toxicity, including ICANS, present themselves
- A reminder that patients should stay close to a healthcare facility for 48 hours after administration of all doses of the step-up dosing schedule
- The prescribing physician's contact details

HCP educational programme

Prior to the launch of talquetamab in each Member State, the MAH must agree on the content and format of the educational materials with the National Competent Authority.

The MAH shall ensure that in each Member State where talquetamab is marketed, all HCPs who are expected to prescribe or administer talquetamab shall be provided with medical education material to:
- ensure awareness of the risk of neurologic toxicity including ICANS and recommendations to help minimise the risk, including information on frequency, severity, and time to onset observed in patients who received treatment with talquetamab
- facilitate identification of neurologic toxicity including ICANS
- facilitate management of neurologic toxicity including ICANS
- facilitate monitoring of neurologic toxicity including ICANS
- ensure that adverse reactions are adequately and appropriately reported

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

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

Description	Due date
In order to confirm the efficacy and safety of talquetamab indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody, and have demonstrated disease progression on or after the last therapy, the MAH shall submit the results of study 64407564MMY3002, a Phase 3 randomised study comparing talquetamab SC in combination with daratumumab SC and pomalidomide (Tal-DP) or talquetamab SC in combination with daratumumab SC (Tal-D) versus daratumumab SC, pomalidomide and dexamethasone (DPd), in participants with relapsed or refractory multiple myeloma.	April 2027

Description	Due date
In order to further characterise the long-term safety in subjects with multiple myeloma who have been previously treated with ≥3 prior lines of therapy, including an immunomodulatory agent, a PI and anti-CD38 antibody, and have demonstrated disease progression on or after the last therapy, the MAH shall submit an updated safety report of 64407564MMY1001, a Phase 1/2, first-in-human, open-label, dose escalation study of talquetamab, a humanised GPRC5D x CD3 bispecific antibody, in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma	April 2025

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON (2 mg/mL)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TALVEY 2 mg/mL solution for injection
talquetamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 1.5 mL vial contains 3 mg of talquetamab (2 mg/mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
3 mg/1.5 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1748/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL (2 mg/mL)

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

TALVEY 2 mg/mL injection
talquetamab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3 mg/1.5 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON (40 mg/mL)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TALVEY 40 mg/mL solution for injection
talquetamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 1 mL vial contains 40 mg of talquetamab (40 mg/mL)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
40 mg/1 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1748/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL (40 mg/mL)

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

TALVEY 40 mg/mL injection
talquetamab
talquetamabum
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

40 mg/1 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Talvey 2 mg/mL solution for injection
Talvey 40 mg/mL solution for injection
talquetamab

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

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Talvey is and what it is used for

Talvey is a cancer medicine that contains the active substance talquetamab. Talquetamab is an antibody, a type of protein that recognises and attaches to specific targets in your body. It has been designed to attach to the protein GPRC5D (G Protein-coupled receptor family C group 5 member D), which is found on multiple myeloma cancer cells, and to cluster of differentiation 3 (CD3), a protein on T cells (a type of white blood cell). T cells are a part of the body's natural defences and help protect the body from infection. They can also destroy cancer cells. When this medicine attaches to these cells, it brings the cancer cells and T cells together. This encourages the T cells to destroy the multiple myeloma cancer cells.

Talvey is used to treat adults with multiple myeloma, a cancer of the bone marrow.
It is used when patients have had at least three other types of treatment that have not worked or have stopped working.

2. What you need to know before you are given Talvey

You must not be given Talvey
- if you are allergic to talquetamab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Do not use Talvey if the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or nurse before you are given Talvey.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given Talvey.

Serious side effects
There are serious side effects that may occur after you start taking Talvey. You need to tell your doctor or nurse straight away if these occur, as they may require that you get immediate medical attention.

Tell your doctor or nurse right away if you experience any of the following:
- signs of a condition known as 'cytokine release syndrome' (CRS). CRS is a serious immune reaction with symptoms such as fever, low blood pressure, chills, difficulty breathing, fatigue, headache, fast heart beat and increased level of liver enzymes in the blood.
- effects on your nervous system. Symptoms include feeling confused, feeling disoriented, feeling sleepy, feeling less alert, slow or difficulty thinking, altered thinking or decreased conciousness, confusion, difficulty speaking and understanding speech. Some of these may be signs of a serious immune reaction called 'immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome' (ICANS).
- problems with the mouth, such as a loss of taste, dry mouth, difficulty swallowing and inflammation of the lining of the mouth.
- skin problems such as rash, redness and nail problems.
- feeling warm, fever, chills or shivering, sore throat or mouth ulcers may be signs of an infection.

Talvey and vaccines
Talk to your doctor or nurse before you are given Talvey if you have had a recent vaccination or are going to have a vaccination. Your immune system (the body's natural defences) may not respond as well to vaccination when you are taking this medicine.

You should not receive live vaccines, a specific type of vaccine, from at least 4 weeks before starting your treatment with Talvey until at least 4 weeks after you have taken your last dose.

Tests and checks
Before you are given Talvey your doctor will check your blood to look at the levels of different blood cells and to test for signs of infection. Infections will be treated before you start taking this medicine.
After you have Talvey your doctor will monitor you for side effects. They will also regularly check your blood counts, as the number of blood cells and other blood components may decrease when you use this medicine.

Children and adolescents
Talvey should not be used in children or young people below 18 years of age, because the medicine has not been studied in this age group and it is not known how this medicine will affect them.

Other medicines and Talvey
Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines you can get without a prescription and herbal medicines.

Pregnancy, contraception and breast-feeding

Pregnancy and contraception
Talvey has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. The effects of Talvey on the developing foetus are unknown and a risk to newborns/infants cannot be excluded.

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or nurse for advice before you are given this medicine.
If you become pregnant while being treated with this medicine, tell your doctor or nurse straight away.

If you could become pregnant, you must use effective contraception during treatment and for 3 months after stopping treatment with Talvey. Your doctor will check if you are pregnant before starting treatment.

If your partner becomes pregnant while you are taking this medicine, tell your doctor straight away.

If you have taken this medicine during pregnancy, your newborn baby should not be given any live vaccines until he or she is at least four weeks old.

Breast-feeding
It is not known if Talvey passes into breast milk. There may be a risk to breastfed newborns/infants. Ask your doctor for advice before starting this medicine. You and your doctor will decide if the benefit of breast-feeding is greater than the risk to your baby. If you and your doctor decide to stop taking this medicine, you should not breast-feed for 3 months after stopping treatment.

Fertility
There are no data on the effect of talquetamab on fertility. Effects of talquetamab on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

Driving and using machines
Some people may feel tired, dizzy, or confused while taking Talvey. Do not drive, use tools or machines from recieving your first dose until at least 48 hours after receiving your first treatment dose of Talvey or as instructed by your doctor.

Talvey contains sodium
Talvey contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How Talvey is given

How much is given
Talvey will be given to you under supervision by a doctor experienced in treating patients with multiple myeloma. Your doctor will decide how much Talvey you are given. The dose of Talvey will depend on your body weight.

Talvey is given either once a week or once every 2 weeks, depending on the dose, as follows:

0.4 mg/kg once a week:
- For your first dose, you will receive 0.01 mg per kilogram of bodyweight.
- For your second dose, which will be given 2-4 days later, you will receive 0.06 mg per kilogram of bodyweight.
- For your third dose, you will receive a 'Treatment dose' of 0.4 mg per kilogram of bodyweight 2-4 days after your second dose.
- After your third dose, you will then receive a 'Treatment dose' once a week thereafter.
- Treatment will continue for as long as you benefit from having Talvey.

Your doctor will monitor you for side effects after each of your first three doses. They will do this for 2 days after each dose. You should stay close to a healthcare facility after each of the first three doses in case you have side effects.

If you experience side effects after any of your first two doses, your doctor may decide to wait up to 7 days before giving you your next dose.

0.8 mg/kg once every 2 weeks:
- For your first dose, you will receive 0.01 mg for each kilogram of bodyweight.
- For your second dose, which will be given 2-4 days later, you will receive 0.06 mg per kilogram of bodyweight.
- For your third dose, which will be given 2-4 days later, you will receive 0.4 mg per kilogram of bodyweight
- For your fourth dose, you will then receive a 'Treatment dose' of 0.8 mg per kilogram of bodyweight 2-4 days after your third dose.

- After your fourth dose, you will then receive a 'Treatment dose' once every 2 weeks thereafter.
- Treatment will continue for as long as you benefit from having Talvey.

Your doctor will monitor you for side effects after each of your first four doses. They will do this for 2 days after each dose. You should stay close to a healthcare facility after each of the first four doses in case you have side effects.

If you experience side effects after any of your first three doses, your doctor may decide to wait up to 7 days before giving you your next dose.

The decision to use either the 0.4 mg/kg once weekly or 0.8 mg/kg every two weeks should be made in consultation with your doctor.

How the medicine is given
Talvey will be given to you by a doctor or nurse as an injection under your skin ('subcutaneous' injection). It is given in the stomach area (abdomen) or thigh.

Medicines given during treatment with Talvey
Before the first three doses (if you are given 0.4 mg/kg bodyweight) or the first four doses (if you are given 0.8 mg/kg bodyweight) of Talvey, you will be given medicines which help to lower the chance of side effects. These may include:
- medicines to reduce an allergic reaction (antihistamines)
- medicines to reduce inflammation (corticosteroids)
- medicines to reduce fever (such as paracetamol)

You may also be given these medicines for when you take later doses of Talvey based on any symptoms you have.

You may also be given additional medicines based on any symptoms you experience or your medical history.

If you are given more Talvey than you should
This medicine will be given by your doctor or nurse. In the event that you are given too much (an overdose) your doctor will check you for side effects.

If you forget your appointment to have Talvey
It is very important to go to all your appointments to make sure your treatment works. If you miss an appointment, make another one as soon as possible.

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

4. Possible side effects

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

Serious side effects

Get medical help straight away if you get any of the following serious side effects which may be severe and can be fatal.

Very Common (may affect more than 1 in 10 people):
- Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), a serious immune reaction that may affect your nervous system. Some of the symptoms are:
  - feeling confused
  - being less alert or aware
  - feeling disoriented

    - feeling sleepy
    - low energy
    - slow and difficulty thinking.
- Cytokine release syndrome (CRS), a serious immune reaction. CRS may cause symptoms such as:
    - fever
    - low blood pressure
    - chills
    - low level of oxygen in the blood
    - headache
    - fast heart beat
    - increased level of liver enzymes in the blood
- low levels of neutrophils (neutropenia), a type of white blood cell that helps fight infection
- low number of blood platelets (thrombocytopenia), which help blood to clot

Tell your doctor right away if you notice any of the above listed serious side effects.

Other side effects

Other side effects are listed below. Tell your doctor or nurse if you get any of these side effects.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- nail problems
- pain in the muscles and bones (musculoskeletal pain)
- low number of red blood cells (anaemia)
- feeling tired
- chills
- weight loss
- abnormally dry skin or membranes such as the mouth and eyes (xerosis)
- low number of lymphocytes (lymphopenia), a type of white blood cell
- problem being able to produce or control movement (motor dysfunction)
- feeling dizzy
- nerve damage that may cause tingling, numbness, pain or loss of pain sensation (sensory neuropathy)
- damage or disease affecting brain function (encephalopathy)
- diarrhoea
- nausea
- constipation
- stomach pain
- vomiting
- infected nose, sinuses or throat (upper respiratory tract infection)
- itching (pruritus)
- decreased appetite
- pain
- low number of white blood cells (leukopenia)
- low levels of potassium in the blood (hypokalaemia)
- low levels of phosphate in the blood (hypophosphataemia)
- low levels of magnesium in the blood (hypomagnesaemia)
- low level of immunoglobulins, a type of antibody in the blood (hypogammaglobulinaemia), which may make infections more likely
- swelling caused by fluid build up in the body (oedema)
- irritation or pain where the injection is given
- increased level of liver enzymes in the blood
- COVID-19 infection

- blood tests may show it takes longer for blood to clot (fibrinogen decreased, INR increased and PTT prolongation)
- bacterial infection
- mouth pain
- fungal infection
- fever (pyrexia)
- headache
- shortness of breath (dyspnoea)
- cough
- problems with the mouth and swallowing, such as change in sense of taste (dysgeusia), dry mouth, difficulty swallowing (dysphagia), and inflammation of the lining of the mouth (stomatitis)
- skin problems, including skin rash

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- hair loss
- bleeding, which can be severe (haemorrhage)
- infection of the lungs (pneumonia)
- viral infection
- blood poisoning (sepsis)
- low number of a type of white blood cell (neutrophils), with a fever

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V . By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Talvey

Talvey will be stored at the hospital or clinic by your doctor. The following information is therefore mainly intended for healthcare professionals.

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

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

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

Before using the medicine, check the solution for particles or discolouration. The solution should be colourless to light yellow. Do not use this medicine if it is cloudy, discoloured, or contains visible particles.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Your healthcare professional will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Talvey contains

- The active substance is talquetamab. Talvey comes in two different strengths:
  - 2 mg/mL – one 1.5 mL vial contains 3 mg talquetamab
  - 40 mg/mL – one 1 mL vial contains 40 mg talquetamab

- The other ingredients are EDTA disodium salt dihydrate (E385), glacial acetic acid (E260), polysorbate 20 (E432), sodium acetate trihydrate (E262), sucrose (E473), water for injection (see "Talvey contains sodium" in section 2).

What Talvey looks like and contents of the pack
Talvey is a solution for injection (injection) and is a colourless to light yellow liquid.
Talvey is supplied as a carton pack containing 1 glass vial.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

This leaflet was last revised in

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

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

Other sources of information

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

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

<---------->

The following information is intended for healthcare professionals only:

The Talvey vials are supplied as ready-to-use solution for injection that do not need dilution prior to administration.

Talvey vials of different concentrations should not be combined to achieve treatment dose.

Aseptic technique should be used to prepare and administer Talvey.

Preparation of Talvey

- Refer to the following reference tables for the preparation of Talvey
    - Use Table 1 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.01 mg/kg dose using Talvey 2 mg/mL vial.

Table 1: 0.01 mg/kg dose: injection volumes using Talvey 2 mg/mL vial

	Body weight (kg)	Total dose[a] (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial = 1.5 mL)
0.01 mg/kg dose	35 to 39	0.38	0.19	1
	40 to 45	0.42	0.21	1
	46 to 55	0.5	0.25	1
	56 to 65	0.6	0.3	1
	66 to 75	0.7	0.35	1
	76 to 85	0.8	0.4	1
	86 to 95	0.9	0.45	1
	96 to 105	1.0	0.5	1
	106 to 115	1.1	0.55	1
	116 to 125	1.2	0.6	1
	126 to 135	1.3	0.65	1
	136 to 145	1.4	0.7	1
	146 to 155	1.5	0.75	1
	156 to 160	1.6	0.8	1

[a] The Total dose (mg) is calculated based on the rounded Volume of injection (mL)

    - Use Table 2 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.06 mg/kg dose using Talvey 2 mg/mL vial.

Table 2: 0.06 mg/kg Dose: injection volumes using Talvey 2 mg/mL vial

	Body weight (kg)	Total dose[a] (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial = 1.5 mL)
0.06 mg/kg dose	35 to 39	2.2	1.1	1
	40 to 45	2.6	1.3	1
	46 to 55	3	1.5	1
	56 to 65	3.6	1.8	2
	66 to 75	4.2	2.1	2
	76 to 85	4.8	2.4	2
	86 to 95	5.4	2.7	2
	96 to 105	6	3	2
	106 to 115	6.6	3.3	3
	116 to 125	7.2	3.6	3
	126 to 135	7.8	3.9	3
	136 to 145	8.4	4.2	3
	146 to 155	9	4.5	3
	156 to 160	9.6	4.8	4

[a] The Total dose (mg) is calculated based on the rounded Volume of injection (mL)

- Use Table 3 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.4 mg/kg Dose using Talvey 40 mg/mL vial.

Table 3: 0.4 mg/kg dose: injection volumes using Talvey 40 mg/mL vial

	Body weight (kg)	Total dose[a] (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial = 1.0 mL)
0.4 mg/kg dose	35 to 39	14.8	0.37	1
	40 to 45	16	0.4	1
	46 to 55	20	0.5	1
	56 to 65	24	0.6	1
	66 to 75	28	0.7	1
	76 to 85	32	0.8	1
	86 to 95	36	0.9	1
	96 to 105	40	1	1
	106 to 115	44	1.1	2
	116 to 125	48	1.2	2
	126 to 135	52	1.3	2
	136 to 145	56	1.4	2
	146 to 155	60	1.5	2
	156 to 160	64	1.6	2

[a] The Total dose (mg) is calculated based on the rounded Volume of injection (mL)

- Use Table 4 to determine total dose, injection volume, and number of vials required based on patient's actual body weight for the 0.8 mg/kg dose using Talvey 40 mg/mL vial.

Table 4: 0.8 mg/kg dose: injection volumes using Talvey 40 mg/mL vial

	Body weight (kg)	Total dose[a] (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial = 1.0 mL)
0.8 mg/kg dose	35 to 39	29.6	0.74	1
	40 to 45	34	0.85	1
	46 to 55	40	1	1
	56 to 65	48	1.2	2
	66 to 75	56	1.4	2
	76 to 85	64	1.6	2
	86 to 95	72	1.8	2
	96 to 105	80	2	2
	106 to 115	88	2.2	3
	116 to 125	96	2.4	3
	126 to 135	104	2.6	3
	136 to 145	112	2.8	3
	146 to 155	120	3	3
	156 to 160	128	3.2	4

[a] The Total dose (mg) is calculated based on the rounded Volume of injection (mL)

- Check that the Talvey solution for injection is colourless to light yellow. Do not use if the solution is discoloured, cloudy, or if foreign particles are present.
- Remove the appropriate strength Talvey vial from refrigerated storage (2°C to 8°C) and equilibrate to ambient temperature (15°C to 30°C) for at least 15 minutes. Do not warm Talvey vial in any other way.
- Once equilibrated, gently swirl the vial for approximately 10 seconds to mix. Do not shake.
- Withdraw the required injection volume of Talvey from the vial(s) into an appropriately sized syringe using a transfer needle.
    - Each injection volume should not exceed 2.0 mL. Divide doses requiring greater than 2.0 mL equally into multiple syringes.
- Talvey is compatible with stainless steel injection needles and polypropylene or polycarbonate syringe material.
- Replace the transfer needle with an appropriately sized needle for injection.

Administration of Talvey

- Talvey should be administered via subcutaneous injection.
- Talvey should be administered by a healthcare professional with adequate medical equipment and personnel to manage severe reactions, including CRS.
- Inject the required volume of Talvey into the subcutaneous tissue of the abdomen (preferred injection site). Alternatively, Talvey may be injected into the subcutaneous tissue at other sites (e.g., thigh). If multiple injections are required, Talvey injections should be at least 2 cm apart.
- Do not inject into tattoos or scars or areas where the skin is red, bruised, tender, hard or not intact.
- Any unused medicinal product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

1.7　同種同効品一覧表

販売名	タービー皮下注 3mg，同皮下注 40mg	エルレフィオ皮下注 44mg，同皮下注 76mg	ダラキューロ配合皮下注	ダラザレックス点滴静注 100mg，同点滴静注 400mg
一般名	トアルクエタマブ（遺伝子組換え）	エルラナタマブ（遺伝子組換え）	ダラツムマブ（遺伝子組換え） ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	ダラツムマブ（遺伝子組換え）
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ファイザー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）	○**多発性骨髄腫** ○**全身性ALアミロイドーシス**	多発性骨髄腫
添付文書改訂日	—	2024 年 10 月改訂	2023 年 11 月改訂	2023 年 11 月改訂

Confidential

販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg，同点滴静注用 400mg	サークリサ点滴静注 100mg，同点滴静注 500mg		
一般名	エロツズマブ（遺伝子組換え）	イサツキシマブ（遺伝子組換え）		
会社名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	サノフィ株式会社		
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	再発又は難治性の多発性骨髄腫		
添付文書改訂日	2022 年 7 月改訂	2025 年 2 月改訂		

Pfizer

003

日本標準商品分類番号
874291

*2024年10月改訂（第2版）
2024年3月作成

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

抗悪性腫瘍剤
抗 BCMA/CD3 二重特異性抗体
エルラナタマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

エルレフィオ®皮下注44mg
エルレフィオ®皮下注76mg
ELREXFIO® S.C. Injection

	44mg	76mg
承認番号	30600AMX00121	30600AMX00122
販売開始	2024年5月	

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のみに行うこと。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 重度のサイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）があらわれることがあるので、特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。[8.1、11.1.1、11.1.2参照]

1.3 重度のCRSがあらわれることがあるので、CRSに対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するCRS管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、8.2、11.1.1参照]

1.4 重度又は生命を脅かす神経学的事象（ICANS含む）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、製造販売業者が提供するICANS管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エルレフィオ皮下注44mg	エルレフィオ皮下注76mg
有効成分	1バイアル1.1mL中　エルラナタマブ（遺伝子組換え）44mg	1バイアル1.9mL中　エルラナタマブ（遺伝子組換え）76mg
添加剤	L-ヒスチジン1.23mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物2.94mg、精製白糖94mg、ポリソルベート80 0.2mg、エデト酸ナトリウム水和物0.06mg	L-ヒスチジン2.13mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物5.07mg、精製白糖162mg、ポリソルベート80 0.4mg、エデト酸ナトリウム水和物0.1mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エルレフィオ皮下注 44mg	エルレフィオ皮下注 76mg
性状	無色～微褐色澄明～わずかに乳白光を呈する液	
pH	5.4～6.2	
浸透圧比	1.05（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。[17.1.1参照]

5.2 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」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群（CRS）を軽減させるため、1日目、4日目及び8日目の投与については、本剤投与開始の約1時間前に、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。[1.3、7.4、8.2、11.1.1参照]

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用	重症度[注)]	処置
サイトカイン放出症候群（CRS）	Grade1、2又は3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3（再発）又はGrade4	本剤の投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）	Grade1、2又は3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3（再発）又はGrade4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が500/μL未満	500/μL以上に回復するまで本剤を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が1,000/μL以上に回復し発熱が治まるまで本剤を休薬する。
	ヘモグロビンが8g/dL未満	8g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。
	血小板数が25,000/μL未満 血小板数が25,000/μL～50,000/μLの間で出血がある	25,000/μL以上に回復し出血が治まるまで本剤を休薬する。
その他の非血液学的毒性	Grade3又は4	・Grade1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 ・回復しない場合は本剤の投与を中止する。

注）CRS及びICANSのGradeはASTCT 2019[1)]に準じ、その他の非血液学的毒性のGradeはNCI-CTCAE Version 5.0に準じる。

7.4 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法・用量の投与スケジュールに準じること。[7.2参照]

休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
12mg	2週間（14日）以内の休薬	4日目の投与量（32mg）で投与する[注)]。
	2週間（14日）を超える休薬	1日目の投与量（12mg）で投与する[注)]。
32mg	2週間（14日）以内の休薬	8日目の投与量（76mg）で投与する[注)]。
	2週間を超え、4週間以内（15日から28日まで）の休薬	32mgで投与する[注)]。忍容性が認められた場合には1週間後に76mgを投与する[注)]。
	4週間（28日）を超える休薬	1日目の投与量（12mg）で投与する[注)]。
76mg	6週間（42日）以内の休薬	76mgで投与する。

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
	6週間を超え、12週間以内（43日から84日まで）の休薬	32mgで投与する[注]。忍容性が認められた場合には1週間後に76mgを投与する[注]。
	12週間（84日）を超える休薬	1日目の投与量（12mg）で投与する[注]。

注）本剤投与開始の約1時間前に前投与（解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤）を行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 サイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は投与初期に多く認められることから、少なくとも初回投与（12mg投与）後48時間及び2回目の投与（32mg投与）後24時間は必ず入院管理とし、以降の投与についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。［1.2、11.1.1、11.1.2参照］

8.2 CRSがあらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.3、7.2、11.1.1参照］

8.2.1 CRSに対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。

8.2.2 本剤の投与中は発熱、低酸素症、悪寒、低血圧、頻脈、頭痛、肝酵素増加等について、観察を十分に行うこと。また、CRSが疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.2.3 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

8.3 神経学的事象（ICANS含む）があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、ICANSが疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［1.4、11.1.2参照］

8.4 神経学的事象（ICANS含む）として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。［1.4、11.1.2参照］

8.5 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はサイトメガロウイルス感染等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤の投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.1、11.1.3参照］

8.6 血球減少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）を実施すること。［11.1.4参照］

8.7 低γグロブリン血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免疫グロブリンの値を測定すること。［11.1.5参照］

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 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。［8.5、11.1.3参照］

*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4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［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が望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトIgGは胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症及び発育遅延等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。［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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（CRS）（57.9%）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するCRS管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、1.3、7.2、8.1、8.2参照］

11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）含む）

頭痛（9.3%）、末梢性ニューロパチー（7.7%）、ICANS（3.3%）、錯乱状態（3.3%）、ギラン・バレー症候群（0.5%）、浮動性めまい（0.5%）、意識レベルの低下（頻度不明）、失神（頻度不明）等の神経学的事象があらわれることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するICANS管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、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、1.4、8.1、8.3、8.4参照］

11.1.3 感染症

上気道感染（12.0%）、肺炎（4.9%）、敗血症（3.8%）、尿路感染（3.3%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1.6%）等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染等が再活性化することがある。［8.5、9.1.1参照］

11.1.4 血球減少

好中球減少症（36.1%）、貧血（26.8%）、リンパ球減少症（23.5%）、血小板減少症（18.6%）、白血球減少症（10.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.5 低γグロブリン血症（8.2%）

異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の兆候等に対する観察を十分に行うこと。［8.7参照］

11.1.6 間質性肺疾患（1.6%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	2%以上10%未満	2%未満
皮膚	発疹、皮膚乾燥	皮膚剥脱、紅斑、そう痒症、多汗症	手足症候群
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、便秘	胃食道逆流性疾患、口内乾燥、口内炎
代謝	食欲減退	低カリウム血症、低マグネシウム血症	低リン血症、高カルシウム血症、腫瘍崩壊症候群、低アルブミン血症、低ナトリウム血症
精神・神経系		味覚異常、平衡障害	失神寸前の状態、不眠症
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛	湿性咳嗽、低酸素症、上気道咳症候群、鼻閉
筋骨格系		関節痛、骨痛、筋肉痛	筋痙縮、四肢痛、背部痛
肝臓		ALT増加、AST増加、ALP増加、GGT増加	LDH増加、血中ビリルビン増加
循環器		洞性頻脈	頻脈
眼		視覚障害	ドライアイ、眼充血
腎臓			急性腎障害、血中クレアチニン増加
その他	注射部位反応（36.6%）、疲労	発熱、悪寒、体重減少、C-反応性蛋白増加、浮腫	顔面浮腫、倦怠感、全身健康状態悪化、SARS-CoV-2検査陽性、インフルエンザ様疾患、サイトメガロウイルス検査陽性

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用前にバイアルに粒子や変色がないかを目視で確認すること。粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.2 投与量に合わせて、バイアルから必要量を抜き取り、希釈せずに使用すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合はシリンジを2～30℃で保管し、4時間以内に使用すること。

14.1.4 本剤のバイアルは使い切りであり、保存剤を含まない。バイアルから必要量を1回抜き取った後は、バイアルごと残液を適切に廃棄すること。

14.1.5 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下注射で投与すること。注射部位は腹部が推奨されるが、腹部に注射ができない場合は、大腿部を選択することもできる。

14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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[2]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人再発又は難治性の多発性骨髄腫患者4例に、1日目に本剤600μg/kg[注]、8日目に本剤1,000μg/kg[注]を皮下投与したときの可溶性B細胞成熟抗原（sBCMA）非結合型エルラナタマブ並びに総エルラナタマブ［sBCMA非結合型及びsBCMA結合型］の薬物動態パラメータを下表に示す[3]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。

測定対象	投与量（μg/kg）	薬物動態パラメータ		
		AUC_{tau}（μg・day/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}[a]（day）
非結合型エルラナタマブ	600	4.04（33）	0.853（39）	7.00（2.96-8.00）
	1000	5.83，15.1[b]	2.10（91）	5.99（2.99-8.97）
総エルラナタマブ	600	21.2（42）	4.38（33）	7.00（2.96-8.00）
	1000	43.1，47.3[b]	8.85（39）	2.98（2.08-5.98）

幾何平均値（%幾何変動係数）
a）中央値（最小値-最大値）
b）個別値（2例）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（日本人を含む）に、1サイクルを28日とし、第1サイクルの第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与、第1サイクルの第8日目以降は76mgを1週間に1回皮下投与したときの第7サイクル（定常状態）における非結合型エルラナタマブ及び総エルラナタマブのトラフ濃度を下表に示す[4]。

測定対象	例数	トラフ濃度（μg/mL）
非結合型エルラナタマブ	36	33.8（62）
総エルラナタマブ	36	35.7（56）

幾何平均値（%幾何変動係数）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者321例（日本人を含む）のデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与、第8日目以降は76mgを1週間に1回24週間皮下投与し、その後2週間に1回皮下投与したときの、定常状態における非結合型エルラナタマブの薬物動態パラメータの推定値を下表に示す[5]。また、母集団薬物動態解析に基づき、非結合型エルラナタマブの半減期の幾何平均値は22日と推定された[6]。

週	薬物動態パラメータ[a]		
	C_{avg}[b]（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）
24週目	32.7（49）	33.6（48）	31.2（50）
48週目	18.4（57）	20.1（55）	15.9（64）

幾何平均値（%幾何変動係数）
a）奏効が認められた患者における結果
b）平均血清中濃度

16.2 吸収

母集団薬物動態解析に基づき、皮下投与時のエルラナタマブの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は56.2%と推定された[7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（C1071003試験）

免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤のそれぞれ少なくとも1剤による前治療歴を有する（ただし、前治療のレジメン数を問わない）再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注1)] 187例（日本人患者12例を含む）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験を実施した。本試験では、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした治療による治療歴のない患者をコホートA（日本人患者12例を含む123例）、BCMAを標的とした抗体薬物複合体又はキメラ抗原受容体T細胞療法による治療歴のある患者をコホートB（64例）にそれぞれ組み入れた。

用法・用量は、1サイクルを28日間とし、第1サイクルの第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与[注2)]、第1サイクルの第8日目以降は76mgを1週間に1回皮下投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続した。また、76mgの週1回投与を少なくとも6サイクル実施し、部分奏効以上の奏効が2ヵ月以上持続している場合、投与間隔を2週間に1回に変更した。

主要評価項目とされた中央判定[注3)]による奏効率（%）（部分奏効以上の最良総合効果を示した患者の割合）は、コホートAで61.0（95%信頼区間：51.8，69.6）（75/123例）、コホートBで29.7（95%信頼区間：18.9，42.4）（19/64例）であった（データカットオフ日：2022年6月17日）[8]。

本剤が投与された183例[注4)]（日本人患者12例を含む）中167例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群106例（57.9%）、注射部位反応67例（36.6%）、好中球減少症66例（36.1%）、貧血49例（26.8%）、疲労47例（25.7%）、リンパ球減少症43例（23.5%）、血小板減少症34例（18.6%）、食欲減退28例（15.3%）等であった（データカットオフ日：2022年10月14日）。［5.1、5.2参照］

注1）免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤のそれぞれ少なくとも1剤に対して難治性を示し、かつ直近の治療に対して再発又は難治性の患者が対象とされた。
注2）最初に組み入れられたコホートAの4例は、第1日目に本剤44mgが投与され、第1サイクルの第8日目以降から76mgが週に1回投与された。
注3）国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定規準に従った判定
注4）本剤44mgの投与後に76mgの週1回投与を受けたコホートAの4例を除く。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エルラナタマブは、B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G2二重特異性モノクローナル抗体である。エルラナタマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3と骨髄腫細胞の細胞膜上に発現するBCMAの両者に結合することによりT細胞を活性化し、BCMA陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる。

18.2 抗腫瘍作用

エルラナタマブは、ヒトCD3陽性T細胞の存在下において、BCMAを発現するヒト多発性骨髄腫由来細胞株（MM.1S、OPM2、MOLP8等）に対して増殖抑制作用を示した（*in vitro*）[9]。

エルラナタマブは、ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（MM.1S、OPM2及びMOLP8）を尾静脈内に移植し、ヒトT細胞を腹腔内移植したインターロイキン2受容体γ鎖の完全欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルラナタマブ（遺伝子組換え）
Elranatamab（Genetical Recombination）（JAN）

分子式：抗BCMA-H鎖　$C_{2144}H_{3310}N_{570}O_{662}S_{19}$
抗CD3ε-H鎖　$C_{2194}H_{3390}N_{602}O_{669}S_{18}$
抗BCMA-L鎖　$C_{1041}H_{1614}N_{280}O_{336}S_{6}$

抗CD3ε-L鎖　$C_{1061}H_{1654}N_{286}O_{343}S_6$

本質：エルラナタマブは、B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3ε鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗BCMA抗体はヒトIgG2に由来し、抗CD3ε抗体の相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒトIgG2に由来する。抗BCMA-H鎖の6つのアミノ酸残基が置換（C218E，P223E，D259A，A324S，P325S，L362E）されている。また、抗CD3ε-H鎖の7つのアミノ酸残基が置換（C224R，E226R，P229R，D265A，A330S，P331S，K409R）されている。エルラナタマブは、CHO細胞により産生される。エルラナタマブは、441個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-H鎖（γ2鎖）1本、447個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ2鎖）1本、215個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-L鎖（κ鎖）1本及び219個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（κ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 包装開封後も光曝露を避けるため、バイアルを箱に入れて保存すること。

20.2 バイアルを凍結したり、振盪しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22. 包装

〈エルレフィオ皮下注44mg〉

1.1mL［1バイアル］

〈エルレフィオ皮下注76mg〉

1.9mL［1バイアル］

23. 主要文献

1) Lee D. W, et al.：Biol Blood Marrow Transplant. 2019；25：625-638.
2) 免疫原性（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.4.1）
3) 国内第Ⅰ相試験（C1071002試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
4) 国際共同第Ⅱ相試験（C1071003試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.3.1）
5) 母集団薬物動態解析（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.3）
6) 消失（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.2.4）
7) 吸収（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.2.1）
8) 国際共同第Ⅱ相試験（C1071003試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.1）
9) 効力を裏付ける試験（*in vitro*）（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1）
10) 効力を裏付ける試験（*in vivo*）（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

IN
＊＊2023年11月改訂（第6版）
＊2023年4月改訂
貯　　法：2～8℃保存
＊有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体／ヒアルロン酸分解酵素配合剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤

ダラキューロ®配合皮下注

DARZQURO® Combination Subcutaneous Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00250000
販売開始	2021年5月

1．警告

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、造血器悪性腫瘍又は全身性ALアミロイドーシス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のみに行うこと。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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ダラキューロ配合皮下注
有効成分	（1バイアル15mL中） ダラツムマブ（遺伝子組換え）1800mg、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30000単位
添加剤	L-ヒスチジン4.9mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物18.4mg、D-ソルビトール735.1mg、L-メチオニン13.5mg、ポリソルベート20 6.0mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～黄色の液
pH	5.1～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

○多発性骨髄腫
○全身性ALアミロイドーシス

5．効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫〉

5.1「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.9参照]

〈全身性ALアミロイドーシス〉

5.2「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10参照]

6．用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤1回15mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として1,800mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として30,000単位（2,000単位/mL））を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で皮下投与する。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。
B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

他の薬剤との併用において、通常、成人には本剤1回15mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として1,800mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として30,000単位（2,000単位/mL））を皮下投与する。投与間隔は、1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与とする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]

7.3 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、Grade はNCI-CTCAE v4.0に準じる。[11.1.1参照]

・Grade 3のinfusion reactionが3回発現した場合は本剤の投与を中止すること。
・Grade 4のinfusion reactionが発現した場合は本剤の投与を中止すること。

〈多発性骨髄腫〉

7.4 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.9参照]

7.5 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.6 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.10参照]

8．重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.2参照]

8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より6ヵ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。[1)] [12.1参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.4 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

8.5 本剤の使用にあたっては、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤との取り違えに注意すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

9.1.3 体重65kg以下の患者

好中球減少等の骨髄抑制の発現が増加することがある。[8.1、11.1.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤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。男性の受胎能に対する影響は検討されておらず不明である。[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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[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。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎であった。未治療の全身性ALアミロイドーシス患者において、65歳以上における主な重篤な有害事象は肺炎であった。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 Infusion reaction

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、眼障害（脈絡膜滲出、急性近視、急性閉塞隅角緑内障等）、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction（24.9%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.2、7.3参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少（15.8%）、血小板減少（12.8%）、リンパ球減少（9.2%）及び発熱性好中球減少症（1.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.3参照]

11.1.3 感染症

肺炎（7.4%）や敗血症（0.7%）等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.5 間質性肺疾患（0.3%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染	
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少		
免疫系障害			低γグロブリン血症	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、高血糖	脱水
精神障害				不眠症
神経系障害			浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、失神	
心臓障害			心房細動	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽	肺水腫
胃腸障害		下痢	便秘、悪心、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害			そう痒症、発疹	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙縮、関節痛、背部痛、筋骨格系胸痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱、注射部位反応	無力症、悪寒、注射部位紅斑、末梢性浮腫	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール（DTT）処理（本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する）を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。[1)] [8.2参照]

12.2 本剤はヒトIgGκ型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgGκ型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効（CR）の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

＊14.1.1 本剤の投与には、ポリプロピレン又はポリエチレンのシリンジとステンレス鋼製の注射針を用いること。翼状針で投与する場合は、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリ塩化ビニル（PVC）のチューブ、コネクター等を用いること。

14.1.2 本剤は、無菌環境下において、調製すること。

14.1.3 本剤を冷蔵庫から取り出し、15～30℃に戻しておくこと。未穿刺バイアルは、室温及び室内光下で最長24時間保管ができる。

14.1.4 注射針の詰まりを避けるために、投与直前に皮下注射針又は皮下投与セットをシリンジに取り付ける。

＊14.1.5 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、本剤調製後、室温及び室内光下で7時間まで保存することができる。本剤調製後直ちに冷蔵庫に保存した場合は、最長24時間保存の後、室温及び室内光下で7時間まで保存することができる。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 臍から左又は右に約7.5cmの腹部皮下に、本剤15mLを約3～5分かけて投与する。他の部位への投与はデータが得られていないため行わないこと。

14.2.3 同一部位への反復注射は行わないこと。

14.2.4 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないこと。

14.2.5 患者が痛みを感じた場合は、注射速度を減速又は注射を中断する。減速しても痛みが軽減しない場合は、残りを左右逆側の腹部に投与することができる。

14.2.6 本剤投与中は、同一部位に他剤を皮下投与しないこと。

14.2.7 本剤は1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

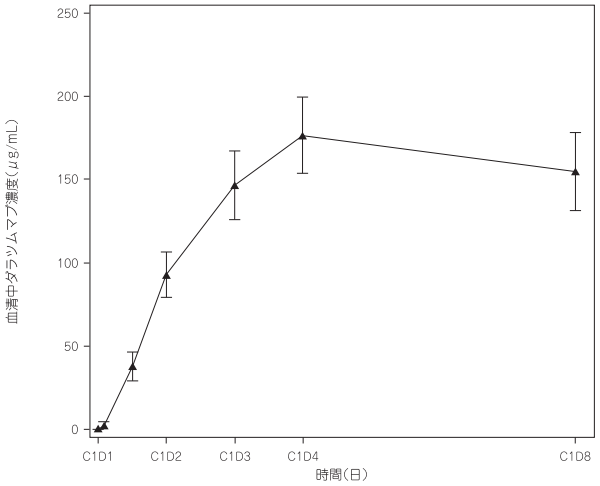
本剤投与によりダラツムマブ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.2%（1例）であり、この1例においては、ダラツムマブ（遺伝子組換え）に対する中和抗体を認めた。また、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、6.6%（41例）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 MMY1008試験（国内試験、単剤療法）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例に、本剤15mLを1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。初回投与後の血清中ダラツムマブ濃度推移を図1に示す。また、初回投与及び1週間隔での最終（8回目）投与後の薬物動態パラメータを表1に示す。[2)]



C：サイクル，D：日

図1　日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例に本剤を初回投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表1　日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（8回目、第50日）投与時のダラツムマブの薬物動態パラメータ

	初回投与後	8回目投与後
C_{max}（μg/mL）	177（27.8）	1092（318）
$AUC_{0\text{-}7day}$（μg・day/mL）	990（145）	7015（1895）
T_{max}（day）	3.0（2.9-7.0）	0.9（0.9-3.1）

平均値（標準偏差）、ただしT_{max}は中央値（範囲）

16.1.2 MMY3012試験（国際共同試験、単剤療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者259例に、本剤15mLを1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。平均血清中ダラツムマブ濃度は、初回投与から3日後に124μg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に582μg/mL、2週間隔での初回投与から3日目に738μg/mL、2週間隔での最終投与から 2週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に555μg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後の投与前に297μg/mLであった。[3)]

16.1.3 MMY2040試験（国際共同試験、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※との併用療法）

未治療の多発性骨髄腫患者67例に、本剤15mLをボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又は prednisone※との併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で48週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。平均血清中ダラツムマブ濃度は、初回投与から3日後に99μg/mL、1週間隔での最終（6回目）投与から1週間後（3週間隔投与への移行日）の投与前に482μg/mL、3週間隔での初回投与から3日目に612μg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に392μg/mLであった。[4)]

※：国内未承認

16.1.4 AMY3001試験（国際共同第Ⅲ相試験）

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者381例を対象に、本剤をボルテゾミブ、シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。平均血清中ダラツムマブ濃度は、初回投与から4日後に149μg/mL、2週間隔での初回投与（9週目）の投与前及び投与4日後に597μg/mL及び708μg/mL、4週間隔での初回投与（25週目）の投与前に478μg/mL、4週間隔投与への移行後から約5ヵ月後の投与前に273μg/mLであった。[5)]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 MMY3012試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬に治療抵抗性の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者522例を対象に、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法に対する本剤単独療法の非劣性を確認するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目の一つである中央判定による奏効率は、本剤群では41.1%（95%信頼区間：35.1～47.3%）（108/263例）、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群では37.1%（95%信頼区間：31.2～43.3%）（96/259例）であり、奏効率の比は1.11（95%信頼区間：0.89～1.37）であった。また、もう一つの主要評価項目である最高血清中トラフ濃度（第3サイクルの第1日目投与前）（平均値±標準偏差）は、本剤群では593±306μg/mL、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群では522±226μg/mLであり、最高血清中トラフ濃度の幾何平均比は107.93%（90%信頼区間：95.74～121.67%）であった。以上より、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の非劣性が検証された（2019年1月8日クリニカルカットオフ）。[3)]

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与した。

注2）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注3）非劣性の判定基準：①奏効率について、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の奏効率の比の95%信頼区間の下限値が60%以上であり、かつ②最高血清中トラフ濃度について、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の幾何平均比の 90%信頼区間の下限値が 80%以上の場合に、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の非劣性が検証されたとすることとされた。

本剤群260例中134例（51.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 68例（26.2%）、好中球減少症32例（12.3%）、血小板減少症24例（9.2%）、上気道感染21例（8.1%）、貧血21例（8.1%）等であった（2019年7月8日クリニカルカットオフ）。[5.1、7.4参照]

17.1.2 MMY2040試験（国際共同第Ⅱ相臨床試験）

多発性骨髄腫患者132例（日本人患者 4例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※との併用療法（MPB療法）に本剤を上乗せした本剤/MPB療法、並びにレナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）に本剤を上乗せした本剤/Ld療法の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。中央判定による奏効率は、本剤/MPB群では88.1%（90%信頼区間：79.5～93.9%）（59/67例）、本剤/Ld群では90.8%（90%信頼区間：82.6～95.9%）（59/65例）であった。[4)]

注1）本剤の用法及び用量：本剤/MPB群では、1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）で皮下投与した。本剤/Ld療法では、28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与した。

注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m²を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）プレドニゾロン又はprednisone※の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m²を 1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注5）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注6）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

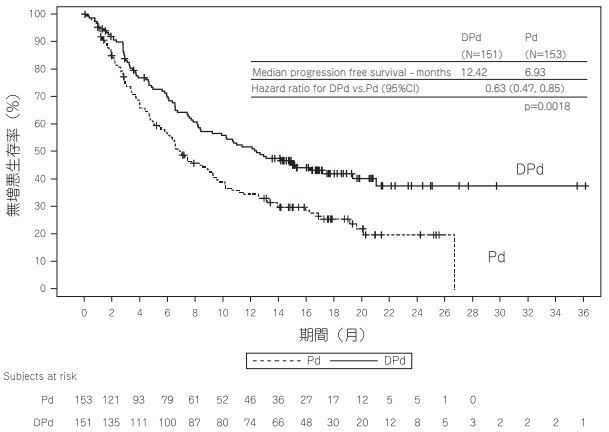
※：国内未承認

本剤が投与された安全性評価対象例132例中93例（70.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 33例（25.0%）、好中球減少33例（25.0%）、血小板減少32例（24.2%）、発熱23例（17.4%）、リンパ球減少19例（14.4%）等であった。[5.1、7.4参照]

17.1.3 MMY3013試験（海外第Ⅲ相臨床試験）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者304例を対象に、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Pd療法）とPd療法に本剤又はダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDPd療法[注1)]を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DPd群では12.4ヵ月（95%信頼区間：8.34～19.32）、Pd群では6.9ヵ月（95%信頼区間：5.52～9.26）であり、DPd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.85、p＝0.0018（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.91、95%信頼区間：0.61～1.35、p＝0.6359（層別Log-rank検定）、（2020年7月21日クリニカルカットオフ）］。[6)]

注1）MMY3013試験開始時点ではダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与が規定されていたが、試験実施中に新規に投与開始する患者は本剤を投与するよう変更された。この変更前にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を開始していた患者は9週目以降に本剤投与への切替えが許容されていた。ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与例はDPd群の151例中7例であり、そのうち4例は投与期間中に本剤に切り替えた。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3013試験］

DPd群：本剤又はダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ポマリドミド＋デキサメタゾン、Pd群：ポマリドミド＋デキサメタゾン

注2）本剤又はダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）又は点滴静注製剤1回16mg/kgを1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与又は点滴静注した。

注3）ポマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、4mgを1日1回、1～21日目まで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、75歳未満は40mg、75歳以上は20mgを1週間間隔で静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DPd群（ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与例を除く）の安全性評価対象例142例中86例（60.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少43例（30.3%）、Infusion reaction 30例（21.1%）、白血球減少23例（16.2%）、肺炎23例（16.2%）、血小板減少21例（14.8%）等であった。[5.1、7.4参照]

17.1.4（参考）MM-014試験（国際共同第Ⅱ相臨床試験）コホートC：点滴静注製剤

レナリドミドを含む1又は2レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者18例を対象に、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。主要評価項目である奏効率は、83.3%（95%信頼区間：58.6～96.4）であった（2020年8月3日クリニカルカットオフ）。[7)]

注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

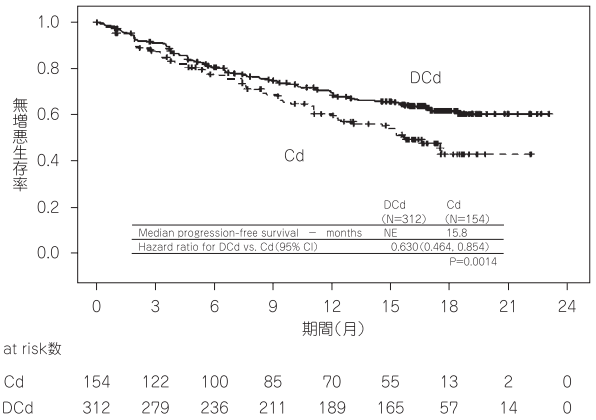
注2）ポマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、4mgを1日1回、1～21日目まで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、75歳以下は40mg、75歳超は20mgを1週間間隔で経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

安全性評価症例において、18例中17例（94.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少12例（66.7%）、Infusion reaction 5例（27.8%）、白血球減少4例（22.2%）、血小板減少3例（16.7%）であった。[5.1、7.4参照]

17.1.5（参考）20160275（CANDOR）試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者466例（日本人患者31例を含む）を対象に、カルフィルゾミブ（週2回投与）及びデキサメタゾンの併用療法（Cd療法）とCd療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDCd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DCd群では未到達、Cd群で15.8ヵ月（95%信頼区間：12.1～推定不能）であり、DCd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比0.630、95%信頼区間：0.464～0.854、p=0.0014（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比0.745、95%信頼区間：0.491～1.131、p=0.0836（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。[8)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［20160275（CANDOR）試験］

DCd群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、Cd群：カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目、初回のみ2日間に分割して8mg/kgずつ投与）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

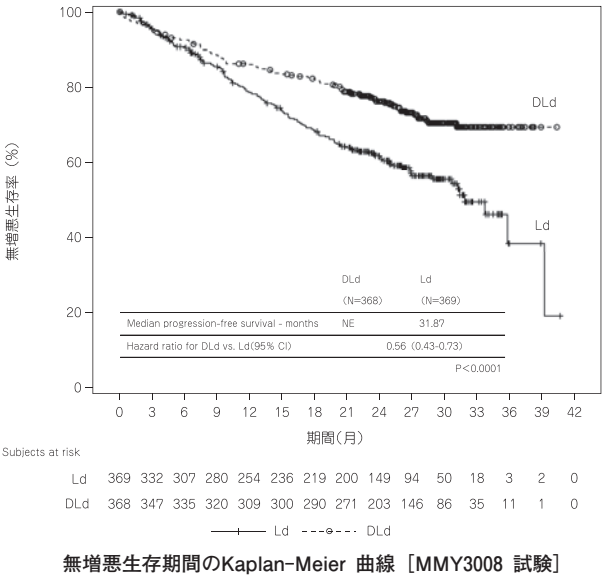
注2）カルフィルゾミブの用法及び用量（週2回投与）：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m^2（体表面積）、それ以降は56mg/m^2（体表面積）で点滴静注した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、20mgを1、2、8、9、15、16日目に、40mgを22日目に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブと同日の場合、カルフィルゾミブ投与の4時間～30分前、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与の1～3時間前に投与した。

DCd群308例中198例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 127例（41.2%）、血小板減少症65例（21.1%）、貧血41例（13.3%）、上気道感染27例（8.8%）、肺炎26例（8.4%）、疲労23例（7.5%）であった。[5.1、7.4参照]

17.1.6（参考）MMY3008試験（海外第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で31.9ヵ月（95%信頼区間：28.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.56、95%信頼区間：0.43～0.73、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2018年9月24日クリニカルカットオフ］。[9)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線［MMY3008 試験］

DLd群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン

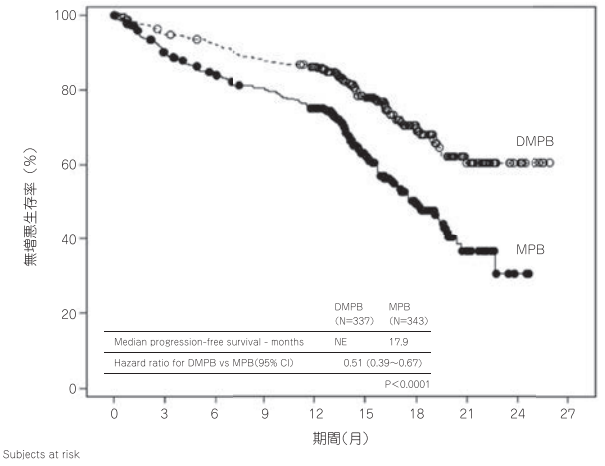
注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>50mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～50mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

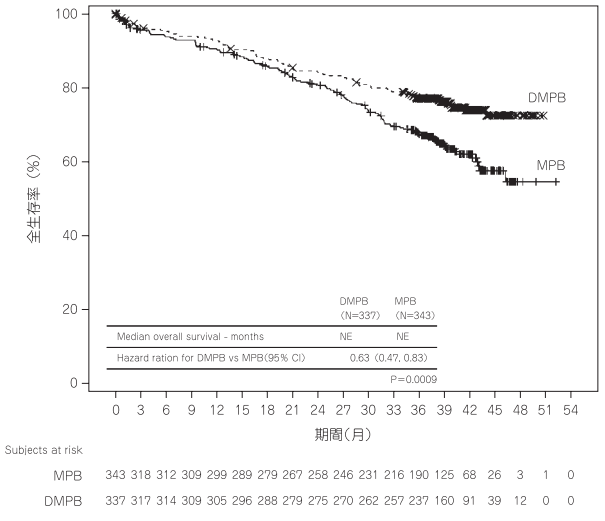
DLd群364例中308例（84.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 203例（55.8%）、好中球減少96例（26.4%）、疲労70例（19.2%）、呼吸困難50例（13.7%）、貧血49例（13.5%）等であった。[5.1、7.4参照]

17.1.7（参考）MMY3007試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※の併用療法（MPB療法）とMPB療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDMPB療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2017年6月12日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.83、p=0.0009（非層別Log-rank検定）、（2019年6月24日クリニカルカットオフ）］。[10]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］



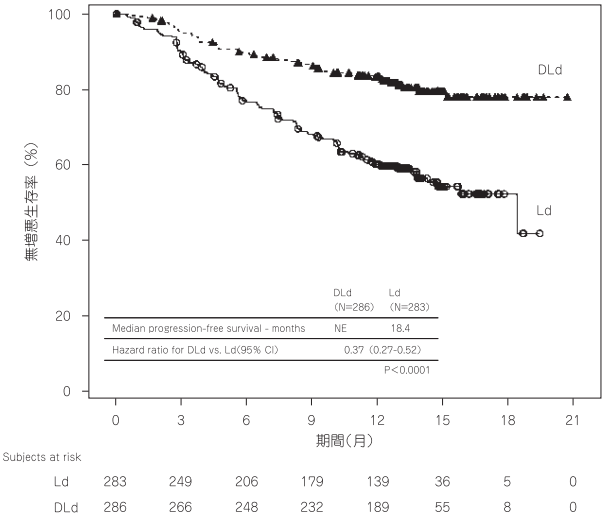
全生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］

DMPB群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※、MPB群：ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※
注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）で点滴静注した。
注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4）プレドニゾロン又はprednisone※の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DMPB群333例中193例（58.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 103例（30.9%）、好中球減少71例（21.3%）、血小板減少63例（18.9%）、貧血28例（8.4%）、呼吸困難24例（7.2%）等であった。（2017年6月12日クリニカルカットオフ）[5.1、7.4参照]

17.1.8（参考）MMY3003試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例（日本人患者36例を含む）を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月（95%信頼区間：13.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.37、95%信頼区間：0.27～0.52、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.64、95%信頼区間：0.40～1.01、p=0.0534（非層別Log-rank検定）、2016年3月7日クリニカルカットオフ］。[11]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3003試験］

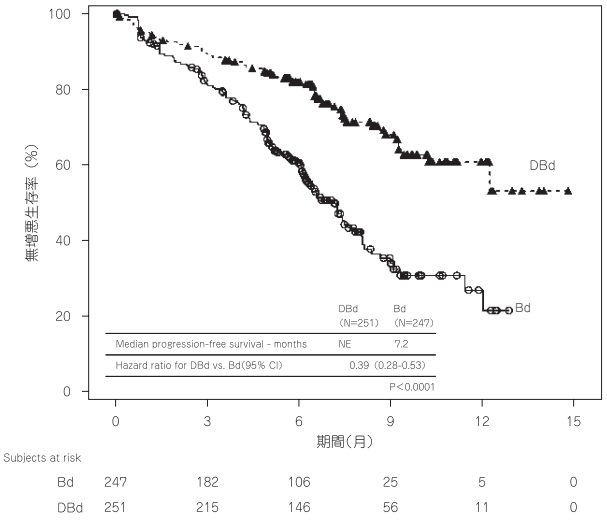
DLd群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン
注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4）レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者は除外した。

DLd群283例中215例（76.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158例（55.8%）、好中球減少43例（15.2%）、上気道感染43例（15.2%）、疲労35例（12.4%）、咳嗽34例（12.0%）等であった。[5.1、7.4参照]

17.1.9（参考）MMY3004試験（海外第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（Bd療法）とBd療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDBd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd群では未到達、Bd群で7.2ヵ月（95%信頼区間：6.2～7.9）であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.28～0.53、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、p=0.2975（非層別Log-rank検定）、（2016年1月11日クリニカルカットオフ）］。[12]

※：国内未承認



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3004試験］

DBd群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、Bd群：ボルテゾミブ＋デキサメタゾン

注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を週2回（1、4、8及び11日目）8サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者は除外した。

DBd群243例中182例（74.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120例（49.4%）、血小板減少73例（30.0%）、呼吸困難34例（14.0%）、咳嗽30例（12.3%）、疲労27例（11.1%）等であった。［5.1、7.4参照］

〈全身性ALアミロイドーシス〉

17.1.10 AMY3001試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者388例を対象に、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD療法）と本剤を上乗せしたDCyBorD療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である血液学的完全奏効（CR）率は、DCyBorD群では53.3%（95%信頼区間：46.1～60.5）（104/195例）、CyBorD群では18.1%（95%信頼区間：13.0～24.3）（35/193例）であり、DCyBorD群で統計学的に有意な改善を示した［オッズ比：5.13、95%信頼区間：3.22～8.16、p<0.0001（層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）、有意水準：0.04999、2020年2月14日クリニカルカットオフ］。[5)]

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で24サイクルまで皮下投与した。

注2）シクロホスファミド水和物の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、300mg/m^2（無水物換算）を1週間間隔で6サイクルまで経口又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）ボルテゾミブの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を1週間間隔で6サイクルまで皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1週間間隔で6サイクルまで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DCyBorD群193例中110例（57.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 53例（27.5%）、リンパ球減少26例（13.5%）、貧血21例（10.9%）、上気道感染21例（10.9 %）、注射部位反応21例（10.9%）、疲労18例（9.3%）、血小板減少症16例（8.3%）等であった。DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全8.3%、動悸5.7%、心房細動5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全6.2%、心停止3.6%、心房細動2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験ではMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期stageⅢb（NT-proBNP>8,500pg/mL）、NYHA分類クラスⅢB又はIVの患者は除外された。［5.2、7.6参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファを含有する配合剤である。ダラツムマブは、ヒトCD38に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。[13)～18)] ボルヒアルロニダーゼ アルファは、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素である。[19)]

本剤は、ボルヒアルロニダーゼ アルファによりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで、拡散吸収されたダラツムマブが腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

19．有効成分に関する理化学的知見

19.1 ダラツムマブ（遺伝子組換え）

一般的名称：ダラツムマブ（遺伝子組換え）
［Daratumumab（Genetical Recombination）］

分子量：約148,000

本　質：ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。452個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

19.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

一般的名称：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
［Vorhyaluronidase Alfa（Genetical Recombination）］

分子量：60,000～65,000

本　質：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼPH-20のアミノ酸配列の36～482番目に相当する。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。447個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

20．取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 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

15mL［1バイアル］

23．主要文献

1）Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972（doi:10.1111/trf.13789）
2）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY1008試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.6）
3）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3012試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.1）
4）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY2040試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.3）
5）社内資料：ダラツムマブの全身性ALアミロイドーシス患者に対する臨床成績（54767414AMY3001試験）（2021年8月25日承認、CTD2.7.6.1）
6）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3013試験）
7）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（MM-014試験）
8）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（20160275試験）
9）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3008試験）
10）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3007試験）
11）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3003試験）
12）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3004試験）
13）社内資料：ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-003）
14）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-004）
15）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績（GMB3003-115）
16）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-011）
17）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-116）
18）社内資料：ダラツムマブのCD38 酵素活性の調節作用に関する非臨床成績（GMB3003-013）
19）Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv 2007; 4（4）: 427-440

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

LN
＊＊2023年11月改訂（第5版）
＊2022年3月改訂
貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ダラツムマブ（遺伝子組換え）製剤

ダラザレックス® 点滴静注100mg
ダラザレックス® 点滴静注400mg

DARZALEX® Intravenous Infusion

※注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	400mg
承認番号	22900AMX00983000	22900AMX00984000
販売開始	2017年11月	

1．警告

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のみに行うこと。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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		ダラザレックス点滴静注100mg	ダラザレックス点滴静注400mg
有効成分		（1バイアル中）ダラツムマブ（遺伝子組換え）100mg/5mL	（1バイアル中）ダラツムマブ（遺伝子組換え）400mg/20mL
添加剤	D-マンニトール	127.5mg	510.0mg
	塩化ナトリウム	17.5mg	70.1mg
	酢酸ナトリウム水和物	14.8mg	59.3mg
	ポリソルベート20	2.0mg	8.0mg
	氷酢酸	0.9mg	3.7mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～黄色の液
pH	5.3～5.8
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

多発性骨髄腫

5．効能又は効果に関連する注意

「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6．用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与）することもできる。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.3 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

7.4 カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本剤を分割投与すること。

7.5 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]

7.6 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000mLとし、50mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は200mL/時とする。

本剤の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度（mL/時）			
		0～1時間	1～2時間	2～3時間	3時間以降
初回投与	1,000mL[注1]	50	100	150	200
2回目投与（分割投与を選択した場合は3回目投与）	500mL[注2]				
3回目投与以降（分割投与を選択した場合は4回目投与以降）	500mL	100[注3]	150	200	

注1：分割投与を選択した場合、本剤8mg/kgを希釈後の総量として500mLに調製し、1日目と2日目にそれぞれ投与すること。また、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用においては、初回の分割投与により、infusion reactionが認められた場合は、infusion reactionが認められなくなるまで3回目以降も分割投与を継続すること。

注2：初回投与開始時から3時間以内にinfusion reactionが認められなかった場合、500mLとすることができる。

注3：初回及び2回目（分割投与した場合は3回目）投与時に最終速度が100mL/時以上でinfusion reactionが認められなかった場合、100mL/時から開始することができる。

7.7 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。[11.1.1参照]

・Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reactionが回復した場合には、infusion reaction発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合は、上記の表「本剤の希釈後の総量及び投与速度」を参照し、投与速度を変更することができる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが3回発現した場合は本剤の投与を中止すること。

・Grade 4：本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より6ヵ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。[1] [12.1参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.4 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

＊**8.5** 本剤の使用にあたっては、ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤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。男性の受胎能に対する影響は検討されておらず不明である。[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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[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。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎であった。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊＊**11.1.1 Infusion reaction**

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、眼障害（脈絡膜滲出、急性近視、急性閉塞隅角緑内障等）、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction（46.4%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.5、7.7参照]

11.1.2 骨髄抑制

血小板減少（17.6%）、好中球減少（16.1%）、リンパ球減少（7.0%）及び発熱性好中球減少症（1.0%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.3 感染症

肺炎（6.9%）や敗血症（1.3%）等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（0.3%）

異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.5 間質性肺疾患（0.5%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少	
＊ 免疫系障害			低γグロブリン血症
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、脱水、高血糖
＊ 神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、失神
心臓障害			心房細動
血管障害			高血圧
精神障害			不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	咳嗽	肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙縮、背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、悪寒	無力症、末梢性浮腫

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール（DTT）処理（本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する）を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。[1] [8.2参照]

12.2 本剤はヒトIgGκ型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgGκ型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効（CR）の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤が無色から黄色であることを確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 無菌環境下において、日局生理食塩液の点滴バッグ又は容器より、追加する本剤と同量抜き取る。

14.1.3 本剤を必要量抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグ及び容器に本剤を加える。ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリオレフィン混合製又はエチレンビニルアセテートの点滴バッグ及び容器を用いること。希釈は無菌環境下で行うこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

14.1.4 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。本剤はタンパク質であるため、本剤の希釈液は半透明又は白色の粒子が認められる可能性がある。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は保存剤を含んでいないため、室内光下にて室温のもと、本剤の希釈液は投与時間も含め15時間以内に投与すること。

14.2.3 希釈後直ちに投与しない場合は、遮光下にて2℃～8℃で24時間保管することができる。冷凍しないこと。

14.2.4 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリー（エンドトキシンフリー）で蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン、ポリスルホン製のインラインフィルター（ポアサイズ0.22μm又は0.2μm）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製で輸液ポンプを備えた投与セットを用いること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.6 再利用のために、未使用残液を保管しないこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

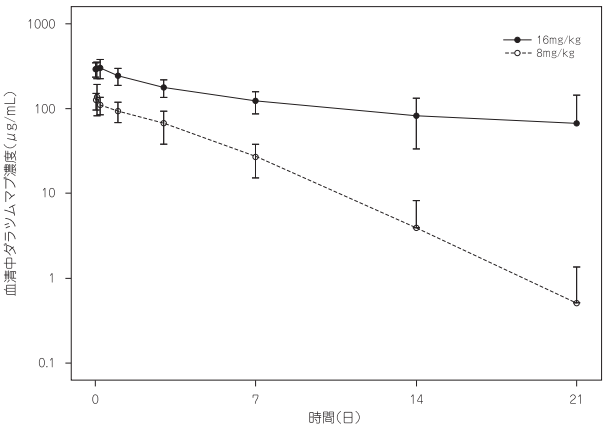
本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.3%（2例）であり、このうち1例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 MMY1002試験（国内試験 、単剤療法[注]）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者9例に、本剤8[注] 又は16mg/kgを初回投与し、21日間ウォッシュアウト後、第22日から1週間隔で6週にわたり反復投与（合計7回）した。本剤16mg/kg群の平均血清中濃度は、初回投与終了時に321μg/mL、1週間隔での最終（7回目）投与前に601μg/mL、投与終了時に1094μg/mLであった。[2)]



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を初回投与したときの血清中ダラツムマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差、片対数プロット）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（7回目、第57日）投与時の薬物動態パラメータ

第1日	8mg/kg[注] (N=4)	16mg/kg (N=5)
C_{max}（μg/mL）	140（52）	321（73）
AUC_{inf}（h・μg/mL）	13370（4547）	122203（143037）
$AUC_{0\text{-}7day}$（h・μg/mL）	10156（2989）	28897（6903）
$T_{1/2}$（h）	68（15）	407（515）
V（mL/kg）	65（26）	72（18）
第57日	8mg/kg[注] (N=3)	16mg/kg (N=3)
C_{trough}（μg/mL）	138（11）	601（236）
C_{max}（μg/mL）	350[※]	1094（399）
$AUC_{0\text{-}7day}$（h・μg/mL）	36753[※]	125836（37082）

平均（標準偏差）
※N=2

注）承認用量は16mg/kg（併用療法）である。

16.1.2 MMY3007試験（国際共同試験、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※との併用療法）

未治療の多発性骨髄腫患者329例（うち日本人11例）に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※との併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で48週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に267μg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に274μg/mL、投与終了時に596μg/mL、3週間隔での9回目投与の投与前に296μg/mL、投与終了時に636μg/mLであった。[3)]

※：国内未承認

16.1.3 MMY3003試験（国際共同試験、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者283例（うち日本人20例）に、本剤16mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に329μg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に608μg/mL、投与終了時に972μg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後に255μg/mLであった。[4)]

16.1.4 MMY3004試験（海外試験、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者243例に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で9週、続いて3週間隔で15週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に318μg/mL、1週間隔での7回目投与の投与前に502μg/mL、投与終了時に860μg/mL、3週間隔での最終投与から3週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に371μg/mL、4週間隔投与への移行から約3ヵ月後に289μg/mLであった。[5)]

16.1.5 MMY1001試験（海外試験、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

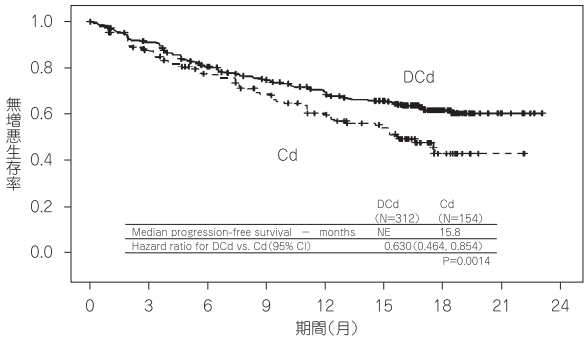
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者75例に、本剤16mg/kgをカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与し、初回のみ分割投与（本剤8mg/kgを1日目及び2日目に投与）した。平均血清中濃度は、1日目投与終了時に156μg/mL、2日目投与前に113μg/mL、投与終了時に255μg/mL、1週間隔での最終投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に619μg/mL、投与終了時に951μg/mLであった。[6)]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 20160275（CANDOR）試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者466例（日本人患者31例を含む。）を対象に、カルフィルゾミブ（週2回投与）及びデキサメタゾンの併用療法（Cd療法）とCd療法に本剤を上乗せしたDCd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DCd群では未到達、Cd群で15.8ヵ月（95%信頼区間：12.1～推定不能）であり、DCd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比0.630、95%信頼区間：0.464～0.854、p=0.0014（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比0.745、95%信頼区間：0.491～1.131、p=0.0836（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。[7)]



at risk数

Cd	154	122	100	85	70	55	13	2	0
DCd	312	279	236	211	189	165	57	14	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［20160275（CANDOR）試験］

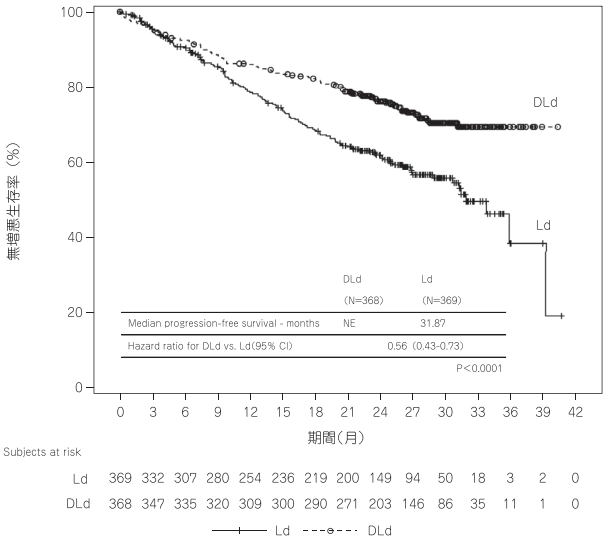
DCd群：本剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、Cd群：カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目、初回のみ2日間に分割して8mg/kgずつ投与）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2）カルフィルゾミブの用法及び用量（週2回投与）：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m^2（体表面積）、それ以降は56mg/m^2（体表面積）で点滴静注した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、20mgを1、2、8、9、15、16日目に、40mgを22日目に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブと同日の場合、カルフィルゾミブ投与の4時間～30分前、本剤投与の1～3時間前に投与した。

DCd群308例中198例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 127例（41.2%）、血小板減少症65例（21.1%）、貧血41例（13.3%）、上気道感染27例（8.8%）、肺炎26例（8.4%）、疲労23例（7.5%）であった。

17.1.2 MMY3008試験（海外第Ⅲ相臨床試験）

造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で31.9ヵ月（95%信頼区間：28.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.56、95%信頼区間：0.43～0.73、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2018年9月24日クリニカルカットオフ］。[8)]



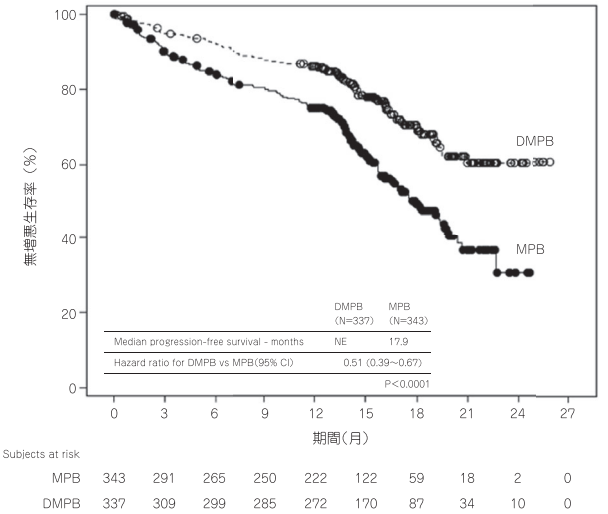
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3008試験］

DLd群：本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン
注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>50mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～50mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

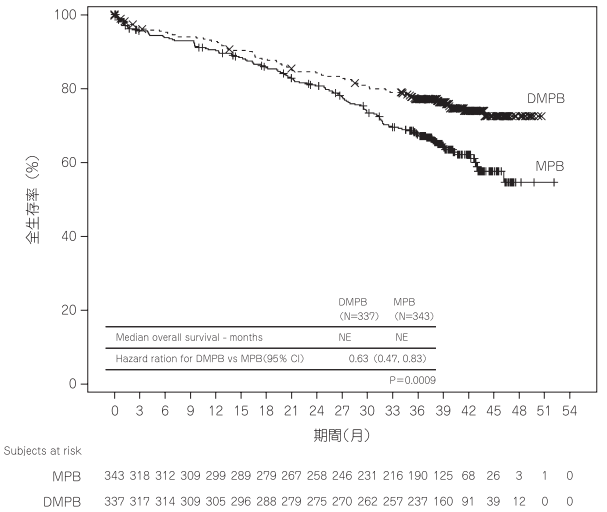
DLd群364例中308例（84.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 203例（55.8%）、好中球減少96例（26.4%）、疲労70例（19.2%）、呼吸困難50例（13.7%）、貧血49例（13.5%）等であった。

17.1.3 MMY3007試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※の併用療法（MPB療法）とMPB療法に本剤を上乗せしたDMPB療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2017年6月12日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.83、p=0.0009（非層別Log-rank検定）、（2019年6月24日クリニカルカットオフ）］。[3)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］



全生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］

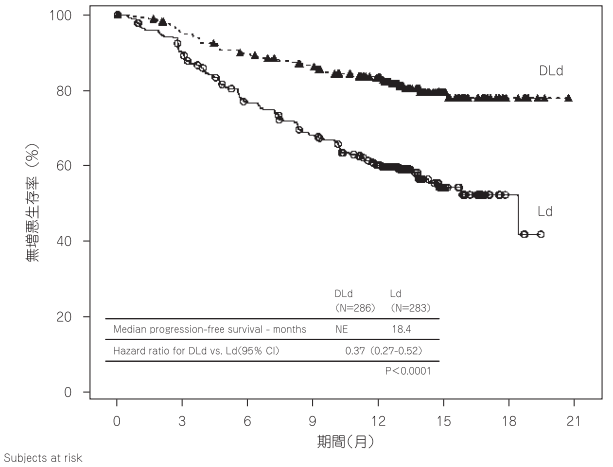
DMPB群：本剤＋ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※、MPB群：ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※
注1）本剤の用法及び用量：1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）で点滴静注した。
注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4）プレドニゾロン又はprednisone※の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

※：国内未承認

DMPB群333例中193例（58.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 103例（30.9%）、好中球減少71例（21.3%）、血小板減少63例（18.9%）、貧血28例（8.4%）、呼吸困難24例（7.2%）等であった。（2017年6月12日クリニカルカットオフ）

17.1.4 MMY3003試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例（日本人患者36例を含む）を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月（95%信頼区間：13.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.37、95%信頼区間：0.27～0.52、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.64、95%信頼区間：0.40～1.01、p=0.0534（非層別Log-rank検定）、2016年3月7日クリニカルカットオフ］。[4)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3003試験］

DLd群：本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

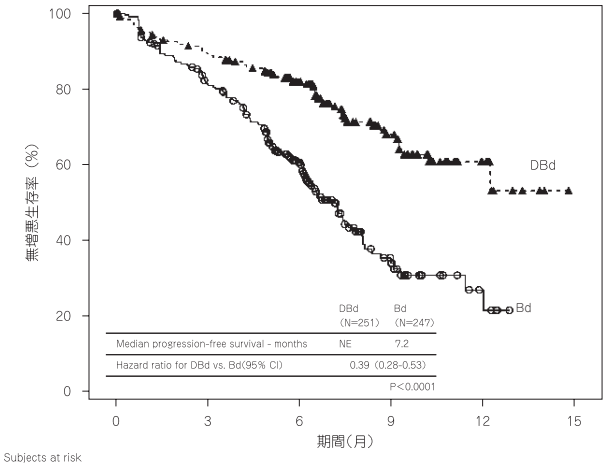
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者は除外した。

DLd群283例中215例（76.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158例（55.8%）、好中球減少43例（15.2%）、上気道感染43例（15.2%）、疲労35例（12.4%）、咳嗽34例（12.0%）等であった。

17.1.5 MMY3004試験（海外第Ⅲ相臨床試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（Bd療法）とBd療法に本剤を上乗せしたDBd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd群では未到達、Bd群で7.2ヵ月（95%信頼区間：6.2～7.9）であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.28～0.53、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、p=0.2975（非層別Log-rank検定）、（2016年1月11日クリニカルカットオフ）］。[5)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3004試験］

DBd群：本剤＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、Bd群：ボルテゾミブ＋デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を週2回（1、4、8 及び11日目）8サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者は除外した。

DBd群243例中182例（74.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120例（49.4%）、血小板減少73例（30.0%）、呼吸困難34例（14.0%）、咳嗽30例（12.3%）、疲労27例（11.1%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ダラツムマブはヒトCD38に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。[9)～14)]

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダラツムマブ（遺伝子組換え）
［Daratumumab（Genetical Recombination）］
分子量：約148,000
本　質：ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される452個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。
〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉
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

〈ダラザレックス点滴静注100mg〉
5mL［1バイアル］
〈ダラザレックス点滴静注400mg〉
20mL［1バイアル］

23．主要文献

1）Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972（doi:10.1111/ trf.13789）
2）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY1002試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.5）
3）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3007試験）
4）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3003試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
5）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3004試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
6）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY1001試験）
7）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（20160275試験）
8）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3008試験）
9）社内資料：ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-003）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
10）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-004）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
11）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績（GMB3003-115）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
12）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-011）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
13）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-116）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
14）社内資料：ダラツムマブのCD38酵素活性の調節作用に関する非臨床成績（GMB3003-013）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

＊＊2022年7月改訂（第3版）
＊2021年7月改訂

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：凍結を避け，2～8°Cで保存
有効期間：36箇月

	300mg	400mg
承認番号	22800AMX00698000	22800AMX00699000
販売開始	2016年11月	2016年11月

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒトSLAMF7モノクローナル抗体
エロツズマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品[注)]

エムプリシティ®点滴静注用300mg
エムプリシティ®点滴静注用400mg

EMPLICITI® for I.V. INFUSION

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．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，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。

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		エムプリシティ点滴静注用300mg	エムプリシティ点滴静注用400mg
成分		1バイアル中の分量	
有効成分	エロツズマブ（遺伝子組換え）	340mg	440mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	16.6mg	21.5mg
	クエン酸水和物	2.44mg	3.17mg
	精製白糖	510mg	660mg
	ポリソルベート80	3.40mg	4.40mg

本剤はマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。
本剤は調製時の損失を考慮に入れ，1バイアルからエロツズマブ（遺伝子組換え）300mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	エムプリシティ点滴静注用300mg	エムプリシティ点滴静注用400mg
外観	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）	
pH	5.7～6.3（25mg/mL 日局注射用水）	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.5（25mg/mL 日局注射用水）	

4．効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は，少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
5.2 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」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。特に，少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及びデキサメタゾン併用による投与については，他の治療の実施についても慎重に検討すること。

6．用法及び用量

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉
通常，成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1，8，15，22日目），3サイクル以降は2週間間隔で2回（1，15日目）点滴静注する。
〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用〉
通常，成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として，28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回（1，8，15，22日目），3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔（1日目）で点滴静注する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，投与すること。
7.2 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
7.3 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために，本剤の投与前に，抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等），H_2受容体拮抗剤（ラニチジン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与すること。また，本剤と併用するデキサメタゾンは，経口投与（28mgを本剤投与の3～24時間前に投与）と静脈内投与（デキサメタゾンリン酸エステル8mg（デキサメタゾンとして6.6mg）を本剤投与の45分前までに投与完了）に分割して投与すること。［8.1，11.1.1，17.1.1，17.1.2参照］
7.4 本剤は0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始し，患者の忍容性が良好な場合は，患者の状態を観察しながら，投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし，投与速度は5mL/分を超えないこと。

10mg/kg投与時の投与速度

投与時期		投与速度（mL/分）		
		投与開始 0～30分	投与開始 30～60分	投与開始 60分以降
第1サイクル	初回投与	0.5	1	2
	2回目投与	3	4	
	3及び4回目投与	5		
第2サイクル以降		5		

20mg/kg投与時の投与速度（ポマリドミド及びデキサメタゾン併用時，第3サイクル以降）

投与時期	投与速度（mL/分）	
	投与開始 0～30分	投与開始 30分以降
1回目投与	3	4
2回目投与以降	5	

7.5 本剤投与によりinfusion reactionが発現した場合には，以下のように，本剤の投与中止，中断，投与速度の変更等を行うこと。［8.1，11.1.1参照］

NCI-CTCAE*によるGrade判定	処置
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則，再投与しないこと。
Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。 Grade 1以下に回復した場合には，本剤の投与速度を0.5mL/分とし，再投与できる。本剤の投与速度を0.5mL/分とし，患者の忍容性が十分に確認された場合には，30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし，infusion reactionが発現した投与回ではinfusion reactionが発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に，infusion reactionが再発現した場合には，直ちに本剤の投与を再中断し，中断日に再投与しないこと。
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を0.5mL/分とすること。本剤の投与速度を0.5mL/分とし，患者の忍容性が十分に確認された場合には，30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。

*：NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

7.6 デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には，infusion reactionのリスクを考慮した上で，本剤の投与の可否を判断すること。［11.1.1参照］

8．重要な基本的注意

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので，本剤の投与は，重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは，本剤の初回投与時に多く報告されているが，2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので，本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。［7.3，7.5，11.1.1参照］

8.2 リンパ球減少等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を行い，患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤投与中及び本剤投与後一定期間，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。生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトSLAMF7特異的で動物実験が実施できないため）。［2.2，9.4参照］

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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが，ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

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。

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 Infusion reaction（42.9%）

発熱，悪寒，高血圧等のinfusion reactionがあらわれることがある。異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.3，7.5，7.6，8.1参照］

11.1.2 感染症

肺炎（7.9%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 リンパ球減少（9.8%）

［8.2参照］

11.1.4 間質性肺疾患（0.8%）

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
全身	疲労（25.9%），末梢性浮腫，発熱，無力症	胸痛
消化器	下痢，便秘，悪心	
免疫系		過敏症
血液	好中球減少（27.2%），血小板減少，貧血	
眼		白内障
精神・神経系	不眠症	気分変化，感覚鈍麻
感染症		帯状疱疹，鼻咽頭炎，上気道感染
代謝	高血糖	
皮膚		寝汗
筋骨格	筋痙縮	
呼吸器		咳嗽，湿性咳嗽
その他		体重減少，皮膚有棘細胞癌，基底細胞癌

12．臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は，ヒト化IgGκモノクローナル抗体であることから，血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が，IgGκ型の多発性骨髄腫患者において，完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 18G以下の注射針を装着した注射筒を用いて，300mg製剤の場合は13mL，400mg製剤の場合は17mLの注射用水で溶解し，25mg/mLの濃度とすること。

14.1.2 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し，穏やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず，激しく撹拌しないこと。

14.1.3 完全に溶解した後，5～10分間静置する。溶解液は無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.4 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り，通常，生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で以下のように希釈すること。

体重	希釈液量
50kg未満	150mL
50kg～90kg	250mL
90kg超	350mL

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 希釈液の全量を，輸液ポンプを用いて，0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験（CA204004試験）及び国際共同第2相試験（CA204125試験）において，本剤に対する結合抗体がそれぞれ299例中45例（15.1%），53例中19例（35.8%）で検出され，そのうち中和抗体の発現がそれぞれ19例，2例で認められた。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

多発性骨髄腫患者8例に本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの血清中濃度推移及び血清中濃度から算出した薬物動態パラメータを以下に示す[1]（外国人における成績）。

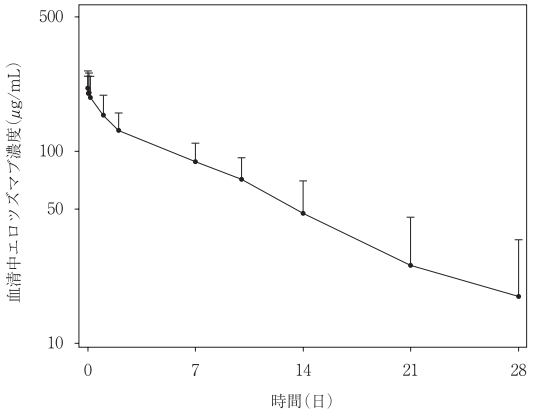


図1：単回投与時の血清中エロツズマブ濃度推移（平均値+標準偏差）

表1：単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax[a] (μg/mL)	Tmax[b] (h)	AUC(0-T)[a] (μg・h/mL)	AUC(INF)[a] (μg・h/mL)	T-HALF[a] (h)	CLT[a] (mL/h/kg)	Vz[a] (mL/kg)
217	3.23	39559	46401	147	0.215	59.4
(24)	(2.9-4.9)	(28)	(39)	(66)	(46)	(30)

a：幾何平均値（変動係数%），b：中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者3例に本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用で毎週投与したときの静脈内投与後の血清中濃度と血清中トラフ濃度推移を以下に示す[2)]。

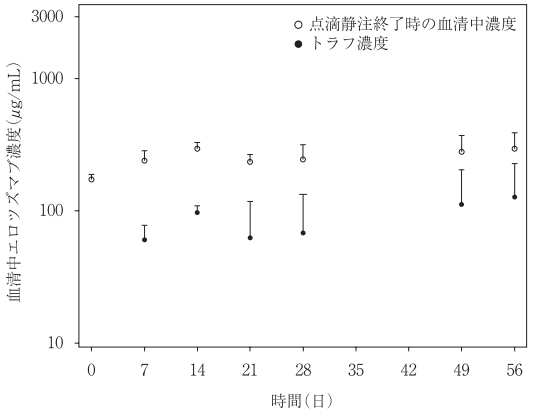


図2：反復投与時の血清中エロツズマブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

多発性骨髄腫患者で腎機能が正常（CrCL 90mL/min以上）な患者8例，重度腎機能障害（CrCL 30mL/min未満）患者7例及び末期腎不全（CrCL 30mL/min未満で血液透析を実施）患者8例に，本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの本剤の薬物動態を評価した結果，腎機能が正常な患者と，重度腎機能障害及び末期腎不全患者との間に，臨床的に重要な薬物動態の違いは認められなかった[1)]（外国人における成績）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相試験（CA204004試験）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注1)]646例（日本人患者60例を含む）を対象とし，本剤[注2)]及びレナリドミド[注3)]+デキサメタゾン[注4)]（E-Ld群）とレナリドミド[注3)]+デキサメタゾン[注4)]（Ld群）との有効性及び安全性を比較検討する，ランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び奏効割合［修正EBMT（欧州血液骨髄移植グループ）基準により部分奏効以上の効果を示した患者の割合］であり，独立評価委員会による評価を行った。その結果，PFSの中央値は，E-Ld群で19.4ヵ月，Ld群で14.9ヵ月であり，E-Ld群はLd群に比べてPFSが有意に延長した［ハザード比0.70，97.61％信頼区間：0.55，0.88，層別log-rank検定p=0.0004（有意水準 0.0239）］。奏効割合は，E-Ld群で78.5％（252/321例，95％信頼区間：73.6，82.9），Ld群で65.5％（213/325例，95％信頼区間：60.1，70.7）であり，E-Ld群はLd群に比べて奏効割合が有意に改善した［共通オッズ比1.94（99.5％信頼区間：1.17，3.23），Cochran-Mantel-Haenszel検定p=0.0002（有意水準 0.005）］[3)]。（2014年10月29日データカットオフ）

また，副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析の結果，OSの中央値はE-Ld群で43.7ヵ月（95％信頼区間：40.3，推定不可），Ld群で39.6ヵ月（95％信頼区間：33.3，推定不可）であり，統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.77，98.6％信頼区間：0.58，1.03，層別log-rank検定p=0.0257（有意水準=0.014）］。（2015年10月29日データカットオフ）

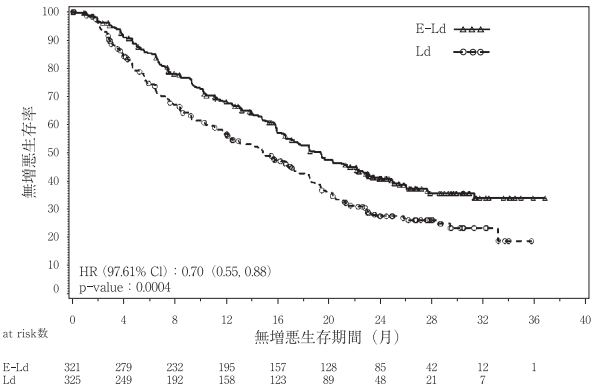


図1：CA204004試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

注1）レナリドミドの前治療歴を有する場合は，次の条件を満たす患者を対象とした。①最良総合効果が部分奏効以上であること，②レナリドミドと関連のあるGrade 3以上の有害事象によって投与中止となっていないこと，③レナリドミドの投与サイクル数が9サイクル以下，かつレナリドミド投与中又は投与終了後9ヵ月以内に疾患進行がないこと。

注2）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1回10mg/kgを，最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1，8，15及び22日目），3サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）静脈内投与する。

注3）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1日1回25mgを21日間経口投与した後，7日間休薬する。

注4）デキサメタゾンの用法及び用量：E-Ld群では，28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは分割投与（28mgの経口投与と8mgの静脈内投与）を1，8，15及び22日目（本剤投与日）に行う。3サイクル以降は，分割投与を1及び15日目（本剤投与日）に行い，1日1回40mgを8及び22日目に経口投与する。
Ld群では，28日間を1サイクルとし，1日1回40mgを1，8，15及び22日目に経口投与する。

副作用発現頻度は，E-Ld群で92.1％（293/318例）であった。主な副作用は，疲労28.9％（92/318例），好中球減少28.3％（90/318例），血小板減少20.8％（66/318例），下痢18.6％（59/318例），筋痙縮16.4％（52/318例），不眠症16.0％（51/318例），貧血15.1％（48/318例），便秘14.5％（46/318例），末梢性浮腫14.5％（46/318例），高血糖13.8％（44/318例），発熱12.6％（40/318例），悪心12.3％（39/318例），無力症11.6％（37/318例）であった。

17.1.2 国際共同第2相試験（CA204125試験）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注5)]117例（日本人患者20例を含む）を対象とし，本剤[注6)]及びポマリドミド[注7)]+デキサメタゾン[注8)]（E-Pd群）とポマリドミド[注7)]+デキサメタゾン[注8)]（Pd群）との有効性及び安全性を比較検討する，ランダム化非盲検国際共同第2相試験を実施した。主要評価項目は治験責任医師の評価による無増悪生存期間（PFS）とした。その結果，PFSの中央値は，E-Pd群で10.25ヵ月，Pd群で4.67ヵ月であった［ハザード比：0.54，95%信頼区間：0.34，0.86，層別log-rank検定p=0.0078（有意水準0.2）］[4)]。（2018年2月21日データカットオフ）

全生存期間（OS）の中間評価の結果では，OSの中央値はE-Pd群で未到達（95％信頼区間：24.94，推定不可），Pd群で17.41ヵ月（95％信頼区間：13.83，推定不可）であった（ハザード比：0.54，95%信頼区間：0.30，0.96）。（2018年11月29日データカットオフ）

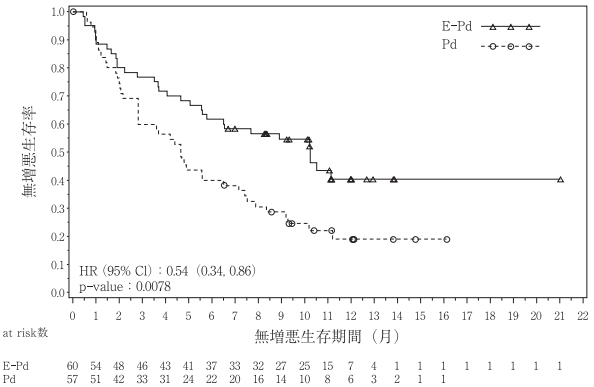


図2：CA204125試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

注5）次の①及び②の条件を満たす患者を対象とした。①直近の治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた患者，②次のいずれかを満たす患者（ⅰ）レナリドミドとプロテアソーム阻害剤の併用療法による治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた，（ⅱ）レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤の単独又は両薬剤の併用療法により少なくとも部分奏効を達成したものの，6カ月以内に疾患進行が認められた。

注6）本剤の用法及び用量：28日を1サイクルとし，1回10mg/kgを最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1，8，15及び22日目），3サイクル以降は1回20mg/kgを1日目に静脈内投与する。

注7）ポマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1日1回4mgを21日間経口投与した後，7日間休薬する。

注8）デキサメタゾンの用法及び用量：E-Pd群では，28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは分割投与（28mgの経口投与と8mgの静脈内投与。75歳を超える患者には8mgの経口投与と8mgの静脈内投与。）を1，8，15及び22日目（本剤投与日）に行う。3サイクル以降は，分割投与を1日目（本剤投与日）に行い，1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を8，15及び22日目に経口投与する。
Pd群では，28日間を1サイクルとし，1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1，8，15及び22日目に経口投与する。

副作用発現頻度は，E-Pd群で78.3%（47/60例）であった。主な副作用は，好中球減少21.7%（13/60例），高血糖18.3%（11/60例），血小板減少13.3%（8/60例），発熱11.7%（7/60例），便秘11.7%（7/60例），不眠症11.7%（7/60例），疲労10.0%（6/60例），無力症10.0%（6/60例），貧血10.0%（6/60例），リンパ球減少10.0%（6/60例）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エロツズマブは，ヒトSignaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7（SLAMF7）に結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体である。SLAMF7は多発性骨髄腫細胞に高発現することが報告されている。

エロツズマブは骨髄腫細胞膜上のSLAMF7に結合し，Fc受容体を介したナチュラルキラー（NK）細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘導することにより，腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる[5),6)]。また，エロツズマブはNK細胞に発現するSLAMF7との結合によりNK細胞を直接活性化する作用を有することが報告されている[7)]。

18.2 抗腫瘍作用

エロツズマブはヒト骨髄腫由来OPM2細胞株を移植したマウスにおいて，腫瘍の増殖を抑制した[6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：エロツズマブ（遺伝子組換え）
Elotuzumab（Genetical Recombination）

本　質：エロツズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトSLAMファミリーメンバー7（SLAMF7）抗体の相補性決定部，並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。エロツズマブは，449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）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

〈エムプリシティ点滴静注用300mg〉
1バイアル

〈エムプリシティ点滴静注用400mg〉
1バイアル

23．主要文献

1）社内資料：海外第1b相臨床試験（C204-007）（平成28年9月28日承認，CTD2.7.2）
2）社内資料：国内第1相臨床試験（C204-005）（平成28年9月28日承認，CTD2.7.2）
3）Lonial S，et al.：N Engl J Med．2015；373（7）：621-631.
4）Dimopoulos MA，et al.：N Engl J Med．2018；379（19）：1811-1822.
5）Hsi ED，et al.：Clin Cancer Res．2008；14（9）：2775-2784.
6）Tai YT，et al.：Blood．2008；112（4）：1329-1337.
7）Collins SM，et al.：Cancer Immunol Immunother．2013；62：1841-1849.

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

＊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）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

＊＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

**2025年２月改訂（第４版、効能変更、用法変更）
＊2021年11月改訂（第３版）

貯　　法：２～８℃で保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

	サークリサ点滴静注100mg	サークリサ点滴静注500mg
承認番号	30200AMX00511	30200AMX00512
販売開始	2020年８月	2020年８月

ISAIeL02

抗CD38モノクローナル抗体
イサツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

サークリサ®点滴静注100mg
サークリサ®点滴静注500mg

SARCLISA® I.V. Infusion

SARCLISA®
sanofi

1. 警告

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のみに行うこと。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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名		サークリサ点滴静注100mg 1バイアル中	サークリサ点滴静注500mg 1バイアル中
有効成分	イサツキシマブ（遺伝子組換え）	100mg/5mL（20mg/mL）	500mg/25mL（20mg/mL）
添加剤	L-ヒスチジン	7.3mg	36.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	11.1mg	55.5mg
	精製白糖	500mg	2500mg
	ポリソルベート80	1mg	5mg

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

3.2 製剤の性状

販　売　名	サークリサ点滴静注100mg	サークリサ点滴静注500mg
性　　状	無色～微黄色の液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	約1.2～1.4（生理食塩液に対する比）	

**4. 効能又は効果

多発性骨髄腫

**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状態等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。また、再発又は難治性の多発性骨髄腫の場合、デキサメタゾンとの併用による投与及び本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。［17.1.1-17.1.5 参照］

**6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として１回10mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。デキサメタゾンのみとの併用投与又は単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として１回20mg/kgを、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：１週間間隔、２週間間隔の順で投与する。
B法：１週間間隔、２週間間隔及び４週間間隔の順で投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

**7.1 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.1-17.1.3、17.1.5 参照］

＊7.2 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始15～60分前に、本剤と併用するデキサメタゾン（本剤単独投与の場合はデキサメタゾン以外の副腎皮質ホルモン剤）、抗ヒスタミン剤、H_2受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。［11.1.1 参照］

**7.3 本剤の必要量を10mg/kg投与時は250mL、20mg/kg投与時は二つの250mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用いて輸液バッグに希釈後、以下の投与速度に従って点滴静注する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は200mL/時を超えないこと。［14.1.3 参照］

本剤の投与速度

投与時期	投与速度（mL/時）					
	初回投与*1		2回目投与*2		3回目投与以降	
希釈液量	250mL	250mL×2	250mL	250mL×2	250mL	250mL×2
投与開始0～30分	25		50		200	
投与開始30～60分			100			
投与開始60～90分	50		200			
投与開始90～120分	75				－	200
投与開始120～150分	100		－	200		
投与開始150～180分	125					－
投与開始180分以降	150					

＊1：静脈内投与60分後までにInfusion reactionが認められなかった場合、以降は30分ごとに25mL/時ずつ、最大150mL/時まで投与速度を上げることができる、＊2：静脈内投与30分後までにGrade 2のInfusion reactionが認められなかった場合、100mL/時に投与速度を上げ、さらに30分後には200mL/時に投与速度を上げることができる。

**7.4 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の休薬、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。［11.1.1 参照］

・**Grade 2**[注)]：

Grade 1[注)] 以下に回復するまで休薬すること。回復後、投与開始速度の半分の投与速度（初回投与では12.5mL/時、2回目投与では25mL/時、3回目投与以降は100mL/時）で患者の状態を観察しながら、投与を再開することができる。投与再開30分後までにInfusion reactionの再発が認められなかった場合には、以下の表に従って投与速度を上げることができる。

本剤の投与再開時の投与速度

投与時期	投与速度（mL/時）		
	初回投与*1	2回目投与*2	3回目投与以降*3
投与再開0～30分	12.5	25	100
投与再開30～60分	25	50	150
投与再開60分以降	50～150	100～200	200

＊1：投与再開30分後までにInfusion reactionの再発が認められなかった場合、25mL/時に投与速度を上げ、以降は30分ごとに25mL/時ずつ、最大150mL/時まで投与速度を上げることができる、＊2：投与再開30分後までにInfusion reactionの再発が認められなかった場合、50mL/時に投与速度を上げ、以降は30分ごとに50mL/時ずつ、最大200mL/時まで投与速度を上げることができる、＊3：投与再開30分後までにInfusion reactionの再発が認められなかった場合、150mL/時に投与速度を上げ、さらに30分後には200mL/時に投与速度を上げることができる。

・**Grade 3**[注)] **以上**：

本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

7.5 Grade 3又は4[注)] の好中球減少が発現した場合、好中球数が1000/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。［11.1.2 参照］

注）GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2 参照］

****8.2** 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査を実施すること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。なお、当該干渉は本剤最終投与から約6ヵ月持続する可能性がある。［12.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

****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5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［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。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。また、*CD38*遺伝子欠損マウスで免疫系及び骨に対する影響が報告されており、本剤の妊娠中の曝露により胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある[1,2]。［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。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

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。

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 Infusion reaction

アナフィラキシー、呼吸困難、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、鼻閉、高血圧、嘔吐、悪心等のInfusion reaction（35.4%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.2、7.4 参照］

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少症（21.3%）、血小板減少症（8.0%）、発熱性好中球減少症（2.9%）、貧血（3.0%）、リンパ球減少症（0.4%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［7.5、8.1 参照］

11.1.3 感染症（35.4%）

肺炎（12.4%）、敗血症（1.4%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満5%以上	5%未満
*	精神障害	不眠症		
** *	神経系障害	末梢性感覚ニューロパチー		
*	血管障害		高血圧	
*	呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	咳嗽
** *	胃腸障害	下痢 便秘	悪心	嘔吐
*	筋骨格系および結合組織障害			背部痛
** *	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫 無力症	
**	眼障害	白内障		
**	感染症および寄生虫症		気管支炎 上気道感染	COVID-19感染

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するためにジチオスレイトール（DTT）処理（本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する）を考慮すること。なお、Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。［8.2 参照］

12.2 本剤はIgGκ型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgGκ型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効（CR）の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 調製前にバイアル内を目視検査し、溶液（通常は無色～微黄色）に変色あるいは異物が認められた場合は使用しないこと。

** * 14.1.3 250mLの日局生理食塩液又は5%ブドウ糖液の点滴バッグから本剤の必要量（mL）と同量を抜き取り、本剤を加えて総量250mLの希釈液（20mg/kg投与時は総量250mLの希釈液を二つ）を調製する。［7.3 参照］

14.1.4 点滴バッグはポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレン等）製、DEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル製あるいはエチレン-酢酸ビニル製を使用すること。

14.1.5 点滴バッグを反転させて希釈液を穏やかに混和する。振盪しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の希釈液を投与する際は、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又はナイロン製のインラインフィルター（孔径：0.2又は0.22μm）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル（DEHPの有無は問わない）又はポリエチレン製の投与セットを用いること。

14.2.2 本剤の希釈液は、ただちに使用しない場合は2～8℃で保管し、48時間以内に使用すること。その後、室温では8時間以内（本剤の点滴時間を含む）に使用すること。

14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.4 本剤の未使用残液は適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

** 15.1.1 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験（EFC12522試験、国際共同試験パート及び中国拡大コホート）において、25/275例（9.1%）に抗イサツキシマブ抗体が認められ、15/275例（5.5%）に抗イサツキシマブ中和抗体が認められた。抗イサツキシマブ抗体及び中和抗体陽性例では陰性例と比較して本剤の血漿中濃度が低下する傾向が認められた。

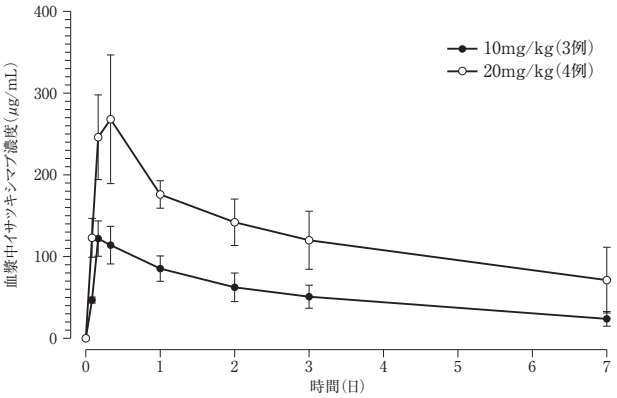
15.1.2 臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、乳房血管肉腫、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。



本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

投与量	10mg/kg	20mg/kg
例数	3	4
C_{max}（μg/mL）	124±22.9	280±64.4
AUC_{1W}（μg・h/mL）	9300±3010	21300±5520

** * 16.1.2 反復投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、28日間を1サイクルとして本剤5～20mg/kg[注1)]をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4]。また、未治療の多発性骨髄腫患者に、42日間を1サイクルとして本剤10mg/kgをボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用で最初のサイクルは5回（1、

8、15、22、29日目）、2～4サイクルは2週間間隔（1、15、29日目）で反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤5～20mg/kg[注1)]をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの初回投与後及び7回目投与後での薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

初回投与後（サイクル1、1日目）			
投与量	5 mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
例数	5	18	6
C_{max}（μg/mL）	91.3±19.8	141±18.8	297±16.7
AUC[注2)]（μg・h/mL）	6100±2840	12800±2430[注3)]	27000±5620
C_{trough}[注2)]（μg/mL）	17.2±14.6	43.1±15.3[注3)]	110±41.1
7回目投与後（サイクル3、1日目）			
投与量	5 mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
例数	6	24	6
C_{max}（μg/mL）	167±34.5	403±163	648±246
AUC[注2)]（μg・h/mL）	30900±10900	71000±34600[注4)]	156000±91000[注6)]
C_{trough}[注2)]（μg/mL）	60.1±39.8	154±94.6[注5)]	308±240[注6)]

42日間を1サイクルとして本剤10mg/kgをボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用で最初のサイクルは5回（1、8、15、22、29日目）、2～4サイクルは2週間間隔（1、15、29日目）で反復静脈内投与したときの初回投与後及び9回目投与後での薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

	例数	C_{max}（μg/mL）	AUC[注2)]（μg・h/mL）
初回投与後（サイクル1、1日目）	32	179±61.6	14300±4460[注7)]
9回目投与後（サイクル3、1日目）	28	401±115	86100±32600[注8)]

母集団薬物動態解析に基づき、本薬10mg/kgをポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの、最高血漿中濃度及び血漿中トラフ濃度に基づく蓄積係数は、それぞれ1.8及び3.1と推定された[5)]。また、母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における半減期は28日と推定された[5)]。

注1）承認用量は10mg/kg（ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与）又は20mg/kg（デキサメタゾン併用投与又は単独投与）である。

注2）AUC及びC_{trough}は投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積及び血漿中トラフ濃度を示す（初回投与後：1週間、7回目又は9回目投与後：2週間での値）。

注3）n=16

注4）n=19

注5）n=20

注6）n= 5

注7）n=30

注8）n=24

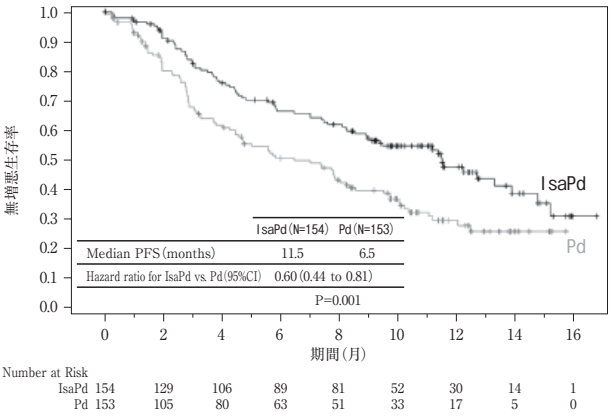
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相試験（EFC14335）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注1)]307例（日本人患者13例を含む）を対象に、ポマリドミド[注2)]及びデキサメタゾン[注3)]の併用療法（Pd療法）とPd療法に本剤[注4)]を上乗せしたIsaPd療法を比較するランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaPd群では11.5ヵ月（95%信頼区間：8.9～13.9）、Pd群では6.5ヵ月（95%信頼区間：4.5～8.3）であり、IsaPd群で統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.60、95%信頼区間：0.44～0.81、p=0.001［層別log-rank検定］、2018年10月11日データカットオフ）[6)]。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

IsaPd群152例中138例（90.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少66例（43.4%）、Infusion reaction 57例（37.5%）、上気道感染30例（19.7%）、肺炎23例（15.1%）、下痢17例（11.2%）、血小板減少17例（11.2%）、発熱性好中球減少16例（10.5%）、気管支炎13例（8.6%）、悪心10例（6.6%）、呼吸困難8例（5.3%）、嘔吐6例（3.9%）、貧血5例（3.3%）等であった。［5.、7.1 参照］

注1）レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療が無効となった患者（治療中又は投与終了後60日以内に進行した患者、部分奏効以上の効果が認められた場合は治療中止後6ヵ月に進行した患者、許容できない毒性が発現した患者）を選択した。なお、抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性の患者は除外した。

注2）ポマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳以上の患者では20mg）を1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。

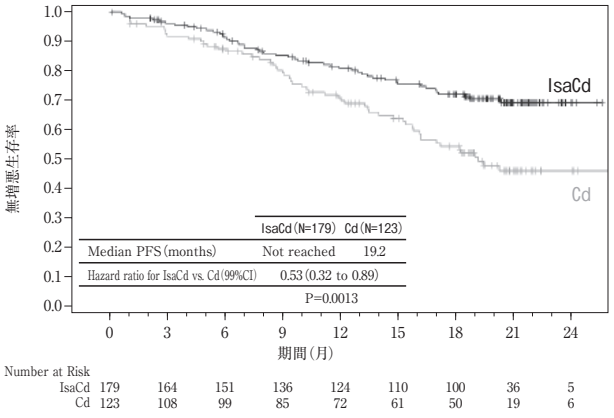
注4）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回10mg/kgを、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静脈内投与した。

＊17.1.2 国際共同第3相試験（EFC15246）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注5)]302例（日本人患者19例を含む）を対象に、カル

フィルゾミブ[注6]及びデキサメタゾン[注7]の併用療法（Cd療法）とCd療法に本剤[注8]を上乗せしたIsaCd療法を比較するランダム化非盲検国際共同第３相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaCd群では到達せず、Cd群では19.2ヵ月（95%信頼区間：15.8～推定不能）であり、IsaCd群で統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.53、99%信頼区間：0.32～0.89、p=0.0013［層別log-rank検定］、2020年２月７日データカットオフ）[7]。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

IsaCd群177例中153例（86.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 79例（44.6%）、高血圧42例（23.7%）、疲労38例（21.5%）、不眠症36例（20.3%）、呼吸困難33例（18.6%）、下痢24例（13.6%）、肺炎21例（11.9%）、上気道感染20例（11.3%）、気管支炎15例（8.5%）、嘔吐10例（5.6%）、好中球減少９例（5.1%）、咳嗽５例（2.8%）、血小板減少５例（2.8%）、貧血４例（2.3%）、背部痛２例（1.1%）等であった。［5.、7.1 参照］

注5）抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する場合には、当該治療中又は最終投与後60日以内に疾患進行がない患者、少なくとも最小奏効を達成した患者を選択した。

注6）カルフィルゾミブの用法及び用量：28日間を１サイクルとし、最初のサイクルは１日１回20mg/m^{2}を１、２日目に投与、56mg/m^{2}を８、９、15、16日目に静脈内投与した。２サイクル以降は１日１回56mg/m^{2}を１、２、８、９、15、16日目に静脈内投与した。

注7）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を１サイクルとし、１日１回20mgを１、２、８、９、15、16、22、23日目に静脈内投与又は経口投与した。

注8）本剤の用法及び用量：28日間を１サイクルとし、１日１回10mg/kgを、最初のサイクルは１週間間隔で４回（１、８、15、22日目）、２サイクル以降は２週間間隔で２回（１、15日目）静脈内投与した。

＊17.1.3 海外第１/２相試験（TED10893）

第２相パートのステージ２において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注9]164例を対象に、本剤[注10]及びデキサメタゾン[注11]併用療法、並びに本剤単独療法[注10]の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。

主要評価項目である奏効率[注12]は、本剤及びデキサメタゾン併用群では43.6%（95%信頼区間：30.3～57.7%）（24/55例）、本剤単独群では23.9%（95%信頼区間：16.2～33.0%）（26/109例）であった（2019年１月21日データカットオフ）[8]。

本剤及びデキサメタゾン併用群55例中41例（74.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 22例（40.0%）、不眠症12例（21.8%）、呼吸困難６例（10.9%）、咳嗽６例（10.9%）、悪心６例（10.9%）、消化不良４例（7.3%）、肺炎３例（5.5%）、高血糖３例（5.5%）、頭痛３例（5.5%）、咽喉刺激感３例（5.5%）、嘔吐３例（5.5%）等であった。

本剤単独群109例中67例（61.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 44例（40.4%）、呼吸困難14例（12.8%）、咳嗽12例（11.0%）、悪心11例（10.1%）、疲労８例（7.3%）、頭痛８例（7.3%）、嘔吐７例（6.4%）等であった。［5.、7.1 参照］

注9）プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む３レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬のいずれに対しても難治性である患者を選択した。なお、抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する患者は除外した。

注10）本剤の用法及び用量：28日間を１サイクルとし、１日１回20mg/kgを、最初のサイクルは１週間間隔で４回（１、８、15、22日目）、２サイクル以降は２週間間隔で２回（１、15日目）静脈内投与した。

注11）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を１サイクルとし、１日１回40mg（75歳以上の患者では20mg）を１、８、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。

注12）奏効率は、独立効果判定委員会によって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合とした。

＊17.1.4 国内第１/２相試験（TED14095）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注13]36例を対象に、本剤単独療法[注14]の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。

本剤20mg/kgが投与された33例において、主要評価項目である奏効率[注15]は、36.4%（95%信頼区間：20.4～54.9%）であった（2019年12月10日データカットオフ）[9]。

本剤20mg/kgが投与された33例中19例（57.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 13例（39.4%）、肺炎２例（6.1%）、背部痛２例（6.1%）、血小板減少２例（6.1%）、白血球減少２例（6.1%）等であった。［5.参照］

注13）プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む３レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬のいずれに対しても難治性である患者を選定した。なお、抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する患者は除外した。

注14）28日間を１サイクルとし、第１相パートでは１日１回10又は20mg/kgを、第２相パートでは１日１回20mg/kgを、それぞれ最初のサイクルは１週間間隔で４回（１、８、15、及び22日目）、２サイクル以降は２週間間隔で２回（１、15日目）静脈内投与した。なお、本剤の承認用量は20mg/kg（単独療法）である。

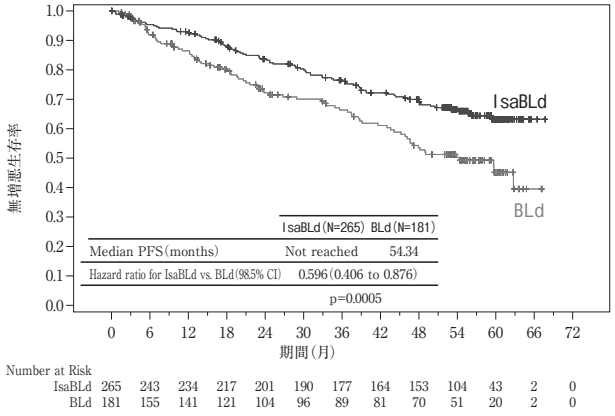
注15）奏効率は、独立効果判定委員会によって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合とした。

＊＊17.1.5 国際共同第３相試験（EFC12522）

自家造血幹細胞移植が適応とならない[注16]未治療の多発性骨髄腫患者446例（日本人患者25例を含む）を対象に、ボルテゾミブ[注17]、レナリドミド[注18]、及びデキサメタゾン[注19]の併用療法（BLd療法）とBLd療法に本剤[注20]を上乗せしたIsaBLd療法を、それぞれ２：３の割合で割付け、比較するランダム化非盲検

国際共同第３相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値はIsaBLd群では到達せず、BLd群では54.34ヵ月（95%信頼区間：45.207～推定不能）であり、IsaBLd群で統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.596、98.5154%信頼区間：0.406～0.876、p=0.0005［層別log-rank検定］、2023年９月26日データカットオフ）[10]。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

IsaBLd群263例中257例（97.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー142例（54.0%）、下痢96例（36.5%）、好中球減少症80例（30.4%）、疲労65例（24.7%）、便秘62例（23.6%）、Infusion reaction 61例（23.2%）、白内障55例（20.9%）、不眠症44例（16.7%）、無力症38例（14.4%）、肺炎37例（14.1%）、血小板減少症36例（13.7%）、末梢性浮腫36例（13.7%）、上気道感染33例（12.5%）、気管支炎21例（8.0%）、貧血12例（4.6%）、背部痛４例（1.5%）、COVID-19感染１例（0.4%）等であった。［5.、7.1 参照］

注16）65歳以上の大量化学療法不適応の患者、又は65歳未満であるが造血幹細胞移植併用大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重大な併存疾患を有する患者を選択した。

注17）ボルテゾミブの用法及び用量：寛解導入期間（１～４サイクル）では42日間を１サイクルとし、１日１回1.3mg/m^{2}を、各サイクルの１、４、８、11、22、25、29、32日目に皮下投与した。

注18）レナリドミドの用法及び用量：寛解導入期間（１～４サイクル）では42日間を１サイクルとし、１日１回25mg（クレアチニンクリアランスが30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg）を、１～14日目及び22～35日目に経口投与した。継続投与期間（５サイクル以降）では28日間を１サイクルとし、１日１回25mg（クレアチニンクリアランスが30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg）を１～21日目に経口投与した。

注19）デキサメタゾンの用法及び用量：寛解導入期間（１～４サイクル）では42日間を１サイクルとし、１日１回20mgを、１、２、４、５、８、９、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32、33日目（75歳以上の患者は第１、４、８、11、15、22、25、29、32日目）に静脈内投与又は経口投与した。継続投与期間（５サイクル以降）では28日間を１サイクルとし、１日１回20mgを１、８、15、22日目に静脈内投与又は経口投与した。

注20）本剤の用法及び用量：寛解導入期間（１～４サイクル）では42日間を１サイクルとし、１日１回10mg/kgを、最初のサイクルは５回（１、８、15、22、29日目）、２～４サイクルは２週間間隔（１、15、29日目）静脈内投与した。継続投与期間（５サイクル以降）では28日間を１サイクルとし、５～17サイクルは１日１回10mg/kgを２週間間隔（１、15日目）、18サイクル以降は１日１回10mg/kgを４週間間隔（１日目）で静脈内投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イサツキシマブは、ヒトCD38に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性並びにアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[11, 12]。

18.2 抗腫瘍効果

イサツキシマブは、ヒト多発性骨髄腫由来MOLP-8細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[11, 12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イサツキシマブ（遺伝子組換え）
Isatuximab（Genetical Recombination）

分　子　量：約148,000

本　　質：遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD38抗体の可変部及びヒトIgG1定常部からなる。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）２本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）２本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤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

〈サークリサ点滴静注100mg〉

５mL×１バイアル

〈サークリサ点滴静注500mg〉

25mL×１バイアル

***23. 主要文献

1）Cockayne D A, et al.：Blood. 1998;92(4):1324-33

2）Sun L, et al.：FASEB J. 2003;17(3):369-75

3）社内資料：国内第１/２相試験（TED14095）（2020年６月29日承認、CTD2.7.2.2）

4）社内資料：海外第1b相試験（TCD14079パートA）（2020年６月29日承認、CTD2.7.2.2）

5）社内資料：母集団薬物動態解析（POH0503）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）
6）社内資料：国際共同第3相試験（EFC14335/ICARIA-MM）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2）
7）社内資料：国際共同第3相試験（EFC15246/IKEMA）（2021年11月25日承認、CTD2.7.6.2）
8）社内資料：海外第1/2相試験（TED10893）（2021年11月25日承認、CTD2.7.6.2）
9）社内資料：国内第1/2相試験（TED14095）（2021年11月25日承認、CTD2.7.6.2）
10）社内資料：国際共同第3相試験（EFC12522/IMROZ）（2025年2月20日承認、CTD2.7.6.2）
11）社内資料：非臨床薬効薬理試験（2020年6月29日承認、CTD2.6.2）
12）Deckert J, et al.：Clin Cancer Res. 2014;20:4574-83

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

ver. 4. 0

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24 カ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

規制区分
処方箋医薬品※

トアルクエタマブ（遺伝子組換え）製剤

タービー®皮下注 3mg
タービー®皮下注 40mg（案）

TALVEY® Subcutaneous Injection

※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

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、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 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、11.1.1 参照］

1.3 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）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、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［8.2、8.3、11.1.2 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		タービー 皮下注 3mg	タービー 皮下注 40mg
有効成分		（1 バイアル中）トアルクエタマブ（遺伝子組換え）3mg/1.5mL	（1 バイアル中）トアルクエタマブ（遺伝子組換え）40mg/1.0mL
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	2.3mg	1.5mg
	氷酢酸	0.36mg	0.24mg
	精製白糖	120mg	80mg
	ポリソルベート 20	0.6mg	0.4mg
	エデト酸ナトリウム水和物	0.03mg	0.02mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の液
pH	4.9 ～ 5.5
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。［17.1.1 参照］

5.2 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」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法で投与する。

A 法：漸増期は、1 日目に 0.01mg/kg、その後は 2～4 日目の間隔で 0.06mg/kg、0.4mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。

B 法：漸増期は、1 日目に 0.01mg/kg、その後は 2～4 日目の間隔で 0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、漸増期の投与については、本剤投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用		重症度 注)	処置
サイトカイン放出症候群		Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
		Grade 3（初発）	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群		Grade1、2 又は 3（初発）	回復するまで休薬する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を除く神経毒性		Grade 1	回復するまで休薬する。
		Grade 2 又は 3（初発）	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade	回復するまで休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
血液学的毒性		好中球数が 500/μL 未満	好中球数が 500/μL 以上になるまで休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/μL 以上になり、解熱するまで休薬する。
		ヘモグロビンが 8g/dL 未満	ヘモグロビンが 8g/dL 以上になるまで休薬する。

	血小板数が25,000/μL未満 血小板数が25,000/μL以上50,000/μL以下で、かつ出血を伴う	血小板数が25,000/μL以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
口腔毒性	全Grade	回復するまで休薬する、又は、投与頻度を減らすこと（週1回投与から2週に1回投与、2週に1回ではなく4週に1回）を検討する。
その他の非血液学的毒性	Grade 3又は4	Grade 1以下又はベースラインに改善するまで休薬する。

注）サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群のGradeはASTCT2019に準じ、サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群以外の副作用のGradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

7.4 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法及び用量の投与スケジュールに準じること。サイトカイン放出症候群発現による休薬の場合は、本剤投与開始1～3時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。サイトカイン放出症候群発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A法	漸増用量1（0.01mg/kg）	1週間（7日）以内の休薬	漸増用量2（0.06mg/kg）で投与する注)。
		1週間（7日）を超える休薬	漸増用量1（0.01mg/kg）で投与する注)。
	漸増用量2（0.06mg/kg）	1週間（7日）以内の休薬	治療用量（0.4mg/kg）で投与する注)。
		1週間（7日）を超え、4週間（28日）以内の休薬	漸増用量2（0.06mg/kg）で投与する注)。
		4週間（28日）を超える休薬	漸増用量1（0.01mg/kg）で投与する注)。
	治療用量（0.4mg/kg）	5週間（35日）以内の休薬	治療用量（0.4mg/kg）で投与する。
		5週間（35日）を超え、8週間（56日）以内の休薬	漸増用量2（0.06mg/kg）で投与する注)。
		8週間（56日）を超える休薬	漸増用量1（0.01mg/kg）で投与する注)。
B法	漸増用量1（0.01mg/kg）	1週間（7日）以内の休薬	漸増用量2（0.06mg/kg）で投与する注)。
		1週間（7日）を超える休薬	漸増用量1（0.01mg/kg）で投与する注)。
	漸増用量2（0.06mg/kg）	1週間（7日）以内の休薬	漸増用量3（0.4mg/kg）で投与する注)。
		1週間（7日）を超え、4週間（28日）以内の休薬	漸増用量2（0.06mg/kg）で投与する注)。
		4週間（28日）を超える休薬	漸増用量1（0.01mg/kg）で投与する注)。
	漸増用量3（0.4mg/kg）	1週間（7日）以内の休薬	治療用量（0.8mg/kg）で投与する注)。
		1週間（7日）を超え、5週間（35日）以内の休薬	漸増用量3（0.4mg/kg）で投与する注)。
		5週間（35日）を超え、8週間（56日）以内の休薬	漸増用量2（0.06mg/kg）で投与する注)。
		8週間（56日）を超える休薬	漸増用量1（0.01mg/kg）で投与する注)。
	治療用量（0.8mg/kg）	5週間（35日）以内の休薬	治療用量（0.8mg/kg）で投与する。
		5週間（35日）を超え、8週間（56日）以内の休薬	漸増用量3（0.4mg/kg）で投与する注)。
		8週間（56日）を超える休薬	漸増用量1（0.01mg/kg）で投与する注)。

注）本剤投与開始1～3時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.2、7.2、11.1.1参照]

8.1.1 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、少なくとも漸増期（初回の治療用量を含む）の各投与後48時間は必ず入院管理とし、漸増期の各投与48時間経過後、及び継続投与期（2回目の治療用量以降の投与時）についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。

8.1.2 サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。

8.1.3 本剤の投与中は、発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症、頭痛、肝酵素上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）等について、観察を十分に行うこと。

8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

8.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.3、11.1.2参照]

8.2.1 本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。

8.2.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.2.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれた場合、次回の本剤投与後48時間は入院管理を検討すること。

8.3 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）として錯乱状態、意識レベルの低下、痙攣発作等があらわれるおそれがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。特に、漸増期（初回の治療用量を含む）の各投与後48時間まで及び神経学的症状があらわれている間は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[1.3、11.1.2参照]

8.4 運動失調があらわれることがあるので、小脳症状（測定障害、歩行障害及び構語障害等）を含む神経学的な徴候又は症状の発現、若しくは既存の神経学的な徴候又は症状の変化について、観察を十分に行うこと。[11.1.3参照]

8.5 感染症（日和見感染症を含む）が発現又は悪化することがあるので、本剤投与前に適切な予防措置を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分に注意すること。[11.1.4参照]

8.6 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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が望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトIgG抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、サイトカイン放出に関連する二次的な炎症作用等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。[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。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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
治療域の狭いCYP基質 ワルファリン、シクロスポリン、タクロリムス等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の投与開始から初回の治療用量投与の14日後まで、並びにサイトカイン放出症候群発現時及び発現後一定期間は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（76.1%）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1 参照]

11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（8.6%）、頭痛（8.6%）、感覚ニューロパチー（7.0%）、浮動性めまい（3.7%）、脳症（3.3%）、錯乱状態（0.3%）、痙攣発作（頻度不明）、失神（頻度不明）等の神経学的事象があらわれることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、8.3 参照]

11.1.3 運動失調（2.0%）

異常が認められた場合には、本剤を休薬し、神経学的評価を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.4 感染症

上気道感染(12.3%)、肺炎(4.3%)、敗血症(1.7%)、尿路感染(0.7%)等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.5 血球減少

好中球減少症（25.2%）、貧血（24.9%）、リンパ球減少症（21.9%）、血小板減少症（20.9%）、白血球減少症（13.0%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）等があらわれることがある。[8.6 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10%以上30%未満	10%未満
免疫系障害			低γグロブリン血症
代謝及び栄養障害		食欲減退	低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症
神経系障害	味覚不全（71.1%）		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難
胃腸障害		口内乾燥、嚥下障害、口内炎、悪心	下痢、口腔内痛、嘔吐、便秘、腹痛
皮膚及び皮下組織障害	爪の障害（55.5%）、皮膚障害（41.5%）、発疹	そう痒症	
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	乾燥症、発熱、注射部位反応	疼痛、浮腫
臨床検査	体重減少		トランスアミナーゼ上昇 、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は規格により有効成分濃度が異なる。本剤皮下注3mgは、漸増用量1（0.01mg/kg）及び漸増用量2（0.06mg/kg）の投与のみに、本剤皮下注40mgは、漸増用量3（0.4mg/kg）及び治療用量（0.4mg/kg及び0.8mg/kg）の投与のみに使用すること。濃度の異なるバイアルを混ぜて使用しないこと。

14.1.2 本剤は希釈が不要であり、調製済みの注射液である。

14.1.3 本剤の投与には、ポリプロピレン又はポリカーボネートのシリンジと、ステンレス鋼製の注射針を用いること。

14.1.4 本剤は、無菌環境下において操作すること。

14.1.5 本剤を冷蔵庫から取り出し、15分以上放置し、15～30℃に戻す。他の方法で温めないこと。

14.1.6 バイアルを約10秒間静かに回して混ぜる。振盪しないこと。

14.1.7 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、2～8℃で最長24時間まで、その後15～30℃で最長24時間まで保存できる。2～8℃で24時間を超えて保管した場合、又は15～30℃で24時間を超えて保管した場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に、本剤に粒子や変色がないか目視により確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 腹部又は大腿部などの皮下に本剤を注射する。複数回の注射が必要な場合、同一部位への反復注射は行わないこと。

14.2.3 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないこと。

14.2.4 未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（MMY1001試験）第Ⅱ相パートのコホートA、B、C及び日本人コホートにおいて、124/323例（38.4%）に抗トアルクエタマブ抗体が認められ、60/323例（18.6%）に抗トアルクエタマブ中和抗体が認められた。本剤投与期間中に本剤の血清中濃度が定量下限未満となった中和抗体陽性例が2例認められ

た。[1), 2)]

16. 薬物動態

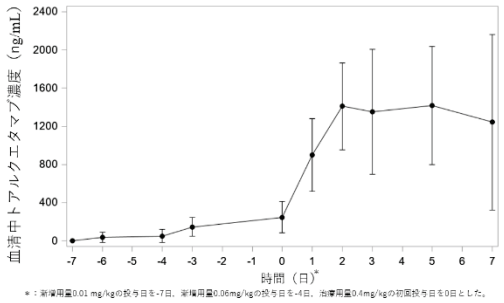
16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 0.4mg/kg 1週間に1回投与

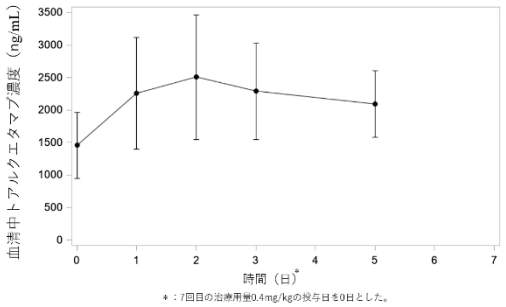
日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を漸増用量である 0.01 及び 0.06mg/kg を皮下投与後、治療用量である 0.4mg/kg を1週間に1回皮下投与した際の、1回目の治療用量投与後及び7回目の治療用量投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[3)]

漸増用量である0.01及び0.06mg/kgを皮下投与後、治療用量である0.4mg/kgを皮下投与した際の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



*：漸増用量0.01 mg/kgの投与日を-7日、漸増用量0.06mg/kgの投与日を-4日、治療用量0.4mg/kgの初回投与日を0日とした。

7回目の治療用量投与後の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



*：7回目の治療用量0.4mg/kgの投与日を0日とした。

薬物動態パラメータ	1回目の治療用量投与後	7回目の治療用量投与後
T_{max}（days）	3.45（1.96-7.95） (n=4)	1.95（1.81-4.94） (n=3)
C_{max}（ng/mL ）	1,632 ±701 (n=4)	2,517±949 (n=3)
C_{trough} (ng/mL)	247±164 (n=4)	1,457±510 (n=3)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	211,281±113,188 (n=4)	366,491±46,363 (n=3)

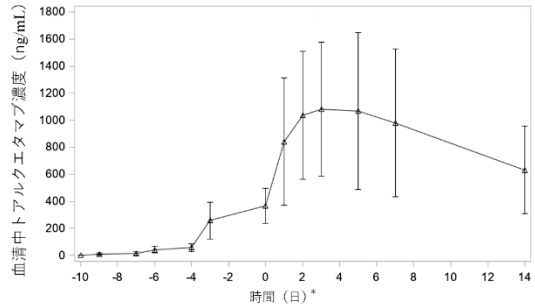
平均値±標準偏差、 T_{max} は中央値（範囲）

(2) 0.8mg/kg 2週間に1回投与

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を漸増用量である 0.01、0.06 及び 0.3mg/kg [注)] を皮下投与後、治療用量である 0.8mg/kg を2週間に1回皮下投与した際の、1回目の治療用量投与後及び5回目の治療用量投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[3)]

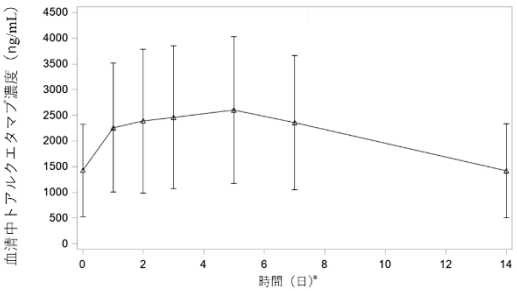
注）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
B法：漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

漸増用量である0.01、0.06及び0.3mg/kgを皮下投与後、治療用量である0.8mg/kgを皮下投与した際の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



*：漸増用量0.01 mg/kgの投与日を-10日、漸増用量0.06mg/kgの投与日を-7日、漸増用量0.3mg/kgの投与日を-4日、治療用量0.8mg/kgの初回投与日を0日とした。

5回目の治療用量投与後の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



*：5回目の治療用量0.8mg/kgの投与日を0日とした。

薬物動態パラメータ	1回目の治療用量投与後	5回目の治療用量投与後
T_{max}（days）	3.45（1.88-6.05） (n=6)	2.93（0.92- 7.78） (n=6)
C_{max} (ng/mL)	1,220 ±574 (n=6)	2,534 ± 1,398 (n=6)
C_{trough} (ng/mL)	367 ± 129 (n=6)	1,426 ± 899 (n=6)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	307,331 ± 158,652 (n=6)	731,347 ± 400,993 (n=6)

平均値±標準偏差、 T_{max} は中央値（範囲）

16.2 吸収

母集団薬物動態解析により、トアルクエタマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは62%と推定された。[4)]（外国人データ）

16.3 分布

母集団薬物動態解析により、トアルクエタマブの中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積の平均値（変動係数%）はそれぞれ4.3L（22%）及び5.8L（83%）と推定された。[4)]（外国人データ）

16.5 排泄

母集団薬物動態解析により、皮下投与後の定常状態における消失相の半減期（中央値）は12.2日と推定された。[4)]（外国人データ）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム、シンバスタチン、S-ワルファリン、オメプラゾール

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、本剤の併用により，ミダゾラム及びシンバスタチン（CYP3A 基質）、S-ワルファリン（CYP2C9 基質）並びにオメプラゾール（CYP2C19 基質）の血中濃度が上昇する可能性が示唆された。[5)] ［10.2 参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（MMY1001 試験/第Ⅱ相パート）

免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3レジメンによる治療歴を有する、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤単独投与の有効性及び安全性を非盲検、非対照試験で評価した。

本試験では、コホートA（122例）、コホートC（109例）及び日本人コホート（36例）は、T細胞リダイレクト療法[注1)]による前治療歴がない患者、コホートB（34例）は、T細胞リダイレクト療法[注1)]による前治療歴がある患者をそれぞれ組み入れた。

本剤の用法・用量は以下のとおりとされた。なお、いずれのコホートも、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は2～4日間とされた。

・コホートA、B及び日本人コホート：
0.01mg/kg及び0.06mg/kg（漸増用量）を漸増投与した後、1サイクルを28日間とし[注2)]、0.4mg/kg（治療用量）を1週間間隔で皮下投与する。

・コホートC：
0.01mg/kg、0.06mg/kg及び0.3mg/kg（漸増用量）[注3)]を漸増投与した後、1サイクルを28日間とし[注2)]、0.8mg/kg（治療用量）を2週間間隔で皮下投与する。

有効性解析対象集団において、主要評価項目である独立評価委員会判定に基づく奏効率[注4)]（95%信頼区間）は下表のとおりであった。[6)]

	例数	奏効例	奏効率［95%信頼区間］(%)
コホートA[*1]	122	89	73.0［64.2, 80.6］
コホートB[*1]	34	22	64.7［46.5, 80.3］
コホートC[*2]	109	79	72.5［63.1, 80.6］
日本人コホート[*3]	36	28	77.8［60.8, 89.9］

*1:2022年5月16日クリニカルカットオフ、*2:2023年1月17日クリニカルカットオフ、*3:2024年5月6日クリニカルカットオフ

本剤が投与された安全性解析対象集団301例中299例（99.3%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群229例（76.1%）、味覚不全214例（71.1%）、爪の障害167例（55.5%）、皮膚障害125例（41.5%）、発疹104例（34.6%）、疲労98例（32.6%）、体重減少98例（32.6%）等であった。[注5)]［5.1、5.2参照］

注1） キメラ抗原受容体T細胞療法、二重特異性抗体等のT細胞の活性化を作用機序とした治療

注2） 治療用量の投与開始日が第1サイクル1日目と設定された。

注3） 本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
B法：漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

注4） 奏効率は、国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定基準に基づき、最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合とした。

注5） コホートA、B及びCは2023年1月17日クリニカルカットオフ、日本人コホートは2024年5月6日クリニカルカットオフ

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トアルクエタマブは、G タンパク質共役型受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（GPRC5D）及び CD3 に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G4 二重特異性モノクローナル抗体である。トアルクエタマブは、T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 と多発性骨髄腫（MM）細胞の細胞膜上に発現する GPRC5D の両者に結合することにより T 細胞を活性化し、GPRC5D を発現する腫瘍細胞を傷害すると考えられる。[7)]

18.2 抗腫瘍効果

トアルクエタマブは、ヒト T 細胞の存在下において、GPRC5D を発現するヒト MM 由来細胞株（H929、MM.1R 及び OPM-2）に対して細胞傷害作用を示した（*in vitro*）。[7)]

トアルクエタマブは、GPRC5D を発現するヒト MM 由来細胞株（H929 又は MM.1S）を皮下移植し、ヒト末梢血単核球を静脈内移植したインターロイキン 2 受容体 γ 鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）。[8)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
［Talquetamab (Genetical Recombination)］

分子量：約 147,000

本質：トアルクエタマブは、G タンパク質共役型受容体クラス C グループ 5 メンバーD（GPRC5D）及び CD3 ε 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 GPRC5D-H 鎖及び抗 CD3 ε -H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する。抗 GPRC5D-H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（S226P、F232A、L233A）され、抗 CD3 ε -H 鎖の 5 つのアミノ酸残基が置換（S233P、F239A、L240A、F410L、R414K）されている。トアルクエタマブは、CHO 細胞により産生される。トアルクエタマブは、445 個のアミノ酸残基からなる抗 GPRC5D-H 鎖（γ4 鎖）1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 GPRC5D-L 鎖（κ 鎖）1 本、452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ε -H 鎖（γ4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ε -L 鎖（λ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結させないこと。

22. 包装

〈タービー皮下注 3mg〉

1.5mL［1 バイアル］

〈タービー皮下注 40mg〉

1.0mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1） 社内資料：トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験（MMY1001 試験コホート A,B,C 主解析）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1）

2） 社内資料：トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験（MMY1001 試験日本人コホート）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.3）

3） 社内資料：トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験（MMY1003 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.2）

4） 社内資料：MMY1001 試験の母集団薬物動態解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.2.1）

5） 社内資料：MMY1001 試験の生理学的薬物速度論解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.3.1）

6） 社内資料：トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験（MMY1001 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.3.3.2）

7） 社内資料：トアルクエタマブの *in vitro* 薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1）

8） 社内資料：トアルクエタマブの *in vivo* 薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル　0120-183-275

https://www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 2
1.8.1.2 設定根拠 2
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 7

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

(1) 効能・効果（案）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

(2) 用法・用量（案）

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の用法及び用量に従い、週に1回又は2週に1回の投与間隔で皮下投与する。

投与間隔	投与期	用量		前回投与からの間隔
週に1回投与	漸増期	漸増用量1	0.01 mg/kg	非該当
		漸増用量2	0.06 mg/kg	2から4日
		治療用量	0.4 mg/kg	2から4日
	継続投与期	治療用量	0.4 mg/kg	1週間
2週に1回投与	漸増期	漸増用量1	0.01 mg/kg	非該当
		漸増用量2	0.06 mg/kg	2から4日
		漸増用量3	0.4 mg/kg	2から4日
		治療用量	0.8 mg/kg	2から4日
	継続投与期	治療用量	0.8 mg/kg	2週間

1.8.1.2 設定根拠

(1) 効能・効果（案）の設定根拠

トアルクエタマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）の再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）に対する単剤療法の有効性及び安全性は，主に国際共同第1/2相試験である64407564MMY1001試験（MMY1001試験）の第2相において，海外で実施したコホートA，B及びC並びに日本で実施した日本コホートの結果に基づき評価した。

MMY1001試験のコホートA及び日本コホートでは，プロテアソーム阻害薬（PI），免疫調節薬（IMiD）及び抗CD38抗体を含む3ライン以上の治療歴を有し，キメラ抗原受容体発現T細胞（CAR-T）又は二重特異性抗体などのT細胞リダイレクト療法による治療歴のない再発又は難治性のMM患者を対象に，本薬0.4 mg/kgを1週間に1回（QW）皮下（SC）投与した。主解析（追跡期間の中央値：コホートAで10.81カ月，日本コホートで9.23カ月）の結果，主要評価項目である独立評価委員会（IRC）判定に基づく全奏効率（ORR）は，コホートAで73.0%［89/122例，95%信頼区間（CI）：64.2%，80.6%］，日本コホートで77.8%（28/36例，95% CI：60.8%，89.9%）であり，いずれも95% CIの下限値が事前に設定した閾値奏効率の30%を上回り，主目的を達成した。副次評価項目の結果でも，コホートAの奏効期間（DOR）中央値は

8.3（95% CI：6.5，推定不能）カ月，無増悪生存期間（PFS）中央値は 7.0（95% CI：5.7，9.1）カ月，全生存期間（OS）中央値は未達（95% CI：推定不能，推定不能），日本コホートの DOR 中央値は未達（95% CI：10.2 カ月，推定不能），PFS 中央値は 15.5（95%CI：11.3，推定不能）カ月，OS 中央値は未達（95% CI：10.8 カ月，推定不能）であり，非日本人及び日本人のいずれにおいても，本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与の良好な有効性が示された。コホート A 及び日本コホートで認められた有害事象は本薬の作用機序から予測されるものであり，臨床的に管理可能であった。安全性プロファイルは，コホート A と日本コホートで臨床的に意義のある差異は認められず，日本人特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

MMY1001 試験のコホート C では，コホート A と同じ対象患者に本薬 0.8 mg/kg を 2 週間に 1 回（Q2W） SC 投与した。コホート C の主解析時点（追跡期間の中央値：4.70 カ月）の IRC 判定に基づく ORR は 50.5%（55/109 例，95% CI：40.7%，60.2%）であり，95% CI の下限値が事前に設定した閾値奏効率の 30%を上回り，主目的を達成した。追加解析時点（追跡期間の中央値：12.29 カ月）の ORR は 72.5%（79/109 例，95% CI：63.1%，80.6%）であり，コホート A と同様に良好な有効性が確認された。安全性プロファイルはコホート A と同様で，臨床的に意義のある差異は認められなかった。MMY1001 試験には本薬 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与した日本人の被験者は含まれなかったが，国内第 1 相試験の 64407564MMY1003 試験（MMY1003 試験）において，再発又は難治性の日本人 MM 患者に 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与したときの ORR は 83.3%（5/6 例，95% CI：35.9%，99.6%）であり，MMY1001 試験の各コホートの ORR と同様の結果であった。認められた有害事象は臨床的に管理可能で，日本人特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

MMY1001 試験のコホート B では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，かつ T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する，再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬 0.4 mg/kg を QW SC 投与した。コホート B の主解析時点（追跡期間の中央値：6.97 カ月）の IRC 判定に基づく ORR は 64.7%（22/34 例，95% CI：46.5%，80.3%）であり，95% CI の下限値が事前に設定した閾値奏効率の 15%を上回り，コホート A と同様に良好な有効性が確認された。安全性プロファイルはコホート A と同様で，臨床的に意義のある差異は認められなかった。MMY1001 試験には，T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する日本人の被験者は含まれなかったが，MMY1003 試験の 0.4 mg/kg QW SC コホートに，CAR-T 療法の治療歴のある 1 例が組み入れられ，本薬に対する奏効が認められた。また，本被験者に認められた有害事象はいずれも MMY1001 試験で認められたものであり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より，上述した治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬単剤療法の臨床的有用性が示されたと判断し，効能・効果（案）を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」とした。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定することとした。

(2) 用法・用量（案）の設定根拠

本薬の用法・用量（案）は，MMY1001 試験及び MMY1003 試験の結果に基づき設定した。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした MMY1001 試験第 1 相パート 1 の用量漸増は，modified continual reassessment method に基づき，各用量での安全性，薬物動態，薬力学及びその

他のバイオマーカーデータを含む全データを用いて治験評価委員会が決定した。投与経路は，静脈内（IV）投与で検討を開始し，その後，最高血清中濃度（C_{max}）の低下によるサイトカイン放出症候群（CRS）リスクの低減，及び投与時間の短縮を主な目的として，SC 投与を検討した。本薬を IV 投与（0.0005～0.00338 mg/kg を Q2W 投与又は 0.0015～0.18 mg/kg を QW 投与）又は SC 投与（0.005～0.8 mg/kg を QW 投与，0.8～1.2 mg/kg を Q2W 投与又は 1.6 mg/kg を 4 週間に 1 回投与）し，薬物動態，薬力学，安全性及び有効性データに基づき，推定第 2 相推奨用法・用量（RP2D）として 0.405 mg/kg QW SC 投与（0.01 及び 0.06 mg/kg を step-up 投与後，目標用量として 0.405 mg/kg を QW SC 投与）を選択した。その後，投与頻度の削減による患者及び医療従事者の負担軽減を目的に，0.8 mg/kg Q2W SC 投与（0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）も推定 RP2D として選択した。推定 RP2D より低用量の 0.135 mg/kg QW SC 投与では，治験担当医師判定に基づく奏効が半数に認められたものの，very good partial response（VGPR）以上の深い奏効が認められた被験者の割合は推定 RP2D と比較して低く，DOR の中央値も短かった。一方，推定 RP2D より高用量（0.8 mg/kg QW SC 投与及び 1.2 mg/kg Q2W SC 投与）では，用量増加による治療効果の大幅な増強は認められなかった。高用量では本薬を減量した被験者の割合が推定 RP2D と比較して高く，大部分は有害事象による減量で，多くが Cycle 1 又は 2 の投与早期に減量を必要とした。

MMY1001 試験第 1 相パート 2 の用量拡大パートにおいて，2 種類の推定 RP2D の安全性及び予備的な抗腫瘍効果を評価した。推定 RP2D を投与したときの，血清中本薬濃度の時間的推移は持続的であり，*ex vivo* 細胞傷害アッセイで特定された 90%有効濃度（EC_{90}）の最大値と同程度又はそれ以上の曝露量が維持された。また薬力学データから T 細胞活性化，サイトカイン誘導及び T 細胞再分布が一貫して認められた。有効性では良好な ORR が認められた。奏効は投与後 1 カ月程度の早期から認められ，奏効例の大半は時間経過とともに奏効が深くなり VGPR 以上を達成した。安全性ではいずれの推定 RP2D も忍容性は良好であった。第 1 相の薬物動態，薬力学，安全性及び有効性データに基づき，本薬の 2 種類の RP2D（0.01 及び 0.06 mg/kg を step-up 投与後，目標用量として 0.4 mg/kg を QW SC 投与，及び 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）を決定した。推定 RP2D の 0.405 mg/kg は，薬剤調製時の負担軽減及び用量調整過誤の防止のため，RP2D では 0.4 mg/kg に変更した。

Step-up 投与の間隔及び step-up 投与と目標用量の初回投与との間隔は，これらの期間で高頻度に認められる CRS の発現時期の中央値（2.0 日）を避けつつ，できる限り早く治療用量に到達するために 2～4 日と設定した。Step-up 投与の各用量は，MMY1001 試験の第 1 相で検討した漸増用量に基づき設定した。初回 step-up 投与の用量は，Grade 2 以上の CRS が発現した場合，その用量より 1 段階以上低い用量レベルを選択することとし，得られている安全性，薬物動態及び薬力学データに基づき治験評価委員会が決定した。その後の step-up 投与の用量は，以下を考慮して，得られている最新のデータに基づき治験評価委員会が決定した。

- 複数の step-up 投与を設定する場合，初回 step-up 投与の用量は，3 例以上の評価可能な被験者において用量制限毒性（DLT）及び Grade 3 の CRS が発現していない用量とする。
- 複数の step-up 投与を設定する場合，step-up 投与の用量及びスケジュールは，得られたデータ及び累積曝露量－安全性評価に基づき設定する。

・ 安全性，薬物動態及び薬力学データの結果を考慮して，step-up 投与又は投与スケジュールを変更する。

MMY1001 試験第 2 相の海外コホート A，B 及び C において，本薬を RP2D で投与した後の平均 C_{trough} は，0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与のいずれの RP2D でも，有効性の目標濃度である EC_{90} の最大値を上回る値を維持した。IRC 判定に基づく ORR は，コホート A の主解析時点（追跡期間の中央値：10.81 カ月）で 73.0%，コホート B の主解析時点（追跡期間の中央値：6.97 カ月）で 64.7%，コホート C の追加解析時点（追跡期間の中央値：12.29 カ月）で 72.5%であり，いずれの RP2D でも有効性が示された。投与後 1 カ月程度の早期から持続的な奏効が認められ，奏効例の大半は時間経過とともに奏効が深くなり VGPR 以上を達成した。またいずれのコホートも，認められた有害事象は本薬の作用機序から予測されるものであり臨床的に管理可能であった。有効性及び安全性の曝露反応解析の結果からも，2 種類の RP2D の適切性が支持された。

日本で実施した MMY1003 試験では，再発又は難治性の日本人 MM 患者に対する 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与で DLT は認められず，MMY1001 試験で選択された RP2D の日本人における忍容性が確認された。MMY1001 試験及び MMY1003 試験の結果から，本薬を RP2D で投与したときの薬物動態に，明らかな国内外差は認められなかった。MMY1001 試験の日本コホートの IRC 判定に基づく ORR は 77.8%であり，コホート A と同様であった。安全性プロファイルは非日本人と同様で，日本人特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。MMY1003 試験において日本人 MM 患者に 0.8 mg/kg Q2W で SC 投与したときの ORR は 83.3%と良好であり，認められた有害事象は臨床的に管理可能で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与の 3 回目の step-up 用量は，投与過誤のリスクを減少させるため，RP2D の 0.3 mg/kg から，申請用法・用量（案）では 0.4 mg/kg QW SC 投与の 3 回目の投与量と同じ 0.4 mg/kg に変更した。最終母集団薬物動態モデルを用いて変更前後の用量を比較したところ，本薬の濃度推移は同様であったこと，安全性の曝露反応解析において，CRS の発現割合は step-up 投与後の C_{max} と相関しないことが示されたことから，この step-up 用量の変更は，CRS を含む安全性及び有効性に影響を及ぼさないと想定された。本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg を投与した後，3 回目の投与を 0.4 mg/kg とする場合の安全性及び有効性は，MMY1001 試験コホート A 及び日本コホートで検討され，良好な有効性及び管理可能な安全性プロファイルが認められているため，0.8 mg/kg Q2W SC 投与の 3 回目の step-up 用量を 0.3 mg/kg から 0.4 mg/kg に増量しても明らかな安全性上の懸念は想定されない。また，MMY1001 試験及び MMY1003 試験において，3 回目の step-up 投与時に CRS の発現頻度が高くなる傾向は認められず，0.8 mg/kg Q2W SC 投与の 3 回目の step-up 用量を 0.4 mg/kg とする用法・用量で承認されている海外の市販後の使用経験からも懸念は報告されていないことから，この変更による安全性上の懸念はないと考える。

以上より，1.8.1.1 項に示した用法・用量（案）を設定した。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の用法・用量を以下のとおり設定することとした。

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法で投与する。

A 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。

B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 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、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 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、11.1.1 参照］ 1.3 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）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、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［8.2、8.3、11.1.2 参照］	1.1 適正使用の観点より，抗悪性腫瘍剤使用時における一般的な注意喚起として設定した。 1.2 サイトカイン放出症候群の発現が報告されていることから，適切な体制下での本剤の投与，予防的措置，臨床症状の十分な観察，及び異常が認められた場合には速やかな処置を促すため設定した。 1.3 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）の発現が報告されており，臨床症状の十分な観察，及び異常が認められた場合には速やかな処置を促すため設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般的な注意事項として，本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。［17.1.1 参照］ 5.2 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」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］	5.1，5.2 本剤の対象患者を明確にするために設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 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 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、漸増期の投与については、本剤投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。［1.2、8.1、11.1.1 参照］	7.1 MMY1001 試験及び MMY1003 試験では，本剤を単剤治療として投与したことから，注意喚起のため設定した。 7.2 サイトカイン放出症候群を軽減させるため，CCDS に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。	7.3 副作用が発現した際の本剤の処置として，臨床試験や CCDS 等を踏まえ設定した。なお，重症度の Grade 分類は，ASTCT コンセンサス及び NCI-CTCAE（MMY1001 試験では version 4.03）を用いていた。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用		重症度 注)	処置
サイトカイン放出症候群		Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
		Grade 3（初発）	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群		Grade1、2 又は 3（初発）	回復するまで休薬する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を除く神経毒性		Grade 1	回復するまで休薬する。
		Grade 2 又は 3（初発）	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade	回復するまで休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
血液学的毒性		好中球数が 500/μL 未満	好中球数が 500/μL 以上になるまで休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/μL 以上になり、解熱するまで休薬する。
		ヘモグロビンが 8g/dL 未満	ヘモグロビンが 8g/dL 以上になるまで休薬する。
		血小板数が 25,000/μL 未満 血小板数が 25,000/μL 以上 50,000/μL 以下で、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/μL 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
口腔毒性		全 Grade	回復するまで休薬する、又は、投与頻度を減らすこと（週 1 回投与から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回ではなく 4 週に 1 回）を検討する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。

注）サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の Grade は ASTCT2019 に準じ、サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.4 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法及び用量の投与スケジュールに準じること。サイトカイン放出症候群発現による休薬の場合は、本剤投与開始 1～3 時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。サイトカイン放出症候群発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A 法	漸増用量 1（0.01mg/kg）	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06mg/kg）で投与する[注)]。
		1 週間（7 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01mg/kg）で投与する[注)]。
	漸増用量 2（0.06mg/kg）	1 週間（7 日）以内の休薬	治療用量（0.4mg/kg）で投与する[注)]。
		1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06mg/kg）で投与する[注)]。
		4 週間（28 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01mg/kg）で投与する[注)]。
	治療用量（0.4mg/kg）	5 週間（35 日）以内の休薬	治療用量（0.4mg/kg）で投与する。
		5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06mg/kg）で投与する[注)]。
		8 週間（56 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01mg/kg）で投与する[注)]。
B 法	漸増用量 1（0.01mg/kg）	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06mg/kg）で投与する[注)]。
		1 週間（7 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01mg/kg）で投与する[注)]。
	漸増用量 2（0.06mg/kg）	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 3（0.4mg/kg）で投与する[注)]。
		1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06mg/kg）で投与する[注)]。
		4 週間（28 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01mg/kg）で投与する[注)]。
	漸増用量 3（0.4mg/kg）	1 週間（7 日）以内の休薬	治療用量（0.8mg/kg）で投与する[注)]。
		1 週間（7 日）を超え、5 週間（35 日）以内の休薬	漸増用量 3（0.4mg/kg）で投与する[注)]。
		5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06mg/kg）で投与する[注)]。
		8 週間（56 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01mg/kg）で投与する[注)]。
	治療用量（0.8mg/kg）	5 週間（35 日）以内の休	治療用量（0.8mg/kg）で

7.4 投与延期後の投与再開時のサイトカイン放出症候群の発現を抑えるため，CCDS 等を踏まえ設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td></td><td>薬</td><td>投与する。</td></tr><tr><td></td><td></td><td>5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬</td><td>漸増用量 3（0.4mg/kg）で投与する注)。</td></tr><tr><td></td><td></td><td>8 週間（56 日）を超える休薬</td><td>漸増用量 1（0.01mg/kg）で投与する注)。</td></tr></table>注）本剤投与開始 1～3 時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。	
8. 重要な基本的注意 8.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.2、7.2、11.1.1 参照] 8.1.1 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、少なくとも漸増期（初回の治療用量を含む）の各投与後 48 時間は必ず入院管理とし、漸増期の各投与 48 時間経過後、及び継続投与期（2 回目の治療用量以降の投与時）についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。 8.1.2 サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。 8.1.3 本剤の投与中は、発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症、頭痛、肝酵素上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）等について、観察を十分に行うこと。 8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。	8.1 臨床試験でサイトカイン放出症候群の発現が報告されており，適切な体制下での投与の検討，臨床症状の十分な観察，及び徴候又は症状があらわれた場合に速やかに治療を受けることを促すため，臨床試験や CCDS 等を踏まえ設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.3、11.1.2 参照] 8.2.1 本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。 8.2.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 8.2.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれた場合、次回の本剤投与後 48 時間は入院管理を検討すること。 8.3 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）として錯乱状態、意識レベルの低下、痙攣発作等があらわれるおそれがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。特に、漸増期（初回の治療用量を含む）の各投与後 48 時間まで及び神経学的症状があらわれている間は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[1.3、11.1.2 参照] 8.4 運動失調があらわれることがあるので、小脳症状（測定障害、歩行障害及び構語障害等）を含む神経学的な徴候又は症状の発現、若しくは既存の神経学的な徴候又は症状の変化について、観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]	8.2 臨床試験で神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）の発現が報告されており，臨床症状の十分な観察，及び徴候又は症状があらわれた場合に速やかに治療を受けることを促すため，CCDS 等を踏まえ設定した。 8.3 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）として，錯乱状態，意識レベルの低下，痙攣発作等があらわれるおそれがあるため，自動車の運転等危険を伴う機械の操作を行わないよう CCDS 等を踏まえ設定した。 8.4 臨床試験で運動失調の発現が報告されているため，CCDS 等を踏まえ設定した。
8.5 感染症（日和見感染症を含む）が発現又は悪化することがあるので、本剤投与前に適切な予防措置を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分に注意すること。[11.1.4 参照]	8.5 臨床試験で感染症の発現が報告されているため，　CCDS 等を踏まえ設定した。
8.6 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]	8.6 臨床試験で血球減少が報告されているため，CCDS 等を踏まえ設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.4 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3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]	9.4 CCDS に基づき設定した。本剤の生殖発生毒性試験は実施していないが，本剤の作用機序から，本剤を妊娠可能な女性に投与すると胚・胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。女性の避妊期間は，「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて（令和 5 年 2 月 16 日付 薬生薬審発 0216 第 1 号，薬生安発 0216 第 1 号）」を参考にして，消失半減期が約 12.2 日であることから，最終投与日からの血中の消失期間（半減期の 5 倍の期間）に基づき設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒト IgG 抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、サイトカイン放出に関連する二次的な炎症作用等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]	9.5 本剤の作用機序から，本剤を妊婦に投与すると胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性があるため，CCDS 等を踏まえ設定した。
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。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。	9.6 本剤の乳汁中への移行，授乳中の乳幼児への影響，及び乳汁産生への影響は不明であるが，ヒト IgG は母乳中に移行することが知られていることから，「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和 5 年 2 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）の Q&A 39 を踏まえ設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.7 18 歳未満の小児等に対する臨床試験は実施しておらず，安全性及び有効性のデータは得られていないため，CCDS に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10.相互作用
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>治療域の狭いCYP基質
ワルファリン、シクロスポリン、タクロリムス等
［16.7.1 参照］</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の投与開始から初回の治療用量投与の14日後まで、並びにサイトカイン放出症候群発現時及び発現後一定期間は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td><td>本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr></table></td><td>10. サイトカインはCYPの発現を抑制することが報告されている。治療域の狭いCYPの基質となる薬剤を併用している患者における注意喚起のため，PBPK解析及びCCDS等を踏まえ設定した。また，生ワクチン又は弱毒生ワクチンについては，類似の作用機序を有する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
</table>

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 サイトカイン放出症候群（76.1%）
異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1 参照]

11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（8.6%）、頭痛（8.6%）、感覚ニューロパチー（7.0%）、浮動性めまい（3.7%）、脳症（3.3%）、錯乱状態（0.3%）、痙攣発作（頻度不明）、失神（頻度不明）等の神経学的事象があらわれることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、8.3 参照]

11.1.3 運動失調（2.0%）
異常が認められた場合には、本剤を休薬し、神経学的評価を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.4 感染症
上気道感染（12.3%）、肺炎（4.3%）、敗血症（1.7%）、尿路感染（0.7%）等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.5 血球減少
好中球減少症（25.2%）、貧血（24.9%）、リンパ球減少症（21.9%）、血小板減少症（20.9%）、白血球減少症（13.0%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）等があらわれることがある。[8.6 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10%以上30%未満	10%未満
免疫系障害			低γグロブリン血症
代謝及び栄養障害		食欲減退	低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症
神経系障害	味覚不全（71.1%）		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難
胃腸障害		口内乾燥、嚥下障害、口内炎、悪心	下痢、口腔内痛、嘔吐、便秘、腹痛
皮膚及び皮下組織障害	爪の障害（55.5%）、皮膚障害（41.5%）、発疹	そう痒症	
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	乾燥症、発熱、注射部位反応	疼痛、浮腫
臨床検査	体重減少		トランスアミナーゼ上昇、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加

11. CCDS において本剤の副作用と特定された事象を副作用として記載した。

副作用の発現頻度は，MMY1001 試験（日本コホート，コホートA，B及びC）の併合において，治験担当医師が本剤との因果関係の評価を関連性ありとした事象の発現頻度に基づき記載した（コホートA，B及びC： 2023年1月17日クリニカルカットオフ，日本コホート：2024年5月6日クリニカルカットオフ）。
なお，MMY1001 試験の治験実施計画書においては，因果関係が「Possible」，「Probable」，又は「Very Likely」と判断された有害事象を，関連ありとした。
以下の副作用は，発現した事象をグループ化し，発現頻度を提示した。

- 上気道感染：細気管支炎，気管支炎，上咽頭炎，咽頭炎，気道感染，鼻炎，ライノウイルス感染，副鼻腔炎，上気道感染，ウイルス性上気道感染
- 敗血症：敗血症，敗血症性ショック，レンサ球菌性菌血症
- 低リン血症：血中リン減少，低リン血症
- 頭痛：頭痛，片頭痛，緊張性頭痛
- 感覚ニューロパチー：異常感覚，知覚過敏，感覚鈍麻，口の感覚鈍麻，免疫性ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，錯感覚，末梢性感覚ニューロパチー
- 脳症：健忘，失語症，失見当識，脳症，記憶障害，睡眠障害，傾眠
- 咳嗽：咳嗽，湿性咳嗽，上気道咳症候群
- 口腔内痛：口腔咽頭痛
- 味覚不全：味覚消失，味覚不全，味覚減退，味覚障害
- 口内炎：口唇炎，舌炎，舌痛，口腔内潰瘍形成，口腔内不快感，口腔粘膜紅斑，口腔内痛，口内炎，舌腫脹，舌不快感，舌紅斑，舌浮腫，舌潰瘍
- 爪の障害：さじ状爪，爪床障害，爪上皮亀裂，爪変色，爪の障害，爪ジストロフィー，爪肥厚，爪甲点状凹窩，爪線状隆起，爪毒性，爪破損，爪甲剥離症，爪甲脱落症
- 皮膚障害：手掌・足底発赤知覚不全症候群，掌蹠角皮症，皮膚変色，皮膚剥脱，皮膚亀裂，表皮融解，皮膚潰瘍
- 発疹：皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，剥脱性皮膚炎，全身性剥脱性皮膚炎，紅斑，剥脱性発疹，発疹，紅斑性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，膿疱性皮疹，小水疱性皮疹，うっ滞性皮膚炎，多形紅斑，異汗性湿疹，手皮膚炎，蕁麻疹
- 乾燥症：ドライアイ，皮膚乾燥，乾燥症
- 疲労：無力症，疲労，倦怠感，筋肉疲労
- 浮腫：体液貯留，歯肉腫脹，浮腫，末梢性浮腫，眼窩周囲浮腫，末梢腫脹，腫脹
- 注射部位反応：注射部位不快感，注射部位紅斑，注射部位炎症，注射部位局面，注射部位そう痒感，注射部位発疹，注射部位反応，注射部位硬結
- トランスアミナーゼ上昇：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
- 貧血：貧血，血中鉄減少，鉄欠乏
- 浮動性めまい：回転性めまい，浮動性めまい
- 呼吸困難：呼吸困難，労作性呼吸困難，頻呼吸
- 腹痛：腹部不快感，腹痛，上腹部痛
- 筋骨格痛：関節痛，関節炎，背部痛，骨痛，筋骨格系胸痛，筋骨格硬直，筋肉痛，変形性関節症，四肢痛

使用上の注意（案）	設定根拠
	・疼痛：耳痛，眼痛，歯肉痛，歯痛，非心臓性胸痛，疼痛，側腹部痛，鼡径部痛，顎痛，腱痛，灼熱足症候群，副鼻腔痛 ・運動失調：運動失調，平衡障害，構語障害，測定障害，眼振 11.1 副作用の転帰や重篤性，発現頻度を考慮し，特に注意喚起が必要と考えられる事象を重大な副作用と設定した。
14.適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 本剤は規格により有効成分濃度が異なる。本剤皮下注 3mg は、漸増用量 1（0.01mg/kg）及び漸増用量 2（0.06mg/kg）の投与のみに、本剤皮下注 40mg は、漸増用量 3（0.4mg/kg）及び治療用量（0.4mg/kg 及び 0.8mg/kg）の投与のみに使用すること。濃度の異なるバイアルを混ぜて使用しないこと。 14.1.2 本剤は希釈が不要であり、調製済みの注射液である。 14.1.3 本剤の投与には、ポリプロピレン又はポリカーボネートのシリンジと、ステンレス鋼製の注射針を用いること。 14.1.4 本剤は、無菌環境下において操作すること。 14.1.5 本剤を冷蔵庫から取り出し、15 分以上放置し、15～30℃に戻す。他の方法で温めないこと。 14.1.6 バイアルを約 10 秒間静かに回して混ぜる。振盪しないこと。 14.1.7 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、2～8℃で最長24時間まで、その後15～30℃で最長24時間まで保存できる。2～8℃で 24 時間を超えて保管した場合、又は 15～30℃で 24 時間を超えて保管した場合は廃棄すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 投与前に、本剤に粒子や変色がないか目視により確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。 14.2.2 腹部又は大腿部などの皮下に本剤を注射する。複数回の注射が必要な場合、同一部位への反復注射は行わないこと。 14.2.3 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないこと。 14.2.4 未使用残液については適切に廃棄すること。	14. 本剤の調製時や投与時に注意すべき点について，CCDS 等を踏まえ設定した。
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（MMY1001 試験）第Ⅱ相パートのコホート A、B、C 及び日本人コホートにおいて、124/323 例（38.4%）に抗トアルクエタマブ抗体が認められ、60/323 例（18.6%）に抗トアルクエタマブ中和抗体が認められた。本剤投与期間中に本剤の血清中濃度が定量下限未満となった中和抗体陽性例が 2 例認められた。[1), 2)]	15.1 MMY1001 試験における結果に基づき設定した。

1.9　一般的名称に係る文書

JAN，INN 参照

医薬薬審発 0521 第３号
令 和 ６ 年 ５ 月 21 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

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

別添

（別表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 304-7-B13
JAN（日本名）：ゲフルリマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Gefurulimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGRPVS NYAAAWFRQA PGKEREFVSA          50

INWQKTATYA DSVKGRFTIS RDNAKNSLYL QMNSLRAEDT AVYYCAAVFR         100

VVAPKTQYDY DYWGQGTLVT VSSGGGGAGG GGAGGGGSEV QLVESGGGLV         150

QPGGSLRLSC AASGRAHSDY AMAWFRQAPG QEREFVAGIG WSGGDTLYAD         200

SVRGRFTNSR DNSKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCAARQGQ YIYSSMRSDS         250

YDYWGQGTLV TVSS                                                264
```

模式図



$C_{1230}H_{1878}N_{356}O_{391}S_8$

ゲフルリマブは，遺伝子組換え一本鎖二価二重特異性モノクローナル抗体（VH-VH’）であり，1～123 番目は抗ヒト血清アルブミン（HSA）抗体の可変部，124～138 番目はリンカー，また 139～264 番目は抗補体 C5 抗体の可変部からなる．相補性決定部はいずれもラマ H 鎖抗体，フレームワーク部は主にヒトに由来し，一部はラマに由来する．ゲフルリマブは，CHO 細胞により産生される．ゲフルリマブは，264 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

Gefurulimab is a recombinant single-chain bivalent bispecific monoclonal antibody (VH-VH’) composed of a variable region of anti-human serum albumin (HSA) antibody at positions 1 – 123, linker at positions 124 – 138, and a variable region of anti-complement C5 antibody at positions 139 – 264. The complementarity-determining regions are derived from heavy-chain antibody from *Lama glama*, and the framework regions are mainly derived from human and partly from *Lama glama*. Gefurulimab is produced in CHO cells. Gefurulimab is a protein consisting of 264 amino acid residues.

登録番号 305-3-B4

JAN（日本名）：トアルクエタマブ（遺伝子組換え）

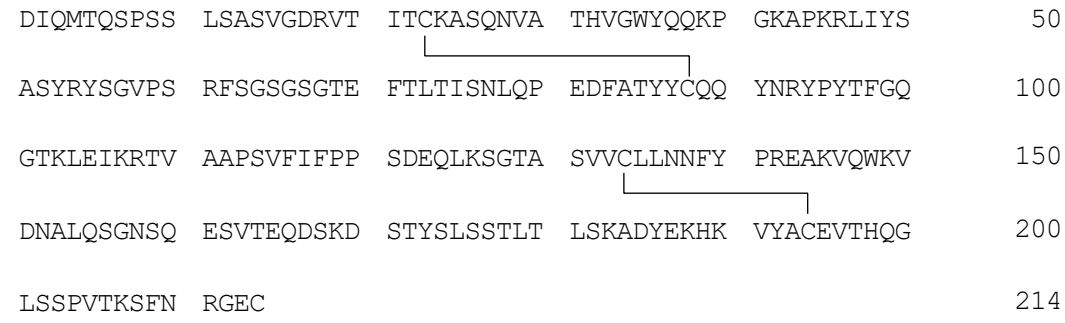
JAN（英　名）：Talquetamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 GPRC5D-H 鎖



抗 GPRC5D-L 鎖



抗 CD3ε-H 鎖

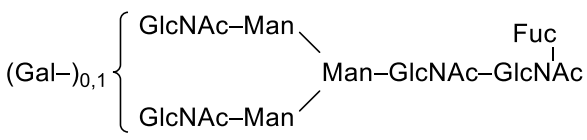
```
EVQLVESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFTFN  TYAMNWVRQA  PGKGLEWVAR        50
IRSKYNNYAT  YYAASVKGRF  TISRDDSKNS  LYLQMNSLKT  EDTAVYYCAR       100
HGNFGNSYVS  WFAYWGQGTL  VTVSSASTKG  PSVFPLAPCS  RSTSESTAAL       150
GCLVKDYFPE  PVTVSWNSGA  LTSGVHTFPA  VLQSSGLYSL  SSVVTVPSSS       200
LGTKTYTCNV  DHKPSNTKVD  KRVESKYGPP  CPPCPAPEAA  GGPSVFLFPP       250
KPKDTLMISR  TPEVTCVVVD  VSQEDPEVQF  NWYVDGVEVH  NAKTKPREEQ       300
FNSTYRVVSV  LTVLHQDWLN  GKEYKCKVSN  KGLPSSIEKT  ISKAKGQPRE       350
PQVYTLPPSQ  EEMTKNQVSL  TCLVKGFYPS  DIAVEWESNG  QPENNYKTTP       400
PVLDSDGSFL  LYSKLTVDKS  RWQEGNVFSC  SVMHEALHNH  YTQKSLSLSL       450
GK                                                             452
```

抗 CD3ε-L 鎖

```
QTVVTQEPSL  TVSPGGTVTL  TCRSSTGAVT  TSNYANWVQQ  KPGQAPRGLI        50
GGTNKRAPGT  PARFSGSLLG  GKAALTLSGV  QPEDEAEYYC  ALWYSNLWVF       100
GGGTKLTVLG  QPKAAPSVTL  FPPSSEELQA  NKATLVCLIS  DFYPGAVTVA       150
WKADSSPVKA  GVETTTPSKQ  SNNKYAASSY  LSLTPEQWKS  HRSYSCQVTH       200
EGSTVEKTVA  PTECS                                              215
```

抗 GPRC5D-H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；抗 CD3ε-L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 GPRC5D-H 鎖 N295，抗 CD3ε-H 鎖 N302：糖鎖結合；抗 GPRC5D-H 鎖 K445，抗 CD3ε-H 鎖 K452：部分的プロセシング
抗 GPRC5D-H 鎖 C132 – 抗 GPRC5D-L 鎖 C214，抗 CD3ε-H 鎖 C139 – 抗 CD3ε-L 鎖 C214，抗 GPRC5D-H 鎖 C224 – 抗 CD3ε-H 鎖 C231，抗 GPRC5D-H 鎖 C227 – 抗 CD3ε-H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6410}H_{9912}N_{1716}O_{2009}S_{45}$（タンパク質部分，4 本鎖）

抗 GPRC5D-H 鎖　$C_{2159}H_{3354}N_{576}O_{674}S_{18}$

抗 GPRC5D-L 鎖　$C_{1041}H_{1605}N_{283}O_{335}S_{6}$

抗 CD3ε-H 鎖　$C_{2211}H_{3400}N_{588}O_{680}S_{16}$

抗 CD3ε-L 鎖　$C_{999}H_{1561}N_{269}O_{320}S_{5}$

トアルクエタマブは，G タンパク質共役型受容体クラス C グループ 5 メンバーD（GPRC5D）及び CD3ε 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 GPRC5D-H 鎖及び抗 CD3ε-H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する．抗 GPRC5D-H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（S226P，F232A，L233A）され，抗 CD3ε-H 鎖の 5 つのアミノ酸残基が置換（S233P，F239A，L240A，F410L，R414K）されている．トアルクエタマブは，CHO 細胞により産生される．トアルクエタマブは，445 個のアミノ酸残基からなる抗 GPRC5D-H 鎖（γ4 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 GPRC5D-L 鎖（κ 鎖）1 本，452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（λ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である．

Talquetamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against G protein-coupled receptor class C group 5 member D (GPRC5D) and CD3ε chain, in which anti-GPRC5D H-chain and anti-CD3ε H-chain are derived from human IgG4. In the anti-GPRC5D H-chain, the amino acid residues are substituted at 3 positions (S226P, F232A, L233A). In the anti-CD3ε H-chain, the amino acid residues are substituted at 5 positions (S233P, F239A, L240A, F410L, R414K). Talquetamab is produced in CHO cells. Talquetamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of an anti-GPRC5D H-chain (γ4-chain) consisting of 445 amino acid residues, an anti-GPRC5D L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues, an anti-CD3ε H-chain (γ4-chain) consisting of 452 amino acid residues and an anti-CD3ε L-chain (λ-chain) consisting of 215 amino acid residues each.

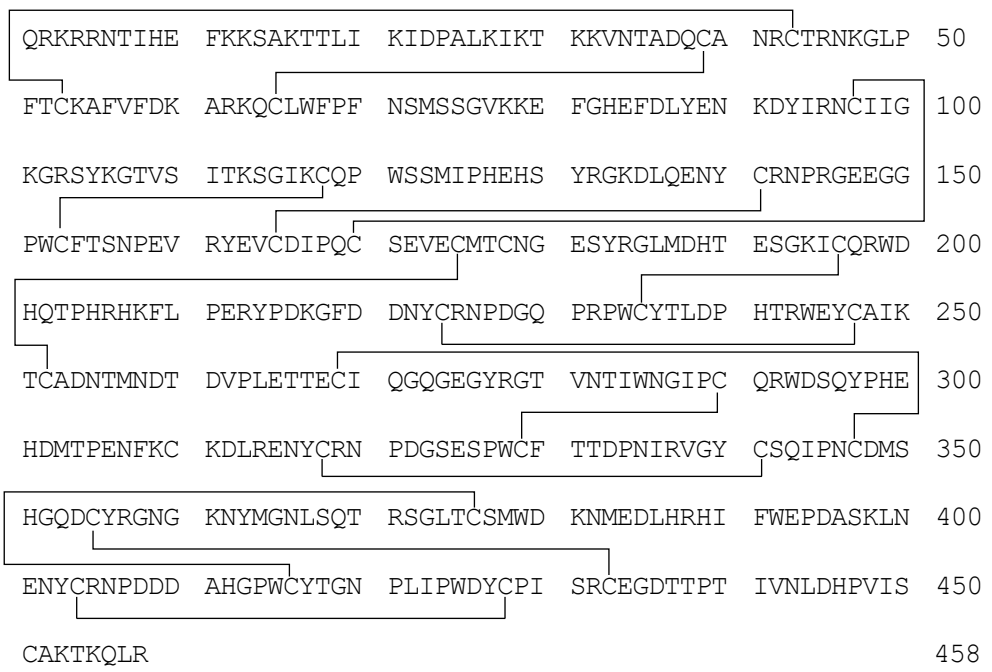
登録番号 305-4-B5

JAN（日本名）：オレメペルミン　アルファ（遺伝子組換え）

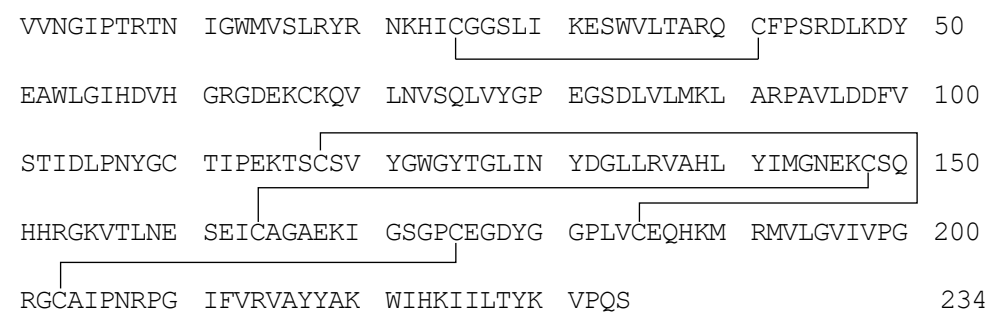
JAN（英　名）：Oremepermin Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

α鎖



β鎖

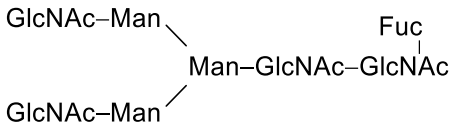


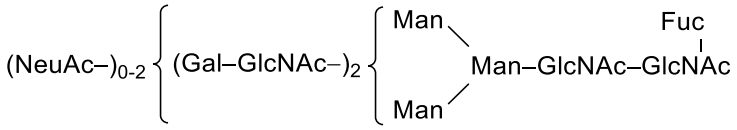
α鎖 N258，α鎖 N366，α鎖 T440，β鎖 N72，β鎖 N159：糖鎖結合

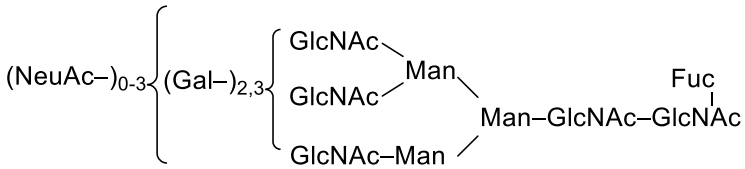
α鎖 C451 – β鎖 C110：ジスルフィド結合

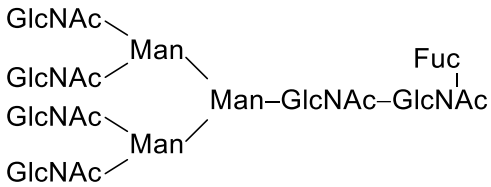
主な糖鎖の推定構造

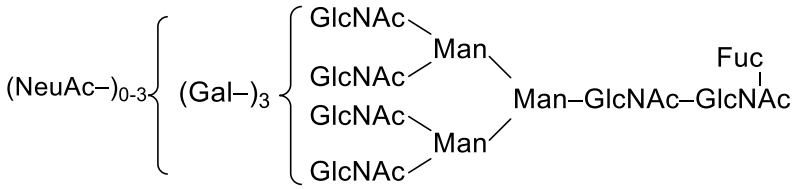
α 鎖 N258，α 鎖 N366，β 鎖 N72，β 鎖 N159



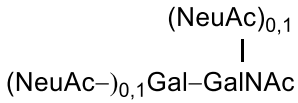








α 鎖 T440



$C_{3460}H_{5284}N_{996}O_{1030}S_{56}$（タンパク質部分，2 本鎖）

α 鎖　$C_{2300}H_{3467}N_{673}O_{704}S_{41}$

β 鎖　$C_{1160}H_{1819}N_{323}O_{326}S_{15}$

オレメペルミン　アルファは，遺伝子組換えヒト肝細胞増殖因子アイソフォーム 3 であり，CHO 細胞により産生される．オレメペルミン　アルファは，458 個のアミノ酸残基からなる α 鎖及び 234 個のアミノ酸残基からなる β 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 84,000）である．

Oremepermin Alfa is a recombinant human hepatocyte growth factor isoform 3, which is produced in CHO cells. Oremepermin Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 84,000) composed of an α-chain consisting of 458 amino acid residues and a β-chain consisting of 234 amino acid residues.

※　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 83

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 (1–1117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 83

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 (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 83

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (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*

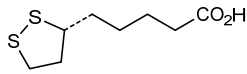
acidum arlipoicum

arlipoic acid — 5-[(3*R*)-1,2-dithiolan-3-yl]pentanoic acid

acide arlipoïque — acide 5-[(3*R*)-1,2-dithiolan-3-yl]pentanoïque

ácido arlipóico — ácido 5-[(3*R*)-1,2-ditiolan-3-il]pentanoico

$C_8H_{14}O_2S_2$



actinium (^{225}Ac) lintuzumabum satetraxetanum #

actinium (^{225}Ac) lintuzumab satetraxetan

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD33 (sialic acid binding Ig-like lectin 3, SIGLEC3, SIGLEC-3, gp67, p67)], humanized monoclonal antibody, conjugated to satetraxetan (DOTA derivative) and radiolabelled with actinium-225 (^{225}Ac);
gamma1 heavy chain humanized (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (79.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (213) (117-214), hinge 1-15 (215-229), CH2 (230-339), CH3 D12 (355), L14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-218')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-218') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.8%) -IGKJ1*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dimer (225-225":228-228")-bisdisulfide, produced in SP2/0-Ag14 murine myeloma cell line, glycoform alfa; actinium-225 (^{225}Ac) radiolabelled satetraxetan (DOTA derivative) conjugate, on an average of 1 or 2 lysyl
For the *satetraxetan* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups & others*"*

actinium (^{225}Ac) lintuzumab satétraxétan

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD33 (lectine 3 de type Ig-like liant l'acide sialique, SIGLEC3, SIGLEC-3, gp67, p67)], anticorps monoclonal humanisé, conjugué au satétraxétan (dérivé DOTA) et radiomarqué à l'actinium-225 (^{225}Ac);

chaîne lourde gamma1 humanisée (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (79.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (213) (117-214), charnière 1-15 (215-229), CH2 (230-339), CH3 D12 (355), L14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-218') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.8%) -IGKJ1*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure, produite dans la lignée cellulaire de myélome murin SP2/0-Ag14, glycoforme alfa; conjugué au satétraxétan (dérivé DOTA), sur 1 à 2 lysyl en moyenne, et radiomarqué à l'actinium-225 (^{225}Ac)

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

actinio (^{225}Ac) lintuzumab satetraxetán

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD33 (lectina 3 de tipo Ig-like que se une al ácido siálico, SIGLEC3, SIGLEC-3, gp67, p67)], anticuerpo monoclonal humanizado, conjugado con satetraxetán (derivado DOTA) y radiomarcado con actinio-225 (^{225}Ac);

cadena pesada gamma1 humanizada (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (79.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (213) (117-214), bisagra 1-15 (215-229), CH2 (230-339), CH3 D12 (355), L14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-218') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.8%) -IGKJ1*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro, producido en la línea celular de mieloma murino SP2/0-Ag14, glicoforma alfa; conjugado con satetraxetán (derivado DOTA), en 1 o 2 restos lisil por término medio, y radiomarcado con actinium-225 (^{225}Ac)

Para la fracción *satetraxetán*, se puede referir al documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups & others*"*.

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWIGY  50
IYPYNGGTGY NQKFKSKATI TADESTNTAY MELSSLRSED TAVYYCARGR 100
PAMDYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK     446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASESVD NYGISFMNWF QQKPGKAPKL  50
LIYAASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPDDFATY YCQQSKEVPW 100
TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Post-translational modifications

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 143-199 260-320 366-424
22"-96" 143"-199" 260"-320" 366"-424"

Intra-L (C23-C104) 23'-92' 138'-198'
23'"-92'" 138'"-198'"

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

Inter-H-H (h 11, h 14) 225-225" 228-228"

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

H CH2 N84.4:
296, 296"

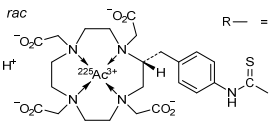
Fucosylated complex bi-antennary SP2/0-Ag14-type glycans / glycanes de type SP2/0-Ag14 bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo SP2/0-Ag14 biantenarios complejos fucosilados

C-terminal lysine clipping:

H CHS K2:
446, 446"

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

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



amivantamabum #

amivantamab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (epidermal growth factor receptor, receptor tyrosine-protein kinase erbB-1, ERBB1, HER1, HER-1, ERBB)] and anti-[*Homo sapiens* MET (met proto-oncogene, hepatocyte growth factor (HGF) receptor, HGFR, scatter factor (SF) receptor, HGF/SF receptor, receptor tyrosine-protein kinase c-met, papillary renal cell carcinoma 2, RCCP2)], *Homo sapiens* monoclonal antibody, bispecific; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* anti-EGFR (1-455) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-33*01 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), hinge 1-15 (224-238), CH2 (239-348), CH3 E12 (364), M14 (366), F85.1>L (413) (349-453), CHS (454-455)) (126-455)], (228-214')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* anti-EGFR (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (96.8%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-213')]; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* anti-MET (1''-449'') [VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1''-119'') -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (216) (120-217), hinge 1-15 (218-232), CH2 (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360), K88>R (411) (343-447), CHS (448-449)) (119''-449'')], (222''-214''')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* anti-MET (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-12*01 (95.8%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimer (234-228'':237-231'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa
amivantamab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique, récepteur tyrosine-protéine kinase erb-1, ERBB1, HER1, HER-1, ERBB)] et anti-[*Homo sapiens* MET (proto-oncogène met, récepteur du facteur de croissance hépatocytaire, HGFR, récepteur du facteur de dispersion, récepteur de l'HGF/SF, récepteur protéine-tyrosine kinase c-Met, carcinome papillaire à cellules rénales 2, RCCP2)], anticorps monoclonal *Homo sapiens* bispécifique; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* anti-EGFR (1-455) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-33*01 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), charnière 1-15 (224-238), CH2 (239-348), CH3 E12 (364), M14 (366), F85.1>L (413) (349-453), CHS (454-455)) (126-455)], (228-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* anti-EGFR (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (96.8%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-213')]; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* anti-MET (1''-449'') [VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1''-119'') -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (216) (120-217), charnière 1-15 (218-232), CH2 (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360), K88>R (411) (343-447), CHS (448-449)) (119''-449'')], (222''-214''')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* anti-MET(1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-12*01 (95.8%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimère (234-228'':237-231'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

amivantamab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico, receptor tirosina-proteína kinasa erb-1, ERBB1, HER1, HER-1, ERBB)] y anti-[*Homo sapiens* MET (proto-oncogén met, receptor del factor de crecimiento hepatocitario, HGFR, receptor del factor de dispersión, receptor de l'HGF/SF, receptor proteína-tirosina kinasa c-Met, carcinoma papilar de células renales 2, RCCP2)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens* biespecífico;
cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* anti-EGFR (1-455) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-33*01 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.18] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), bisagra 1-15 (224-238), CH2 (239-348), CH3 E12 (364), M14 (366), F85.1>L (413) (349-453), CHS (454-455)) (126-455)], (228-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* anti-EGFR (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-13*02 (96.8%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-213')];
cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* anti-MET (1''-449'') [VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1''-119'') -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (216) (120-217), bisagra 1-15 (218-232), CH2 (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360), K88>R (411) (343-447), CHS (448-449)) (119''-449'')], (222''-214''')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* anti-MET(1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-12*01 (95.8%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')];
dímero (234-228'':237-231'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-EGFR)

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS TYGMHWVRQA PGKGLEWVAV  50
IWDDGSYKYY GDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDG 100
ITMVRGVMKD YFDYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL 250
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR 300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ 350
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 400
TTPPVLDSDG SFLLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS 450
LSPGK                                                   455
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-EGFR)

```
AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SALVWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ASSLESGVPS RFSGSESGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-MET)

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCETSGYTFT SYGISWVRQA PGHGLEWMGW  50
ISAYNGYTNY AQKLQGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARDL 100
RGTNYFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-MET)

```
DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS NWLAWFQHKP GKAPKLLIYA  50
ASSLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPITFGQ 100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 152-208 269-329 375-433
22''-96'' 146''-202'' 263''-323'' 369''-427''
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'''-88''' 134'''-194'''
Inter-H-L (h 5-CL 126) 228-214' 222''-214'''
Inter-H-H (h 11, h 14) 234-228'' 237-231''

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
305, 299''
Low fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes faiblement fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos bajos fucosilados.

anetumabum corixetanum #

anetumab corixetan

immunoglobulin G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* MSLN (mesothelin, pre-pro-megakaryocyte-potentiating factor, megakaryocyte-potentiating factor, MPF, CAK1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody, conjugated to chelator corixetan;
gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), hinge 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359) L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-216')-disulfide with lambda light chain *Homo sapiens* (1'-217') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV2-14*01 (95.6%) -IGKJ2*01 (100%)) [9.3.11] (1'-111') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (99.1%) A43>G (155) (112'-217')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO)-S cell line, glycoform alfa; conjugated to chelator corixetan, with an average of 0.5 chelator per antibody

anétumab corixétan

immunoglobuline G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* MSLN (mésothéline, facteur de potentialisation du pré-pro-mégacaryocyte, facteur de potentialisation des mégacaryocytes, MPF, CAK1)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*, conjugué au chélateur corixétan;
chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), charnière 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda *Homo sapiens* (1'-217') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV2-14*01 (95.6%) -IGKJ2*01 (100%)) [9.3.11] (1'-111') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (99.1%) A43>G (155) (112'-217')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire CHO-S, glycoforme alfa; conjugué au chélateur corixétan, avec une moyenne de 0.5 chélateur par anticorps

anetumab corixetán

inmunoglobulina G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* MSLN (mesotelina, factor potenciador de pre-pro-megacariocito, factor potenciador de los megacariocitos, MPF, CAK1)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*, conjugado con el quelante corixetán;
cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), bisagra 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-216')-disulfuro con lacadena ligera lambda *Homo sapiens* (1'-217') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV2-14*01 (95.6%) -IGKJ2*01 (100%)) [9.3.11] (1'-111') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (99.1%) A43>G (155) (112'-217')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular CHO-S, glicoforma alfa; conjugado con el quelante corixetán, con una media de 0.5 quelantes por anticuerpo

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVELVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT SYWIGWVRQA PGKGLEWMGI  50
IDPGDSRTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARGQ 100
LYGGTYMDGW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDIG GYNSVSWYQQ HPGKAPKLMI  50
YGVNNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYDIESATP 100
VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT 150
VAWKGDSSPV KAGVETTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200
THEGSTVEKT VAPTECS                                     217
```

Post-translational modifications

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'"

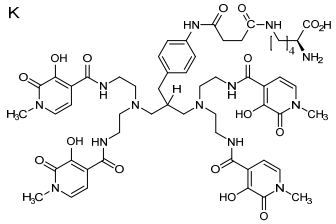
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"

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

H CH2 N84.4:
300, 300"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

Potential modified residues / résidus modifiés potentiels / restos modificados potenciales

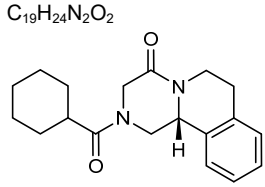


arpraziquantelum

arpraziquantel — (11b*R*)-2-(cyclohexanecarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4*H*-pyrazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-one

arpraziquantel — (11b*R*)-2-(cyclohexanecarbonyl)-1,2,3,6,7,11*b*-hexahydro-4*H*-pyrazino[2,1-*a*]isoquinoléin-4-one

arprazicuantel — (11b*R*)-2-(ciclohexanocarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolein-4-ona



astegolimabum #

astegolimab — immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL1RL1 (interleukin 1 receptor like 1, DER4, FIT-1, growth stimulation expressed 2 gene, ST2, IL33R)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain *Homo sapiens* (1-447) [VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ6*01(94.1%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (100%) (CH1 (122-219), hinge 1-12 (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (223-214')-disulfide with kappa light chain

Homo sapiens (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (97.9%) - IGKJ4*01 (100.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (223-223":224-224":227-227":230-230")-tetrakisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells, glycoform alfa

astégolimab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL1RL1 (récepteur like 1 de l'interleukine 1, DER4, FIT-1, gène 2 exprimé lors de la stimulation de la croissance, ST2, IL33R)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma2 *Homo sapiens* (1-447) [VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ6*01(94.1%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (100%) (CH1 (122-219), charnière 1-12 (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (97.9%) -IGKJ4*01 (100.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (223-223":224-224":227-227":230-230")-tétrakisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

astegolimab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL1RL1 (receptor like 1 de la interleukina 1, DER4, FIT-1, gen 2 expresado en la estimulación del crecimiento, ST2, IL33R)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma2 *Homo sapiens* (1-447) [VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (95.9%) -(IGHD) -IGHJ6*01(94.1%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (100%) (CH1 (122-219), bisagra 1-12 (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (97.9%) -IGKJ4*01 (100.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (223-223":224-224":227-227":230-230")-tetrakisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI  50
IYPGNSDTRF SPSFQGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHG 100
TSSDYYGLDV WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ 200
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF 300
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ DDNFPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H (C23-C104)  22-96    148-204    261-321    367-425
                    22"-96"  148"-204"  261"-321"  367"-425"
Intra-L (C23-C104)  23'-88'    134'-194'
                    23'"-88'"  134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)*  135-214'  135"-214'"
Inter-H-H (h4, h 5, h 8, h 11)*  223-223"  224-224"  227-227"  230-230"
```

*In addition to the isoform A, isoform A/B characterized by an inter-H-H (h 4 - CH1 10) 223-135" and an inter-H-L (h 4- CL 126) 223"-214'", instead of the inter-H-H (h 4 - h 4) 223-223" and of one of the two inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135"-214'"; isoform B characterized by an inter-H-H (h 5 - CH1 10) 224-135 and an inter-H-L (h 5- CL 126) 224"-214', instead of the inter-H-H (h 5 - h 5) 224-224" and of the inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135-214'.
*En plus de l'isoforme A, isoforme A/B caractérisée par un inter-H-H (h 4 - CH1 10) 223-135" et un inter-H-L (h 4- CL 126) 223"-214'", au lieu de l'inter-H-H (h 4 - h 4) 223-223" et de l'un des deux inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135"-214'"; isoforme B caractérisée par un inter-H-H (h 5 - CH1 10) 224-135 et un inter-H-L (h 5- CL 126) 224"-214', au lieu de l'inter-H-H (h 5 - h 5) 224-224" et de l'inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135-214'.
*Además de la isoforma A, isoforma A/B caracterizado por un inter-H-H (h4 - CH1 10) 223-135" y un inter-H-L (h 4- CL 126) 223"-214'", en lugar del inter-H-H (h 4 - h 4) 223-223" y uno de los dos inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135"-214'"; isoforma B caracterizado por un inter-H-H (h 5 - CH1 10) 224-135 y un inter-H-L (h 5- CL 126) 224"-214', en lugar del inter-H-H (h 5 - h 5) 224-224" y del inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135-214'.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
297, 297"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

atleradstrocelum

atleradstrocel	human culture expanded autologous adipose stromal progenitor cells (ASC) for cell-based therapy. The cells express CD73 and CD90 cell surface markers and are negative for CD31, CD34 and CD45 markers.
atléradstrocel	cellules progénitrices stromales issues du tissu adipeux (ASC), humaines, autologues, en culture d'expansion pour thérapie cellulaire. Les cellules expriment les marqueurs de surface CD73 et CD90 et sont négatives pour les marqueurs de surface CD31, CD34 and CD45.
atleradstrocel	Células progenitoras estromales de tejido adiposo, autólogas, humanas, expandidas en cultivo para terapia celular. Las células expresan los marcadores de superficie CD73 y CD90 y son negativas para los marcadores CD31, CD34 y CD45.

avalotcagenum ontaparvovecum #

avalotcagene ontaparvovec	A recombinant non-replicating adeno-associated virus type 2/8 (rAAV Rep2-Cap8) vector, encoding codon-optimized, wild-type human ornithine transcarbamylase (OTC) under the control of a hybrid human thyroxine-binding globulin (TBG) / human alpha 1-microglobulin/bikunin precursor (AMBP) promoter/enhancer. The vector genome is a head-to-head dimer, with the vector genome cassette located 5' of the mutated internal inverted terminal repeat (ITR) in a reverse orientation and the vector genome cassette located 3' of the mutated internal ITR in a forward orientation.
avalotcagène ontaparvovec	vecteur viral adéno-associé de type 2/8 recombinant non-répliquant (rAAV Rep2-Cap8), codant pour l'ornithine transcarbamylase humaine sauvage (OTC) avec des codons optimisés, sous le contrôle de l'activateur/promoteur hybride de la globuline liant la thyroxine (TBP) humaine /précurseur de microglobuline alpha 1 / bikunine (AMBP). Le génome du vecteur est un dimère en tête à tête avec la cassette contenant le génome du vecteur en position 5´ de la séquence inverse terminale répétée (ITR) interne et mutée dont l'orientation est inverse et la cassette contenant le vecteur du génome en position 3´ de l'ITR interne et mutée dont l'orientation est vers l'avant.
avalotcagén ontaparvovec	Un vector de virus adenoasociado recombinante no replicativo del serotipo 2/8 (rAAV Rep2-Cap8), que codifica para la ornitina transcarbamilasa silvestre humana (OTC) con codones optimizados, bajo el control de un promotor/potenciador híbrido de la globulina fijadora de tiroxina humana (TBG) / precursor de microglobulina alfa 1 humana/bicunina (AMBP). El genoma del vector es un dímero de cabeza con cabeza, con el casete del genoma del vector en posición 5' a la repetición terminal invertida (ITR) interna y mutada localizado en orientación inversa. y el casete del genoma del vector en posición 3' a la ITR localizado en orientación hacia adelante.

avdoralimabum #

avdoralimab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* C5AR1 (complement C5a receptor 1, complement C5 anaphylatoxin (C5a, C5 Pr678-751) receptor 1, CD88)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-454) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-13*01 (93.8%) -(IGHD) - IGHJ3*02 (100%)) [8.7.18] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3>G1m17,nG1m1 (CH1 K120 (221) (125-222), hinge 1-15 (223-237), CH2 L1.3>A (241), L1.2>E (242), G1>A (244), A115>S (337), P116>S (338) (238-347), CH3 E12 (363), M14 (365) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-214')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (100%)) [7.3.8] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (233-233'':236-236'')-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO)-K1SVcell line, glycoform alfa
avdoralimab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* C5AR1 (récepteur 1 du complément C5a, récepteur 1 de l'anaphylatoxine du complément C5 (C5a, C5 Pr678-751), CD88)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-454) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-13*01 (93.8%) -(IGHD) - IGHJ3*02 (100%)) [8.7.18] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3>G1m17,nG1m1 (CH1 K120 (221) (125-222), charnière 1-15 (223-237), CH2 L1.3>A (241), L1.2>E (242), G1>A (244), A115>S (337), P116>S (338) (238-347), CH3 E12 (363), M14 (365) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (100%)) [7.3.8] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (233-233'':236-236'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire K1SV, glycoforme alfa
avdoralimab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* C5AR1 (receptor 1 del complemento C5a, receptor 1 de la anafilatoxina del complemento C5 (C5a, C5 Pr678-751), CD88)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-454) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-13*01 (93.8%) -(IGHD) - IGHJ3*02 (100%)) [8.7.18] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3>G1m17,nG1m1 (CH1 K120 (221) (125-222), bisagra 1-15 (223-237), CH2 L1.3>A (241), L1.2>E (242), G1>A (244), A115>S (337), P116>S (338) (238-347), CH3 E12 (363), M14 (365) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (98.9%) -IGKJ2*01 (100%)) [7.3.8] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (233-233'':236-236'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular K1SV, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYVMHWVRQA TGKGLEWVSA  50
IDTGGGTYYA DSVKGRFTIS RENAKNSLYL QMNSLRAGDT AVYYCARDYY 100
YYASGSYYKA FDIWGQGTMV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL 200
GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE AEGAPSVFLF 250
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE 300
EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPSSIE KTISKAKGQP 350
REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT 400
TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL 450
SPGK                                                    454
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SRYLAWYQQK PGQAPRLLIY  50
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSPLTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-95 151-207 268-328 374-432
22"-95" 151"-207" 268"-328" 374"-432"
Intra-L (C23-C104) 23'-89' 134'-194'
23'"-89'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 227-214' 227"-214'"
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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

avizakimabum #

avizakimab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL21 (interleukin 21)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain humanized (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (213) (117-214), hinge 1-15 (215-229), CH2 M15.1>Y (251), S16>T (253), T18>E (255) (IGHG1v21) (230-339), CH3 E12 (355), M14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-NL1*01 (86.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimer (225-225":228-228")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

avizakimab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL21 (interleukine 21)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (213) (117-214), charnière 1-15 (215-229), CH2 M15.1>Y (251), S16>T (253), T18>E (255) (IGHG1v21) (230-339), CH3 E12 (355), M14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-NL1*01 (86.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

avizakimab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL21 (interleukina 21)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (213) (117-214), bisagra 1-15 (215-229), CH2 M15.1>Y (251), S16>T (253), T18>E (255) (IGHG1v21) (230-339), CH3 E12 (355), M14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-NL1*01 (86.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYWMHWVRQA PGQGLEWMGT  50
IDPSDQYTIY SQNFKGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYG 100
FAMDYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK     446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NFLNWYQQKP GKAVKLLIYY  50
TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCQQ GHTLPRTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 143-199 260-320 366-424
22"-96" 143"-199" 260"-320" 366"-424"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 219-214' 219"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 225-225" 228-228"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
296, 296"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

axatilimabum #
axatilimab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor, CSF-1R, CSF-1-R, macrophage colony-stimulating factor 1 receptor, c-fms, FMS, CD115)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain humanized (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-70*11 (89.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.9%)) [10.7.18] (1-126) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (127-224), hinge S10>P (234)(225-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (127-443)], (140-214')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-6*01 (87.2%) -IGKJ4*01 (100.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) DG44 cell line, glycoform alfa

axatilimab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (récepteur du facteur 1 stimulant de colonies, CSF-1R, CSF-1-R, récepteur du facteur 1 stimulant des colonies de macrophages, c-fms, FMS, CD115)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 humanisée (1-453) [VH (Homo sapiens IGHV2-70*11 (89.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.9%)) [10.7.18] (1-126) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (127-224), charnière S10>P (234)(225-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (127-443)], (140-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-6*01 (87.2%) -IGKJ4*01 (100.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire DG44, glycoforme alfa

axatilimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (receptor del factor 1 estimulante de colonias, CSF-1R, CSF-1-R, receptor del factor 1 estimulante de las colonias de macrófagos, c-fms, FMS, CD115)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 humanizada (1-453) [VH (Homo sapiens IGHV2-70*11 (89.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.9%)) [10.7.18] (1-126) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (127-224), bisagra S10>P (234)(225-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (127-443)], (140-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-6*01 (87.2%) -IGKJ4*01 (100.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular DG44, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVTLKESGPA LVKPTQTLTL TCTFSGFSLT TYGMGVGWIR QPPGKALEWL  50
ANIWWDDDKY YNPSLKNRLT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCARI 100
GPIKYPTAPY RYFDFWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA 150
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS 200
SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
LGK                                                     453
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY DNLAWYQQKP GKAPKLLIYY  50
ASSLQDGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLQ DSEYPWTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 153-209 267-327 373-431
22"-97" 153"-209" 267"-327" 373"-431"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 140-214' 140"-214'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 232-232" 235-235"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
303, 303"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
453, 453"

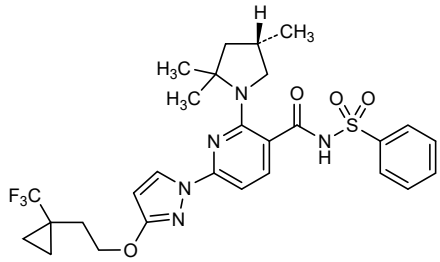
bamocaftorum

bamocaftor — (1^4S)-*N*-(benzenesulfonyl)-1^2,1^2,1^4-trimethyl-7^1-(trifluoromethyl)-4-oxa-2(2,6)-pyridina-3(1,3)-pyrazola-1(1)-pyrrolidina-7(1)-cyclopropanaheptaphane-2^3-carboxamide

bamocaftor — (1^4S)-*N*-(benzènesulfonyl)-1^2,1^2,1^4-triméthyl-7^1-(trifluorométhyl)-4-oxa-2(2,6)-pyridina-3(1,3)-pyrazola-1(1)-pyrrolidina-7(1)-cyclopropanaheptaphane-2^3-carboxamide

bamocaftor — (1^4S)-*N*-(bencenosulfonil)-1^2,1^2,1^4-trimetil-7^1-(trifluorometil)-4-oxa-2(2,6)-piridina-3(1,3)-pirazola-1(1)-pirrolidina-7(1)-ciclopropanaheptafano-2^3-carboxamida

$C_{28}H_{32}F_3N_5O_4S$



batoclimabum #

batoclimab — immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* FCGRT (Fc fragment of IgG receptor and transporter, neonatal Fc receptor, FcRn, transmembrane alpha chain of the neonatal receptor)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-39*02 (91.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [10.7.13] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (218) (122-219), hinge 1-15 (220-234), CH2 L1.3>A (238), L1.2>A (239) (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-213')-disulfide with lambda light chain *Homo sapiens* (1'-214') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*02 (97.9%) -IGLJ2*01 (100%)) [6.3.11] (1'-108') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (109'-214')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO)-S cell line, glycoform alfa

batoclimab — immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* FCGRT (transporteur et récepteur du fragment Fc des IgG, récepteur Fc néonatal, FcRn, chaîne alpha transmembranaire du récepteur néonatal)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*;
chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-39*02 (91.9%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (86.7%)) [10.7.13] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3,nG1m1 (CH1 R120 (218) (122-219), charnière 1-15 (220-234), CH2 L1.3>A (238), L1.2>A (239) (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-213')-disulfure avec la chaîne légère lambda *Homo sapiens* (1'-214') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*02 (97.9%) -IGLJ2*01 (100%)) [6.3.11] (1'-108') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (109'-214')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire CHO-S, glycoforme alfa

batoclimab

inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* FCGRT (transportador y receptor del fragmento Fc de las IgG, receptor Fc neonatal, FcRn, cadena alfa transmembranaria del receptor neonatal)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-39*02 (91.9%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (86.7%)) [10.7.13] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3,nG1m1 (CH1 R120 (218) (122-219), bisagra 1-15 (220-234), CH2 L1.3>A (238), L1.2>A (239) (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-213')-disulfuro con la cadena ligera lambda *Homo sapiens* (1'-214') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*02 (97.9%) -IGLJ2*01 (100%)) [6.3.11] (1'-108') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (109'-214')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular CHO-S, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QLLLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI  50
GTIYYSGNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLKLSSVTAA DTAVYYCARR 100
AGILTGYLDS WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD  50
SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG 100
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW 150
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE 200
GSTVEKTVAP TECS                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 148-204 265-325 371-429
22"-97" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 22'-87' 136'-195'
22'"-87'" 136'"-195'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-213' 224"-213"
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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

befovacimabum #

befovacimab

immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TFPI (tissue factor pathway inhibitor, lipoprotein-associated coagulation inhibitor)], monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain *Homo sapiens* (1-442) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01(93.3%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (118-215), hinge 1-12 (216-227), CH2 (228-336), CH3 (337-441), CHS K2>del (442)) (118-442)], (131-211')-disulfide with lambda light chain humanized (1'-212') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-1*01 (86.2%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (107'-212')]; dimer (131-219":220-220":223-223":226-226")-tetrakisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-K1SV cell line, glycoform alfa

béfovacimab

immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, inhibiteur de la coagulation associée aux lipoprotéines)], anticorps monoclonal;

chaîne lourde gamma2 *Homo sapiens* (1-442) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (93.9%) -(IGHD) - IGHJ4*01(93.3%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (118-215), charnière 1-12 (216-227), CH2 (228-336), CH3 (337-441), CHS K2>del (442)) (118-442)], (131-211')-disulfure avec la chaîne légère lambda humanisée (1'-212') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-1*01 (86.2%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (107'-212')]; dimère (131-219":220-220":223-223":226-226")-tétrakisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire K1SV, glycoforme alfa

befovacimab

inmunoglobulina G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular, inhibidor de la coagulación asociada con las lipoproteínas)], anticuerpo humanizado;
cadena pesada gamma2 *Homo sapiens* (1-442) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (93.9%) -(IGHD) - IGHJ4*01(93.3%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (118-215), bisagra 1-12 (216-227), CH2 (228-336), CH3 (337-441), CHS K2>del (442)) (118-442)], (131-211')-disulfuro con la cadena ligera lambda humanizada (1'-212') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-1*01 (86.2%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (107'-212')]; dímero (131-219":220-220":223-223":226-226")-tetrakisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular K1SV, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYGMDWVRQA PGKGLEWVSS  50
IRGSRGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARLY 100
RYWFDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SNFGTQTYTC 200
NVDHKPSNTK VDKTVERKCC VECPPCPAPP VAGPSVFLFP PKPKDTLMIS 250
RTPEVTCVVV DVSHEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTFRVVS 300
VLTVVHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPAPIEK TISKTKGQPR EPQVYTLPPS 350
REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPMLDSDGSF 400
FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG          442
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
SYELTQPPSV SVSPGQTARI TCSGDNLPKY YAHWYQQKPG QAPVVVIFYD  50
VNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCQAW WSSTPVFGGG 100
TKLTVLGQPK AAPSVTLFPP SSEELQANKA TLVCLISDFY PGAVTVAWKA 150
DSSPVKAGVE TTTPSKQSNN KYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGS 200
TVEKTVAPTE CS                                          212
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 144-200 257-317 363-421
22"-96" 144"-200" 257"-317" 363'-421"
Intra-L (C23-C104) 22'-87' 134'-193'
22'"-87'" 134'"-193'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 131-211' 131"-211'"
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 219-219" 220-220" 223-223" 226-226"

*In addition to the isoform A, isoform A/B characterized by an inter-H-H (h 4 - CH1 10) 219-131" and an inter-H-L (h 4- CL 126) 219"-211'", instead of the inter-H-H (h 4 - h 4) 219-219" and of one of the two inter-H-L (CH1 10-CL 126) 131"-211'";
*En plus de l'isoforme A, isoforme A/B caractérisée par un inter-H-H (h 4 - CH1 10) 219-131" et un inter-H-L (h 4- CL 126) 219"-211'", au lieu de l'inter-H-H (h 4 - h 4) 219-219" et de l'un des deux inter-H-L (CH1 10-CL 126) 131"-211'";
*Además de la isoforma A, isoforma A/B caracterizado por un inter-H-H (h4 - CH1 10) 219-131" y un inter-H-L (h 4- CL 126) 219"-211'", en lugar del inter-H-H (h 4 - h 4) 219-219" y uno de los dos inter-H-L (CH1 10-CL 126) 131"-211'";

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
293, 293"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

benufutamabum #

benufutamab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF10B (tumor necrosis factor receptor superfamily member 10B, death receptor 5, DR5, TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 2, TRAIL-R2, TR-2, CD262)], monoclonal antibody; gamma1 heavy chain chimeric (1-447) [VH (*Mus musculus* IGHV14-3*02 G63>T (56) (87.8%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (86.7%)/*Homo sapiens*IGHV1-3*01 G63>T (56) (71.4%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03,G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (215) (119-216), hinge 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 E12 (357), M14 (359), E109>G (431) (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-214')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (89.5%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO)-DG44 cell line, glycoform alfa
bénufutamab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF10B (membre 10B de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, récepteur de mort 5, DR5, récepteur 2 de TRAIL, TRAIL-R2, TR-2, CD262)], anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 chimérique (1-447) [VH (*Mus musculus* IGHV14-3*02 G63>T (56) (87.8%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (86.7%)/*Homo sapiens*IGHV1-3*01 G63>T (56) (71.4%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (215) (119-216), charnière 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 E12 (357), M14 (359) E109>G (431) (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (89.5%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire DG44, glycoforme alfa
benufutamab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF10B (miembro 10B de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral, receptor de muerte 5, DR5, receptor 2 de TRAIL, TRAIL-R2, TR-2, CD262)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 quimérica (1-447) [VH (*Mus musculus* IGHV14-3*02 G63>T (56) (87.8%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (86.7%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 G63>T (56) (71.4%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (215) (119-216), bisagra 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 E12 (357), M14 (359) E109>G (431) (342-446), CHS K2>del (447)) (119-447)], (221-214')-disulfuro con lacadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (89.5%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular DG44, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLQQSGAE VVKPGASVKL SCKASGFNIK DTFIHWVKQA PGQGLEWIGR  50
IDPANTNTKY DPKFQGKATI TTDTSSNTAY MELSSLRSED TAVYYCVRGL 100
YTYYFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH GALHNHYTQK SLSLSPG    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSIS NNLHWYQQKP GQAPRLLIKF  50
ASQSITGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ GNSWPYTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications

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

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

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

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

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

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

H CH2 N84.4:
298, 298"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

betibeglogenum autotemcelum

betibeglogene autotemcel

Autologous CD34+ hematopoietic stem cells transduced *ex vivo* with *betibeglogene darolentivec (116)(78)*, a self-inactivating human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-derived lentiviral vector encoding a T87Q-mutated form of the human hemoglobin subunit beta (HBB, beta-globin) gene under the control of a human β-globin promoter and a 3' β-globin enhancer.

bétibéglogène autotemcel

Cellules souches hématopoïétiques CD34+ autologues transduites *ex vivo* avec le *bétibéglogène darolentivec (116)(78)*, vecteur lentiviral auto-inactivant dérivé du virus de l'immunodéficience humaine-1 (HIV-1) codant pour une forme mutée (T87Q) du gène de la sous-unité bêta de l'hémoglobine humaine (HBB, bêta-globine) sous le contrôle d'un promoteur de la β-globine humaine et un activateur de la β-globine en position 3'.

betibeglogén autotemcel

Células madre hematopoyéticas CD34+ autólogas transducidas *ex vivo* con *betibeglogeéne darolentivec (116)(78)*, un vector lentiviral, auto-inactivante, derivado del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) que codifica para una forma mutada T87Q del gen de la subunidad beta de la hemoglobina humana (HBB, beta globina) bajo el control del promotor de la β-globina humana y un potenciador de la β-globina localizado en posición 3'.

branebrutinibum

branebrutinib

4-[(3*S*)-3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl]-5-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indole-7-carboxamide

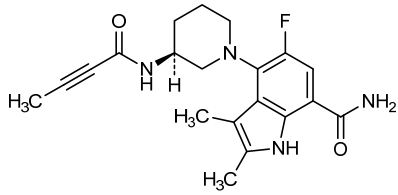
branébrutinib

4-[(3*S*)-3-(but-2-ynamido)pipéridin-1-yl]-5-fluoro-2,3-diméthyl-1*H*-indole-7-carboxamide

branebrutinib

4-[(3*S*)-3-(but-2-inamido)piperidin-1-il]-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

$C_{20}H_{23}FN_4O_2$



brensocatibum

brensocatib

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl}-1,4-oxazepane-2-carboxamide

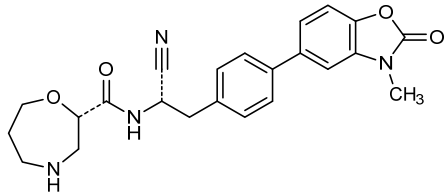
brensocatib

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phényl]éthyl}-1,4-oxazépane-2-carboxamide

brensocatib

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil}-1,4-oxazepano-2-carboxamida

$C_{23}H_{24}N_4O_4$



brepocitinibum

brepocitinib

[(1*S*)-2,2-difluorocyclopropyl](3-{2-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)methanone

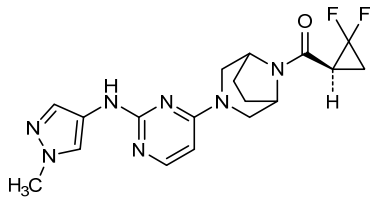
brépocitinib

[(1*S*)-2,2-difluorocyclopropyl](3-{2-[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)méthanone

brepocitinib

[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil](3-{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metanona

$C_{18}H_{21}F_2N_7O$



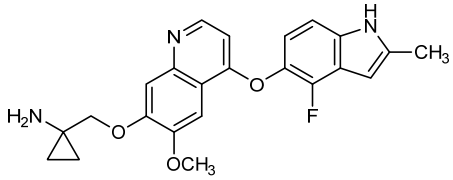
catequentinibum

catequentinib 1-[({4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinolin-7-yl}oxy)methyl]cyclopropan-1-amine

catéquentinib 1-[({4-[(4-fluoro-2-méthyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-méthoxyquinoléin-7-yl}oxy)méthyl]cyclopropan-1-amine

catequentinib 1-[({4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxo]-6-metoxiquinolein-7-il}oxi)metil]ciclopropan-1-amina

$C_{23}H_{22}FN_3O_3$



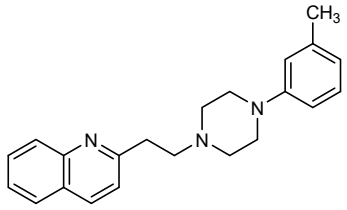
centhaquinum

centhaquine 2-{2-[4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl]ethyl]quinoline

centhaquine 2-{2-[4-(3-méthylphényl)pipérazin-1-yl]éthyl]quinoléine

centhaquina 2-{2-[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]etil]quinoleina

$C_{22}H_{25}N_3$



cinrebafuspum alfa #

cinrebafusp alfa [S^{228}>P,F^{234}>A,L^{235}>A] immunoglobulin G4-kappa (chimeric human-*Mus musculus*, anti-(receptor tyrosine-protein kinase erbB-2, ERBB2, HER2)) fused on both heavy chains (1-447, 1''-447'') via a $(G_4S)_3$ linker (448-462, 448''-462'') to a CD137 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, TNFRSF9, 4-1BB)-targeting mutant (23 exchanged residues) of human lipocalin-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL, oncogene 24p3, siderocalin) (463-640, 463''-640''):
gamma4 heavy chain fused to lipocalin-2 mutein (1-640) [*Homo sapiens* VH CH1 CH2 CH3 (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 -(IGHD)- IGHJ4*01 [CDRKabatH1: DTYIH (31-35); CDRKabatH2: RIYPTNGYTRYADSVKG (50-66); CDRKabatH3: WGGDGFYAMDY (99-109)] (1-120) - *Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (121-218), hinge (S^{228}>P) (219-230), CH2 (F^{234}>A, L^{235}>A) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (1-447) - $(G_4S)_3$ linker (448-462) -human lipocalin-2 [mutant Q^{28}>H, L^{36}>Q, A^{40}>I, I^{41}>R, Q^{49}>I, Y^{52}>M, N^{65}>D, S^{68}>M, L^{70}>K, R^{72}>D, K^{73}>D, D^{77}>M, W^{79}>D, R^{81}>W, C^{87}>S, N^{96}>K, Y^{100}>F, L^{103}>H, Y^{106}>S, K^{125}>F, S^{127}>F, Y^{132}>E, K^{134}>Y (1-178)] (463-640)], (134-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* VL CL (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 -IGKJ1*01 [CDRKabatL1: RASQDVNTAVA (24'-34'); CDRKabatL2: SASFLYS (50'-56'); CDRKabatL3: QQHYTTPPT (89'-97')] (1'-107') - *Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (226-226'':229-229'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

cinrébafusp alfa	[S^{228}>P,F^{234}>A,L^{235}>A]immunoglobuline G4-kappa (chimérique humaine-*Mus musculus*, anti-(récepteur tyrosine-protéine kinase erbB-2, ERBB2, HER2)) fusionnée sur les deux chaînes lourdes (1-447, 1''-447'') via un linker $(G_4S)_3$ (448-462, 448''-462'') à un mutant de la lipocaline-2 humaine (lipocaline associée à la gélatinase neutrophile, NGAL, oncogène 24p3, sidérocaline) ciblant le CD137 (membre 9 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, TNFRSF9, 4-1BB) (23 résidus échangés) (463-640, 463''-640''): chaîne lourde gamma4 fusionnée à une mutéine de la lipocaline-2 (1-640) [*Homo sapiens* VH CH1 CH2 CH3 (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 -(IGHD)- IGHJ4*01 [CDRKabatH1: DTYIH (31-35); CDRKabatH2: RIYPTNGYTRYADSVKG (50-66); CDRKabatH3: WGGDGFYAMDY (99-109)] (1-120) - *Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (121-218), charnière (S^{228}>P) (219-230), CH2 (F^{234}>A, L^{235}>A) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (1-447) -$(G_4S)_3$ linker (448-462) - lipocaline-2 humaine [mutant Q^{28}>H, L^{36}>Q, A^{40}>I, I^{41}>R, Q^{49}>I, Y^{52}>M, N^{65}>D, S^{68}>M, L^{70}>K, R^{72}>D, K^{73}>D, D^{77}>M, W^{79}>D, R^{81}>W, C^{87}>S, N^{96}>K, Y^{100}>F, L^{103}>H, Y^{106}>S, K^{125}>F, S^{127}>F, Y^{132}>E, K^{134}>Y (1-178)] (463-640)], (134-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* VL CL (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 -IGKJ1*01 [CDRKabatL1: RASQDVNTAVA (24'-34'); CDRKabatL2: SASFLYS (50'-56'); CDRKabatL3: QQHYTTPPT (89'-97')] (1'-107') - *Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa
cinrebafusp alfa	[S^{228}>P,F^{234}>A,L^{235}>A] inmunoglobulina G4-kappa (quimérica humana-*Mus musculus*, anti-(receptor tirosina-proteína kinasa erbB-2, ERBB2, HER2)) fusionada a las dos cadenas pesadas (1-447, 1''-447'') a través de un conector $(G_4S)_3$ (448-462, 448''-462'') con un mutante de la lipocalina-2 humana (lipocalina asociada con la gelatinasa neutrófila, NGAL, oncogen 24p3, siderocalina) dirigidos al CD137 (miembro 9 de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral, TNFRSF9, 4-1BB) (23 residuos intercambiados) (463-640, 463''-640''): cadena pesada gamma4 fusionada con une muteína de la lipocalina-2 (1-640) [*Homo sapiens* VH CH1 CH2 CH3 (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 -(IGHD)- IGHJ4*01 [CDRKabatH1: DTYIH (31-35); CDRKabatH2: RIYPTNGYTRYADSVKG (50-66); CDRKabatH3: WGGDGFYAMDY (99-109)] (1-120) - *Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (121-218), bisagra (S^{228}>P) (219-230), CH2 (F^{234}>A, L^{235}>A) (231-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (1-447) -$(G_4S)_3$ conector (448-462) - lipocalina-2 humana [mutante Q^{28}>H, L^{36}>Q, A^{40}>I, I^{41}>R, Q^{49}>I, Y^{52}>M, N^{65}>D, S^{68}>M, L^{70}>K, R^{72}>D, K^{73}>D, D^{77}>M, W^{79}>D, R^{81}>W, C^{87}>S, N^{96}>K, Y^{100}>F, L^{103}>H, Y^{106}>S, K^{125}>F, S^{127}>F, Y^{132}>E, K^{134}>Y (1-178)] (463-640)], (134-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* VL CL (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 -IGKJ1*01 [CDRKabatL1: RASQDVNTAVA (24'-34'); CDRKabatL2: SASFLYS (50'-56'); CDRKabatL3: QQHYTTPPT (89'-97')] (1'-107') - *Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro, producido por de las celúlas ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Sequence / Séquence / Secuencia:
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada:

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR  50
IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG 100
GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGKGGG 450
GSGGGGSGGG GSQDSTSDLI PAPPLSKVPL QQNFQDNQFH GKWYVVGQAG 500
NIRLREDKDP IKMMATIYEL KEDKSYDVTM VKFDDKKCMY DIWTFVPGSQ 550
PGEFTLGKIK SFPGHTSSLV RVVSTNYNQH AMVFFKFVFQ NREEFYITLY 600
GRTKELTSEL KENFIRFSKS LGLPENHIVF PVPIDQCIDG             640
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera:

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS  50
ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

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

intra-H: IgG4:	22-96, 147-203, 261-321, 367-425, 22"-96", 147"-203", 261"-321", 367"-425"
lipocalin-2:	538-637, 538"-637"
intra-L:	23'-88', 134'-194', 23'"-88'", 134'"-194'"
inter-H-L:	134-214', 134"-214'"
inter-H-H:	226-226", 229-229"

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
N297, N297"

cosibelimabum #

cosibelimab

immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD274 (programmed death ligand 1, PDL1, PD-L1, B7 homolog 1, B7H1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*01 (93.9%) -(IGHD) - IGHJ1*01(100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), hinge 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359) L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-217')-disulfide with lambda light chain *Homo sapiens* (1'-218') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV6-57*01 (96.9%) -IGLJ2*01 (91.7%)) [8.3.11] (1'-112') - *Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (113'-218')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells, glycoform alfa

cosibélimab

immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligand 1 de mort programmée, PDL1, PD-L1, homologue 1 de B7, B7H1)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*;
chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*01 (93.9%) -(IGHD) - IGHJ1*01(100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), charnière 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-217')-disulfure avec la chaîne légère lambda *Homo sapiens* (1'-218') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV6-57*01 (96.9%) -IGLJ2*01 (91.7%)) [8.3.11] (1'-112') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (113'-218')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

cosibelimab

inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligando 1 de muerte programada, PDL1, PD-L1, homólogo 1 de B7, B7H1)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*01 (93.9%) -(IGHD) - IGHJ1*01(100%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), bisagra 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-217')-disulfuro con la cadena ligera lambda *Homo sapiens* (1'-218') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV6-57*01 (96.9%) -IGLJ2*01 (91.7%)) [8.3.11] (1'-112') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (113'-218')];
dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RSAISWVRQA PGQGLEWMGV  50
IIPAFGEANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGR 100
QMFGAGIDFW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
NFMLTQPHSV SESPGKTVTI SCTRSSGSID SNYVQWYQQR PGSAPTTVIY  50
EDNQRPSGVP DRFSGSIDSS SNSASLTISG LKTEDEADYY CQSYDSNNRH 100
VIFGGGTKLT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEE LQANKATLVC LISDFYPGAV 150
TVAWKADSSP VKAGVETTTP SKQSNNKYAA SSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQ 200
VTHEGSTVEK TVAPTECS                                    218
```

Post-translational modifications
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'-91' 140'-199'
22'"-91'" 140'"-199'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-217' 223"-217'"
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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

dirloctocogenum samoparvovecum #

dirloctocogene samoparvovec

A recombinant non-replicating adeno-associated virus vector with a bio-engineered capsid derived by DNA shuffling of 10 AAV capsid sequences (AAV1, 2, 3B, 4, 5, 6 8, 9, avian and bovine AAV) followed by *in vivo* selection in Fah−/−/Rag2−/−/Il2rg−/− (FRG) mice partially repopulated with human hepatocytes. The vector has AAV2 genomic inverted terminal repeats (ITR) and encodes a human B-domain-deleted blood coagulation factor VIII (hF8, FVIII) under the control of a modified transthyretin (TTRm) promoter.
Note: the nucleotide sequence of the vector is a modification of the one of the vector of *rovoctocogene durparvovec (Prop. INN List 120, Rec. INN List 82).*

dirloctocogène samoparvovec	Vecteur viral adéno-associé recombinant non-répliquant avec une capside obtenue par bio-ingénierie dérivée du mélange des séquences de l'ADN de 10 capsides de AAV (AAV1, 2, 3B, 4, 5, 6, 8, 9, AAV aviaire et AAV bovin) suivi de la sélection *in vivo* chez des souris Fah−/−/Rag2−/−/Il2rg−/− (FRG) partiellement repeuplés avec des hépatocytes humains. Le vecteur contient les séquences inverses terminales répétées (ITR) de AAV2 et code pour le facteur de coagulation sanguine VIII humain (hF8, FVIII), dont le domaine B a été supprimé, sous le contrôle d'un promoteur modifié de la transthyrétine (TTRm). Note: la séquence de nucléotides du vecteur est une modification de celle du vecteur du *rovoctocogène durparvovec (DCI Prop. Liste 120, DCI Rec. Liste 82)*.
dirloctocogén samoparvovec	Un vector de virus adenoasociado recombinante no replicativo con una cápsida bioingenierizada mediante la mezcla de secuencias de DNA de 10 cápsidas de AAV (AAV1, 2, 3B, 4, 5, 6, 8, 9, AAV aviar y AAV bovino) seguido de selección in vivo en ratones Fah−/−/Rag2−/−/Il2rg−/− (FRG) parcialmente repoblados con hepatocitos humanos. El vector tiene repeticiones terminales invertidas (ITR) genómicas de AAV2 y codifica para un factor de coagulación sanguíneo VIII humano (hF8, FVIII) con el dominio B delecionado, bajo el control de un promotor de transtiretina modificado (TTRm). Nota: la secuencia de nucleótidos del vector es una modificación de la del vector de *rovoctocogén durparvovec (DCI Prop. Lista 120, DCI Rec. Lista 82).*

dovanvetmabum #

dovanvetmab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Felis catus* IL31 (interleukin 31)], felinized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain felinized (1-457) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (72.4%) -(IGHD) -IGHJ3*01(80.0%)) [8.8.15] (1-122) -*Felis catus* IGHG1*01 (CH1 (123-220), hinge 1-18 (221-238), CH2 ML1.4-1.3>AA (242-243), G1.1>A (245) (239-348), CH3 (349-455), CHS (456-457)) (123-457)], (137-214')-disulfide with kappa light chain felinized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-6*01 (80.9%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Felis catus* IGKC*01 (99.1%) N122>Q (210) (108'-214')]; dimer (232-232'':234-234'':237-237'')-trisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO)-GS cell line, glycoform alfa
dovanvetmab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Felis catus* IL31 (interleukine 31)], anticorps monoclonal félinisé;

	chaîne lourde gamma1 félinisée (1-457) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (72.4%) -(IGHD) - IGHJ3*01(80.0%)) [8.8.15] (1-122) -*Felis catus* IGHG1*01 (CH1 (123-220), charnière 1-18 (221-238), CH2 ML1.4-1.3>AA (242-243), G1.1>A (245) (239-348), CH3 (349-455), CHS (456-457)) (123-457)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa félinisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-6*01 (80.9%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') - *Felis catus* IGKC*01 (99.1%) N122>Q (210) (108'-214')]; dimère (232-232":234-234":237-237")-trisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire GS, glycoforme alfa
dovanvetmab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Felis catus* IL31 (interleukina 31)], anticuerpo monoclonal felinizado; cadena pesada gamma1 felinizada (1-457) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (72.4%) -(IGHD) - IGHJ3*01(80.0%)) [8.8.15] (1-122) -*Felis catus* IGHG1*01 (CH1 (123-220), bisagra 1-18 (221-238), CH2 ML1.4-1.3>AA (242-243), G1.1>A (245) (239-348), CH3 (349-455), CHS (456-457)) (123-457)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa felinizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-6*01 (80.9%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') - *Felis catus* IGKC*01 (99.1%) N122>Q (210) (108'-214')]; dímero (232-232":234-234":237-237")-trisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular GS, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVLLVQSGAE VRTPGASVKI FCKASGYSFT SYTIHWLRQA PAQGLEWMGN  50
INPTSGYTEN NQRFKDRLTL TADTSTNTAY MELSSLRSAD TAMYYCARWG 100
FKYDGEWSFD VWGAGTTVTV SSASTTAPSV FPLAPSCGTT SGATVALACL 150
VLGYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ ASGLYSLSSM VTVPSSRWLS 200
DTFTCNVAHP PSNTKVDKTV RKTDHPPGPK PCDCPKCPPP EAAGAPSIFI 250
FPPKPKDTLS ISRTPEVTCL VVDLGPDDSD VQITWFVDNT QVYTAKTSPR 300
EEQFNSTYRV VSVLPILHQD WLKGKEFKCK VNSKSLPSPI ERTISKAKGQ 350
PHEPQVYVLP PAQEELSRNK VSVTCLIKSF HPPDIAVEWE ITGQPEPENN 400
YRTTPPQLDS DGTYFVYSKL SVDRSHWQRG NTYTCSVSHE ALHSHHTQKS 450
LTQSPGK                                               457
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIQMTQSPSS LSASPGDRVT ITCRASQGIS IWLSWYQQKP GNIPKVLINK  50
ASNLHIGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDAATYYCLQ SQTYPLTFGG 100
GTKLEIKRSD AQPSVFLFQP SLDELHTGSA SIVCILNDFY PKEVNVKWKV 150
DGVVQNKGIQ ESTTEQNSKD STYSLSSTLT MSSTEYQSHE KFSCEVTHKS 200
LASTLVKSFQ RSEC                                       214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 149-205 269-329 375-435
22"-96" 149"-205" 269"-329" 375"-435"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 11-CL 126) 137-214' 137"-214'"
Inter-H-H (h 12, h14, h 17) 232-232" 234-234" 237-237"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
305, 305'
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

efbemalenograstimum alfa #

efbemalenograstim alfa	human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) fragment fused via a peptidyl linker to a human immunoglobulin G2 Fc fragment variant, dimer:

[human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, pluripoietin) short [A[1],V[37],S[38],E[39]>del] isoform (1-174)]-[$GSG_3S(G_4S)_2$ linker (175-190)]-[human immunoglobulin G2 Fc fragment (223 C-terminal residues) (*Homo sapiens* IGHG2*01 (natural S^{344}>A variant); hinge (191-197), CH2 (P^{297}>S) (198-306), CH3 (307-411), CHS (412-413)(191-413)] fusion protein, dimer (193-193':196-196')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

efbémalénograstim alfa

fragment du facteur de stimulation des colonies de granulocytes humain (G-CSF) lié par un peptide à un variant du fragment Fc de l'immunoglobuline humaine G2, dimère:
[facteur humain de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF, pluripoïétine) [A[1],V[37],S[38],E[39]>del] isoforme courte (1-174)]-[$GSG_3S(G_4S)_2$ linker (175-190)]-[fragment Fc de l'immunoglobuline humaine G2 (résidus 223 C-terminaux) (*Homo sapiens* IGHG2*01 (variant natural S^{344}>A); charnière (191-197), CH2 (P^{297}>S) (198-306), CH3 (307-411), CHS (412-413)(191-413)] protéine de fusion, dimère (193-193':196-196')-bisdisulfure, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

efbemalenograstim alfa

fragmento del factor de estimulación de las colonias de granulocitos humano (G-CSF) que se une por un péptido a una variante del fragment Fc de la inmunoglobulina humana G2, dímero:
[factor humano de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF, pluripoyetina) [A[1],V[37],S[38],E[39]>del] isoforma corta (1-174)]-[$GSG_3S(G_4S)_2$ conector (175-190)]-[fragmento Fc de la inmunoglobulina humana G2 (residuo 223 C-terminal) (*Homo sapiens* IGHG2*01 (variante natural S^{344}>A); bisagra (191-197), CH2 (P^{297}>S) (198-306), CH3 (307-411), CHS (412-413)(191-413)] proteína de fusión, dímero (193-193':196-196')-bisdisulfuro, producido por las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Sequence / Séquence / Secuencia:

```
TPLGPASSLP QSFLLKCLEQ VRKIQGDGAA LQEKLCATYK LCHPEELVLL  50
GHSLGIPWAP LSSCPSQALQ LAGCLSQLHS GLFLYQGLLQ ALEGISPELG 100
PTLDTLQLDV ADFATTIWQQ MEELGMAPAL QPTQGAMPAF ASAFQRRAGG 150
VLVASHLQSF LEVSYRVLRH LAQPGSGGGS GGGGSGGGGS VECPPCPAPP 200
VAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVQ FNWYVDGVEV 250
HNAKTKPREE QFNSTFRVVS VLTVVHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPASIEK 300
TISKTKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 350
GQPENNYKTT PPMLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN 400
HYTQKSLSLS PGK                                         413
```

Disulfide bridge location / Position des ponts disulfure / Posición de los puentes disulfuro
intra-G-CSF: 36-42, 64-74, 36'-42', 64'-74'
intra-IgG2 Fc: 227-287, 333-391, 227'-287', 333'-391'
inter-IgG2 Fc: 193-193', 196-196'

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
N-linked glycans: Asn263, Asn263"
O-linked glycans: Thr133, Thr133'

efmitermantum alfa #
efmitermant alfa

human follistatin fragment fused via a peptidyl linker to a human immunoglobulin G2 Fc fragment, dimer:

[human follistatin (FST, FS, activin-binding protein) (1-291)-peptide]-[TG_3 linker (292-295)]-[human immunoglobulin G2 Fc fragment (223 C-terminal residues) [*Homo sapiens* IGHG2*01; hinge (296-302), CH2 (303-411), CH3 (412-516), CHS (517-518)] (296-518) (natural S^{449}>A variant)] fusion protein, dimer (198-198':201-201')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

efmitermant alfa

fragment de la follistatine humaine fusionnée via un peptide à un fragment Fc de l'immunolgobuline humaine G2, dimère:
[follistatine humaine (FST, FS, protéine liant l'activine) (1-291)-peptide]-[TG_3 linker (292-295)]-[fragment Fc de l'immunoglobuline G2 humaine (223 résidus C-terminaux) [*Homo sapiens* IGHG2*01; charnière (296-302), CH2 (303-411), CH3 (412-516), CHS (517-518)] (296-518) (variant naturel S^{449}>A)] protéine de fusion, dimère (198-198':201-201')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

efmitermant alfa

fragmento de la folistatina humana fusionada a través de un péptido con un fragmento Fc de la inmunolgobulina humana G2, dímero:
[folistatina humana (FST, FS, proteína que se una a la activina) (1-291)-péptido]-[TG_3 conector (292-295)]-[fragmento Fc de la inmunoglobulina G2 humana (residuo 223 C-terminal) [*Homo sapiens* IGHG2*01; bisagra (296-302), CH2 (303-411), CH3 (412-516), CHS (517-518)] (296-518) (variante naturel S^{449}>A)] proteína de fusión, dímero (198-198':201-201')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Sequence / Séquence / Secuencia

```
GNCWLRQAKN GRCQVLYKTE LSKEECCSTG RLSTSWTEED VNDNTLFKWM  50
IFNGGAPNCI PCKETCENVD CGPGKKCRMN KKNKPRCVCA PDCSNITWKG 100
PVCGLDGKTY RNECALLKAR CKEQPELEVQ YQGRCKKTCR DVFCPGSSTC 150
VVDQTNNAYC VTCNRICPEP ASSEQYLCGN DGVTYSSACH LRKATCLLGR 200
SIGLAYEGKC IKAKSCEDIQ CTGGKKCLWD FKVGRGRCSL CDELCPDSKS 250
DEPVCASDNA TYASECAMKE AACSSGVLLE VKHSGSCNSI STGGGVECPP 300
CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV 350
DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP 400
APIEKTISKT KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV 450
EWESNGQPEN NYKTTPPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH 500
EALHNHYTQK SLSLSPGK                                    518
```

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

intra-H, intra-H':	FST:	3-26, 13-59, 27-62, 66-77, 71-87, 89-121, 93-114, 103-135, 139-150, 144-160, 163-196, 167-189, 178-210, 216-227, 221-238, 241-273, 245-266, 255-287
	IgG2:	332-392, 438-496
inter-H-H':		298-298', 301-301'

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
Asn95, Asn259, Asn368

elexacaftorum

elexacaftor

N-(1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide

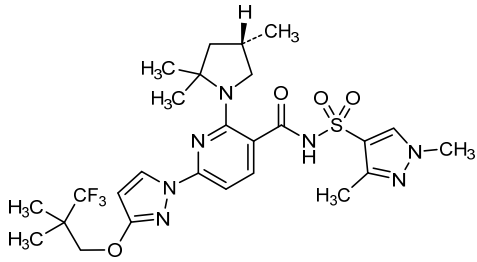
élexacaftor

N-(1,3-diméthyl-1*H*-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-diméthylpropoxy)-1*H*-pyrazol-1-yl]-2-[(4*S*)-2,2,4-triméthylpyrrolidin-1-yl]pyridine-3-carboxamide

elexacaftor

N-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida

$C_{26}H_{34}F_3N_7O_4S$



elivaldogenum autotemcelum #

elivaldogene autotemcel

Autologous CD34+ hematopoietic stem cells transduced *ex vivo* with *elivaldogene tavalentivec (115)(77)*, a VSV-G*-pseudotyped self-inactivating HIV-1-derived lentiviral vector (pLBP100 hALD) encoding human adrenoleukodystrophy (ALD) protein (ABCD1 gene) under the control of a modified myeloproliferative sarcoma virus promoter (MND**)
* VSV-G = vesicular stomatitis virus G envelope protein
** MND = myeloproliferative sarcoma virus enhancer with negative control region deleted, dl587rev primer-binding site substituted

élivaldogène autotemcel

Cellules souches hématopoïétiques CD34+ autologues transduites *ex vivo* avec l'*élivaldogène tavalentivec*, vecteur lentiviral dérivé du VIH-1 auto-inactivant (pLBP100 hALD) pseudotypé VSV-G*, codant pour la protéine humaine de l'adrénoleucodystrophie (ALD) (gène ABCD1), sous le contrôle d'un promoteur du virus du sarcome myéloprolifératif modifié (MND**)
* VSV-G = glycoprotéine G de l'enveloppe du virus de la stomatite vésiculaire
** MND = activateur du virus du sarcome myéloprolifératif dont la région de contrôle négatif a été supprimée, le site de liaison de l'amorce substitué par dl587rev

elivaldogén autotemcel

Células madre hematopoyéticas CD34+ autólogas transducidas *ex vivo* con *elivaldogéne tavalentivec (115)(77)*, un vector lentiviral, auto-inactivante, derivado del VIH-1 y seudotipado con VSV-G* (pLBP100 hALD), que codifica para la proteína de la adrenoleucodistrofia (ALD) humana (gen ABCD1), bajo el control de un promotor modificado del virus del sarcoma mieloproliferativo (MND**)
* VSV-G = proteína G de la envuelta del virus de la estomatitis vesicular
** MND = activator del virus del sarcoma mieloproliferativo con la región de control negativo delecionada y, el sitio de unión del primer dl587rev substituído

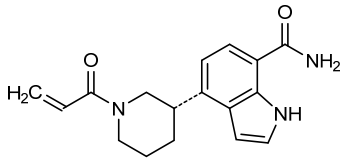
elsubrutinibum

elsubrutinib — 4-[(3*S*)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1*H*-indole-7-carboxamide

elsubrutinib — 4-[(3*S*)-1-(prop-2-énoyl)pipéridin-3-yl]-1*H*-indole-7-carboxamide

elsubrutinib — 4-[(3*S*)-1-(prop-2-enoil)piperidin-3-il]-1*H*-indol-7-carboxamida

$C_{17}H_{19}N_3O_2$



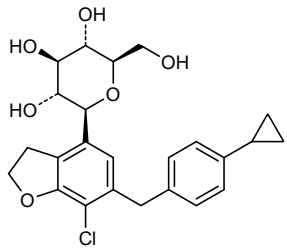
enavogliflozinum

enavogliflozin — (1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-{7-chloro-6-[(4-cyclopropylphenyl)methyl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-D-glucitol

énavogliflozine — (1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-{7-chloro-6-[(4-cyclopropylphényl)méthyl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-D-glucitol

enavogliflozina — (1*S*)-1,5-anhidro-1-*C*-{7-cloro-6-[(4-ciclopropilfenil)metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il}-D-glucitol

$C_{24}H_{27}ClO_6$



encelimabum #

encelimab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LAG3 (lymphocyte activating 3, lymphocyte-activation 3, CD223)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain humanized (1-441) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69-2*01 (78.1%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (91.7%)) [8.8.7] (1-114)-*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (115-212), hinge 1-12 S10>P (222) (213-224), CH2 (225-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (115-441)], (128-219')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2D-29*02 (89.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')];
dimer (220-220":223-223")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

encelimab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LAG3 (activateur 3 des lymphocytes, lymphocyte-activation 3, CD223)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 humanisée (1-441) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69-2*01 (78.1%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (91.7%)) [8.8.7] (1-114)-*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (115-212), charnière 1-12 S10>P (222) (213-224), CH2 (225-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (115-441)], (128-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2D-29*02 (89.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (220-220":223-223")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

encelimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LAG3 (activador 3 de los linfocitos, activación de linfocito 3, CD223)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 humanizada (1-441) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69-2*01 (78.1%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (91.7%)) [8.8.7] (1-114)-*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (115-212), bisagra 1-12 S10>P (222) (213-224), CH2 (225-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (115-441)], (128-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2D-29*02 (89.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (220-220":223-223")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGATVKI SCKASGFSIK DDYIHWVQQA PGKGLEWMGW  50
IDAMNDDSQY SSKFQGRVTI TVDTSTNTAY MKLSSLRSED TAVYYCTYAF 100
GGYWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP 150
VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTKTYTCNVD 200
HKPSNTKVDK RVESKYGPPC PPCPAPEFLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250
PEVTCVVVDV SQEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTYRVVSVL 300
TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSQE 350
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL 400
YSRLTVDKSR WQEGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSLG K          441
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSQSLV HSDSNTYLHW YLQKPGQSPQ  50
LLIYLVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YFCGQSTHVP 100
YAFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 141-197 255-315 361-419
22"-96" 141"-197" 255"-315" 361"-419"

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

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 128-219' 128"-219'"

Inter-H-H (h 8, h 11) 220-220" 223-223"

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

H CH2 N84.4:
291, 291"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

C-terminal lysine clipping:

H CHS K2:
441, 441"

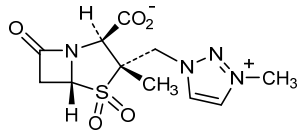
enmetazobactamum

enmetazobactam — (2*S*,3*S*,5*R*)-3-methyl-3-[(3-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium-1-yl)methyl]-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

enmétazobactam — (2*S*,3*S*,5*R*)-3-méthyl-3-[(3-méthyl-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium-1-yl)methyl]-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

enmetazobactam — (2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-3-[(3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium-1-il)metil]-4,4,7-trioxo-4λ^6-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato

$C_{11}H_{14}N_4O_5S$



epcoritamabum #

epcoritamab — immunoglobulin G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)] and anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, CD20)], monoclonal antibody, bispecific;
gamma1 heavy chain chimeric anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), hinge 1-15 (224-238), CH2L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfide with lambda light chain chimeric (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')];
gamma1 heavy chain *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1''-451'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1''-122'') -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, G1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), hinge 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3E12 (361), M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123''-451'')], (225''-214''')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimer (234-231'':237-234'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-S cell line, glycoform alfa

épcoritamab — immunoglobuline G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)] et anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membre 1 de la sous-famille A à 4 domaines transmembranaires, CD20)], anticorps monoclonal bispécifique;

	chaîne lourde gamma1 chimérique anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), charnière 1-15 (224-238), CH2 L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfure avec la chaîne légère lambda chimérique (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')]; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1''-451'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1''-122'') -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), charnière 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123''-451'')], (225''-214''')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimère (234-231''':237-234'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire CHO-S, glycoforme alfa
epcoritamab	inmunoglobulina G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 épsilon)] y anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (miembro 1 de la sub-familia A de 4 dominios transmembranarios, CD20)], anticuerpo monoclonal biespecífico; cadena pesada gamma1 quimérica anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), bisagra 1-15 (224-238), CH2 L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda quimérica (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')]; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1''-451'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1''-122'') -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), bisagra 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123''-451'')], (225''-214''')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%) -IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dímero (234-231''':237-234'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular CHO-S, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-CD3E)

```
EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR  50
IRSKYNNYAT YYADSVKDRF TISRDDSKSS LYLQMNNLKT EDTAMYYCVR 100
HGNFGNSYVS WFAYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL 250
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVAVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR 300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ 350
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 400
TTPPVLDSDG SFLLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS 450
LSPG                                                    454
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-CD2E)

```
QAVVTQEPSF SVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWVQQ TPGQAFRGLI  50
GGTNKRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QADDESIYFC ALWYSNLWVF 100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA 150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH 200
EGSTVEKTVA PTECS                                        215
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-CD20)

```
EVQLVESGGG LVQPDRSLRL SCAASGFTFH DYAMHWVRQA PGKGLEWVST  50
ISWNSGTIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI 100
QYGNYYYGMD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEFE GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVA VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
G                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-CD20)

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

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-98 152-208 269-329 375-433
22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 22'-90' 137'-196'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 228-214' 225"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 234-231" 237-234"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
305, 302"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

ezaladcigenum resoparvovecum

ezaladcigene resoparvovec

A recombinant non-replicating adeno-associated virus serotype 2 (rAAV2) vector encoding human aromatic-L-amino-acid decarboxylase (AADC, DOPA decarboxylase, DDC) under control of a cytomegalovirus (CMV) promoter.

ézaladcigène résoparvovec

vecteur viral adéno-associé recombinant de sérotype 2 non-répliquant (rAAV2) codant pour la décarboxylase des acides L-aminés aromatiques (AADC, DOPA décarboxylase, DDC) sous le contrôle d'un promoteur de cytomégalovirus (CMV)

ezaladcigén resoparvovec

Un vector de virus adenoasociado recombinante no replicativo del serotipo 2 (rAAV2), que codifica para la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC, DOPA decarboxilasa, DDC) bajo el control de un promotor de citomegalovirus (CMV).

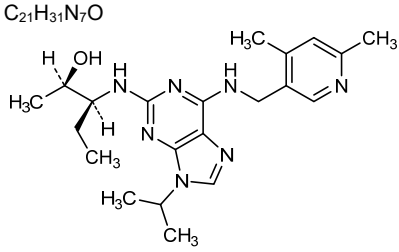
fadraciclibum

fadraciclib — (2*R*,3*S*)-3-{[6-{[(4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl]amino}-9-(propan-2-yl)-9*H*-purin-2-yl]amino}pentan-2-ol

fadraciclib — (2*R*,3*S*)-3-{[6-{[(4,6-diméthylpyridin-3-yl)méthyl]amino}-9-(propan-2-yl)-9*H*-purin-2-yl]amino}pentan-2-ol

fadraciclib — (2*R*,3*S*)-3-{[6-{[(4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]amino}-9-(propan-2-il)-9*H*-purin-2-il]amino}pentan-2-ol

$C_{21}H_{31}N_7O$



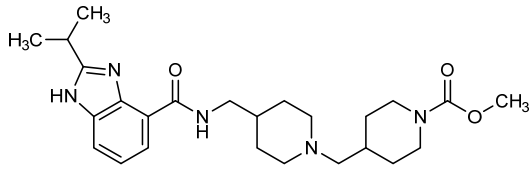
felcisetragum

felcisetrag — methyl 4-[(4-{[2-(propan-2-yl)-1*H*-benzimidazole-4-carboxamido]methyl}piperidin-1-yl)methyl]piperidine-1-carboxylate

felcisétrag — 4-[(4-{[2-(propan-2-yl)-1*H*-benzimidazole-4-carboxamido]méthyl}piperidin-1-yl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de méthyle

felcisetrag — 4-[(4-{[2-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-4-carboxamido]metil}piperidin-1-il)metil]piperidina-1-carboxilato de metilo

$C_{25}H_{37}N_5O_3$



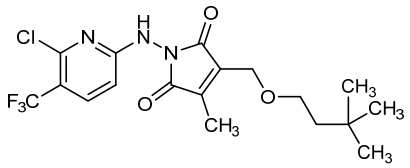
felezonexorum

felezonexor — 1-{[6-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}-3-[(3,3-dimethylbutoxy)methyl]-4-methyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

félézonexor — 1-{[6-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]amino}-3-[(3,3-diméthylbutoxy)méthyl]-4-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

felezonexor — 1-{[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}-3-[(3,3-dimetilbutoxi)metil]-4-metil-1*H*-pirrol-2,5-diona

$C_{18}H_{21}ClF_3N_3O_3$



ferri bepectas

ferric bepectate

O-(2-hydroxethyl)-substituted (~0.5 per glucose unit) acid-hydrolysed potato starch-(α1→5)-(2*RS*)-D-*gluco*-heptonic acid (~390 glucose units) complexes with iron(III) hydroxide oxide nanoparticles (~13000 Fe per particle) (~20:1)

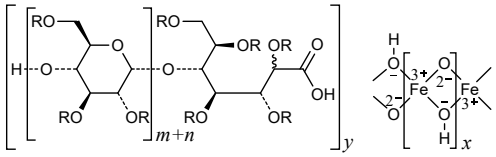
bépectate ferrique

fécule de pomme de terre-(α1→5)-acide (2*RS*)-D-*gluco*-heptonique (~400 unités de glucose) hydrolysée en milieu acide *O*-(2-hydroxéthyl)-substituée (~0.5 par unité de glucose) complexée avec des nanoparticules d'hydroxyde oxyde de fer(III) (~13000 Fe par particule) (~20:1)

bepectato férrico

almidón de patata-(α1→5)-ácido (2*RS*)-D-*gluco*-heptónico (~400 unidades de glucosa) hidrolizado en medio ácido *O*-(2-hidroxietil)-sustituido (~0.5 por unidad de glucosa) complejo con las nanopartículas de hidróxido de hierro (III) (~13000 Fe por partícula) (~20:1)

$(FeHO_2)_x\{(C_2H_4O)_m(C_6H_{10}O_5)_{m+n}(C_7H_{14}O_8)\}_y$
$m \approx n \approx 200$, $x \approx 13{,}000$, $y \approx 20$



R,R,R = H,H,CH_2-CH_2-OH (*m*) & R,R,R = H,H,H (*n*)

$m \sim n \sim 200$, $x \sim 13000$, $y \sim 20$

fezagepras

fezagepras

(3-pentylphenyl)acetic acid

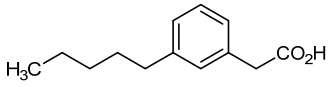
fézagépras

acide (3-pentylphényl)acétique

fezagepras

ácido (3-pentilfenil)acético

$C_{13}H_{18}O_2$



fianlimabum #

fianlimab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LAG3 (lymphocyte activating 3, lymphocyte-activation 3, CD223)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;

gamma4 heavy chain *Homo sapiens* (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-33*01 (96.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.3%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (124-221), hinge 1-12 S10>P (231) (222-233), CH2 E1.4>P (236), L1.2>V (237), G1.1>A (238) (234-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (124-449)], (137-214')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (93.7%) -IGKJ4*01 (100%))[6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

fianlimab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LAG3 (activateur 3 des lymhocytes, lymphocyte-activation 3, CD223)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*;
chaîne lourde gamma4 *Homo sapiens* (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-33*01 (96.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.3%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (124-221), charnière 1-12 S10>P (231) (222-233), CH2 E1.4>P (236), L1.2>V (237), G1.1>A (238) (234-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (124-449)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (93.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

fianlimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LAG3 (activador 3 de los linfocitos, linfocito-activación 3, CD223)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma4 *Homo sapiens* (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-33*01 (96.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.3%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (124-221), bisagra 1-12 S10>P (231) (222-233), CH2 E1.4>P (236), L1.2>V (237), G1.1>A (238) (234-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (124-449)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (93.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCVASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAI  50
IWYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTQY LQMNSLRAED TAVYYCASVA 100
TSGDFDYYGM DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERTT LSCRASQRIS TYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASKRATGIPA RFSGSGSGTG FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 150-206 263-323 369-427
22''-96'' 150''-206'' 263''-323'' 369''-427''
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'''-88''' 134'''-194'''
Inter-H-L (h 5-CL 126) 137-214' 137''-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:
299, 299''

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.
C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
449, 449''

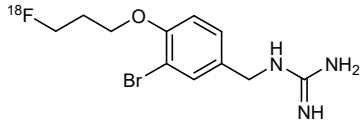
firzotemcelum

firzotemcel	allogenic human CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells (HSPCs) derived from granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) mobilized peripheral hematopoietic cells from human leukocyte antigen (HLA)-matched prospective transplant organ donors
firzotemcel	cellules souches/cellules progénitrices hématopoïétiques (HSPCs) CD34+, humaines, allogéniques, dérivées de cellules hématopoïétiques périphériques mobilisées par le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) de donneurs prospectifs pour transplantation d'organes, compatibles vis-à-vis de l'antigène leucocytaire humain (HLA).
firzotemcel	células troncales/precursoras hematopoyéticas CD34+, humanas, alogénicas, derivadas de células hematopoyéticas periféricas movilizadas con el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) de donantes prospectivos para trasplante de órganos, compatibles para el antígeno leucocitario humano (HLA).

flubrobenguanum (^{18}F)

flubrobenguane (^{18}F)	*N*-{[3-bromo-4-(3-(^{18}F)fluoropropoxy)phenyl]methyl}guanidine
flubrobenguane (^{18}F)	*N*-{[3-bromo-4-(3-(^{18}F)fluoropropoxy)phényl]méthyl}guanidine
flubrobenguano (^{18}F)	*N*-{[3-bromo-4-(3-(^{18}F)fluoropropoxi)fenil]metil}guanidine

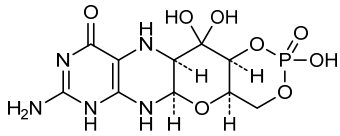
$C_{11}H_{15}Br^{18}FN_3O$



fosdenopterinum

fosdenopterin	(4a*R*,5a*R*,11a*R*,12a*S*)-8-amino-2,12,12-trihydroxy-4a,5a,6,7,11,11a,12,12a-octahydro-2*H*-2λ^5-[1,3,2]dioxaphosphinino[4',5':5,6]pyrano[3,2-*g*]pteridine-2,10(4*H*)-dione
fosdénoptérine	(4a*R*,5a*R*,11a*R*,12a*S*)-8-amino-2,12,12-trihydroxy-4a,5a,6,7,11,11a,12,12a-octahydro-2*H*-2λ^5-[1,3,2]dioxaphosphinino[4',5':5,6]pyrano[3,2-*g*]ptéridine-2,10(4*H*)-dione
fosdenopterina	(4a*R*,5a*R*,11a*R*,12a*S*)-8-amino-2,12,12-trihidroxi-4a,5a,6,7,11,11a,12,12a-octahidro-2*H*-2λ^5-[1,3,2]dioxafosfinino[4',5':5,6]pirano[3,2-*g*]pteridina-2,10(4*H*)-diona

$C_{10}H_{14}N_5O_8P$



gatralimabum #

gatralimab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD52 (CD52 antigen, CAMPATH-1 antigen, CDW52)], monoclonal antibody; gamma1 heavy chain humanized (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.3%)) [8.10.5] (1-114) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (211) (115-212), hinge 1-15 (213-227), CH2 (228-337), CH3 D12 (353), L14 (355) (338-442), CHS (443-444)) (115-444)], (217-218')-disulfide with kappa light chain chimeric (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-133*01 (90.9%) -IGKJ4*01(90.9 %)/*Homo sapiens* IGKV2-4*01 (89.5%) -IGKJ2*02 (100%)) [11.3.8] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dimer (223-223'':226-226'')-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells, glycoform alfa
gatralimab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD52 (CD52 antigène, CAMPATH-1 antigène, CDW52)], anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 humanisée (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.3%)) [8.10.5] (1-114) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (211) (115-212), charnière 1-15 (213-227), CH2 (228-337), CH3 D12 (353), L14 (355) (338-442), CHS (443-444)) (115-444)], (217-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa chimérique (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-133*01 (90.9%) -IGKJ4*01(90.9 %)/*Homo sapiens* IGKV2-4*01 (89.5%) -IGKJ2*02 (100%)) [11.3.8] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dimère (223-223'':226-226'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa
gatralimab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD52 (CD52 antígeno, CAMPATH-1 antígeno, CDW52)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 humanizada (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.3%)) [8.10.5] (1-114) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (211) (115-212), bisagra 1-15 (213-227), CH2 (228-337), CH3 D12 (353), L14 (355) (338-442), CHS (443-444)) (115-444)], (217-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa quimérica (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV1-133*01 (90.9%) -IGKJ4*01(90.9 %)/*Homo sapiens* IGKV2-4*01 (89.5%) -IGKJ2*02 (100%)) [11.3.8] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dímero (223-223'':226-226'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFPFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVGQ  50
IRLKSNNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNS LYLQMNSLKT EDTAVYYCTP 100
IDYWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP 150
VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN 200
HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV 300
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP 350
SRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK       444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL YSNGKTYLNW VLQKPGQSPQ  50
RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCVQGSHFH 100
TFGQGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 141-197 258-318 364-422
22"-96" 141"-197" 258"-318" 364"-422"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 138'-198'
23'"-93'" 138'"-198'"
Inter-H-L (h5-CL 126) 217-218' 217"-218"
Inter-H-H (h11, h 14) 223-223" 226-226"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
294, 294"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosiladosa

giroctocogenum fitelparvovecum

giroctocogene fitelparvovec — a recombinant non-replicating adeno-associated virus type 2/6 (rAAV Rep2-Cap6) vector, encoding human B-domain-deleted blood coagulation factor VIII (hF8, FVIII) under the control of a synthetic liver-specific promoter.

giroctocogène fitelparvovec — Vecteur viral adéno-associé de type 2/6 recombinant non-répliquant (rAAV Rep2-Cap6), codant pour le facteur de coagulation sanguine VIII humain (hF8, FVIII), dont le domaine B a été supprimé, sous le contrôle d'un promoteur synthétique spécifique du foie.

giroctocogén fitelparvovec — Un vector de virus adenoasociado recombinante no replicativo del tipo 2/6 (rAAV Rep2-Cap6), que codifica para el factor de coagulación sanguíneo VIII humano (hF8, FVIII) con el dominio B delecionado, bajo el control de un promotor sintético específico del hígado.

glofitamabum

glofitamab — immunoglobulin G1-lambda/kappa with domain cross-over, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, CD20)] and anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon, Leu-4)] monoclonal antibody, bispecific, trivalent; gamma-lambda heavy chain anti-MS4A1 and anti-CD3E (VH-CH1-V-LAMBDA-CH1-CH2-CH3) (1-674) [humanized VH anti-MS4A1 (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17 (CH1 K26>E (149), K119>E (215), K120 (216) (120-217), hinge 1-6 (218-223)) (120-223) -10-mer bis(tetraglycyl-seryl) linker (224-233) -V-LAMDDA anti-CD3E (*Mus musculus* IGLV1*01 (81.2%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV7-46*01 (80.0%) -IGLJ3*01 (100%)) [9.3.9] (234-342) -2-mer biseryl linker (343-344) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17, G1m1 (CH1 K120 (441) (345-442), hinge 1-15 (443-457), CH2 L1.3>A (461), L1.2>A (462), P114>G (556) (458-567), CH3 S10>C (581), D12 (583), L14 (585), T22>W (593) (568-672), CHS (673-674)) (345-674)],

	(222-219')-disulfide with kappa light chain humanized anti-MS4A1 (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (87.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (98.1%), E12>R (128), Q13>K (129), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; (447-232''')-disulfide with VH-C-kappa light chain humanized anti-CD3E (1'''-232''') [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (87.0%) -IGKJ6*01 (90.9%)) [8.10.16] (1'''-125''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (99.1%), T1.3>S (127), Km3 A45.1 (171), V101 (209) (126'''-232''')], gamma1 heavy chain humanized anti-MS4A1 (1''-449'') [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1''-119'') -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K26>E (149), K119>E (215), K120 (216) (120''-217''), hinge 1-15 (218''-232''), CH2 L1.3>A (236), L1.2>A (237), P114>G (331) (233''-342''), CH3 Y5>C (351), D12 (358), L14 (360), T22>S (368), L24>A (370), Y86>V (409) (343''-447''), CHS (448''-449'')) (120''-449'')], (222''-219'''')-disulfide with kappa light chain humanized anti-MS4A1 (1''''-219'''') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (87.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1''''-112'''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (98.1%), E12>R (128), Q13>K (129), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113''''-219'''')]; dimer (453-228'':456-231'':581-351'')-trisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa
glofitamab	immunoglobuline G1-lambda/kappa avec domaines échangés, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membre 1 de la sous-famille A à 4 domaines transmembranaires, CD20)] et anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon, Leu-4)] anticorps monoclonal, bispécifique, trivalent; chaîne lourde gamma-lambda anti-MS4A1 et anti-CD3E (VH-CH1-V-LAMBDA-CH1-CH2-CH3) (1-674) [VH anti-MS4A1 humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17 (CH1 K26>E (149), K119>E (215), K120 (216) (120-217), charnière 1-6 (218-223)) (120-223) -10-mer bis(tétraglycyl-séryl) linker (224-233) -V-LAMDDA anti-CD3E (*Mus musculus* IGLV1*01 (81.2%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV7-46*01 (80.0%) -IGLJ3*01 (100%)) [9.3.9] (234-342) -2-mer biséryl linker (343-344) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17, G1m1 (CH1 K120 (441) (345-442), charnière 1-15 (443-457), CH2 L1.3>A (461), L1.2>A (462), P114>G (556) (458-567), CH3 S10>C (581), D12 (583), L14 (585), T22>W (593) (568-672), CHS (673-674)) (345-674)], (222-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa anti-MS4A1 humanisée (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (87.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (98.1%), E12>R (128), Q13>K (129), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; (447-232''')-disulfure avec la chaîne légère VH-C-kappa anti-CD3E humanisée (1'''-232''') [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (87.0%) -IGKJ6*01 (90.9%)) [8.10.16] (1'''-125''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (99.1%), T1.3>S (127), Km3 A45.1 (171), V101 (209) (126'''-232''')],

	chaîne lourde gamma1 anti-MS4A1 humanisée (1''-449'') [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (84.7%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1''-119'') -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K26>E (149), K119>E (215), K120 (216) (120''-217''), charnière 1-15 (218''-232''), CH2 L1.3>A (236), L1.2>A (237), P114>G (331) (233''-342''), CH3 Y5>C (351), D12 (358), L14 (360), T22>S (368), L24>A (370), Y86>V (409) (343''-447''), CHS (448''-449'')) (120''-449'')], (222''-219'''')-disulfure avec la chaîne légère kappa anti-MS4A1 humanisée (1''''-219'''') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (87.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1''''-112'''') - *Homo sapiens* IGKC*01 (98.1%), E12>R (128), Q13>K (129), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113''''-219'''')]; dimère (453-228'':456-231'':581-351'')-trisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa
glofitamab	inmunoglobulina G1-lambda/kappa con dominios cruzados, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (miembro 1 de la subfamilia A con 4 dominios transmembranarios, CD20)] y anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 épsilon, Leu-4)] anticuerpo monoclonal, biespecífico, trivalente; cadena pesada gamma-lambda anti-MS4A1 y anti-CD3E (VH-CH1-V-LAMBDA-CH1-CH2-CH3) (1-674) [VH anti-MS4A1 humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (84.7%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17 (CH1 K26>E (149), K119>E (215), K120 (216) (120-217), bisagra 1-6 (218-223)) (120-223) -conector 10-mer bis(tetraglicil-seril) (224-233) -V-LAMDDA anti-CD3E (*Mus musculus* IGLV1*01 (81.2%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV7-46*01 (80.0%) -IGLJ3*01 (100%)) [9.3.9] (234-342) - conector 2-mer biseril (343-344) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17, G1m1 (CH1 K120 (441) (345-442), bisagra 1-15 (443-457), CH2 L1.3>A (461), L1.2>A (462), P114>G (556) (458-567), CH3 S10>C (581), D12 (583), L14 (585), T22>W (593) (568-672), CHS (673-674)) (345-674)], (222-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa anti-MS4A1 humanizada (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (87.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') - *Homo sapiens* IGKC*01 (98.1%), E12>R (128), Q13>K (129), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; (447-232''')-disulfuro con la cadena ligera VH-C-kappa anti-CD3E humanizada (1'''-232''') [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (87.0%) -IGKJ6*01 (90.9%)) [8.10.16] (1'''-125''') - *Homo sapiens* IGKC*01 (99.1%), T1.3>S (127), Km3 A45.1 (171), V101 (209) (126'''-232''')], cadena pesada gamma1 anti-MS4A1 humanizada (1''-449'') [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (84.7%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1''-119'') -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K26>E (149), K119>E (215), K120 (216) (120''-217''), bisagra 1-15 (218''-232''), CH2 L1.3>A (236), L1.2>A (237), P114>G (331) (233''-342''), CH3 Y5>C (351), D12 (358), L14 (360), T22>S (368), L24>A (370), Y86>V (409) (343''-447''), CHS (448''-449'')) (120''-449'')], (222''-219'''')-disulfuro con la cadena ligera kappa anti-MS4A1 humanizada (1''''-219'''') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (87.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [11.3.9] (1''''-112'''') - *Homo sapiens* IGKC*01 (98.1%), E12>R (128), Q13>K (129), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113''''-219'''')]; dímero (453-228'':456-231'':581-351'')-trisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (1-674 anti-MS4A1, anti-CD3)

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR  50
IFPGDGDTDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV 100
FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVED 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDEKVEPK SCDGGGGSGG GGSQAVVTQE PSLTVSPGGT 250
VTLTCGSSTG AVTTSNYANW VQEKPGQAFR GLIGGTNKRA PGTPARFSGS 300
LLGGKAALTL SGAQPEDEAE YYCALWYSNL WVFGGGTKLT VLSSASTKGP 350
SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV 400
LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT 450
HTCPPCPAPE AAGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV 500
KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV 550
SNKALGAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP CRDELTKNQV SLWCLVKGFY 600
PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF 650
SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK                              674
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (1"-449" anti-MS4A1)

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR  50
IFPGDGDTDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV 100
FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVED 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDEKVEPK SCDKTHTCPP CPAPEAAGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL GAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
CTLPPSRDEL TKNQVSLSCA VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLVS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (1'-219' and 1'"-219"" anti-MS4A1)

```
DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSLL HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ  50
LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP 100
YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDRKL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (1'"-232"" anti-CD3E)

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYAMNWVRQA PGKGLEWVSR  50
IRSKYNNYAT YYADSVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCVR 100
HGNFGNSYVS WFAYWGQGTL VTVSSASVAA PSVFIFPPSD EQLKSGTASV 150
VCLLNNFYPR EAKVQWKVDN ALQSGNSQES VTEQDSKDST YSLSSTLTLS 200
KADYEKHKVY ACEVTHQGLS SPVTKSFNRG EC                    232
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 255-323 371-427 488-548 594-652
22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
22'"-98'" 152'"-212'"
23'"-93'"" 139'"-199'""
Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-219' 447-232'" 222"-219""
Inter-H-H (h 11, h 14) 453-228" 456-231"
Inter-H-H engineered 581-351"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
524, 299"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

gremubamabum

gremubamab immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Pseudomonas aeruginosa* psl (polysaccharide synthesis locus, surface exopolysaccharide) and anti-[*Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system (TTSS, T3S) PcrV protein], monoclonal antibody, bispecific;
gamma1 heavy chain VH-CH1-VH-V-KAPPA-CH2-CH3 humanized (1-720) [VH anti-PcrV (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (91.8%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (94.7%)) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) G1m3 (CH1 R120 (221) (125-222) -hinge 1-5 (223-227)) -10-mer linker (228-237) -VH anti-psl (*Homo sapiens* IGHV4-59*01 (89.7%), IGHV4-4*08 (89.7%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (93.3%)) [8.7.13] (238-356) -20-mer linker (357-376) -V-KAPPA anti-psl (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (94.5%) -IGKJ4*01 (90.0%)) [6.3.9] (377-483) -10-mer linker (484-493) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) nG1m1 (hinge 6-15 (494-503), CH2 (504-613), CH3 E12 (629), M14 (631) (614-718), CHS (719-720)) (494-720)], (227-214')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA anti-PcrV (*Homo sapiens* IGKV1-6*01 (97.9%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191)(108'-214')];
dimer (499-499':502"-502"')-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells, glycoform alfa

grémubamab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Pseudomonas aeruginosa* psl (locus de synthèse des polysaccharides, exopolysaccharide de surface)] et anti-[protéine PcrV du système de sécrétion type III (TTSS, T3S) de *Pseudomonas aeruginosa*)], anticorps monoclonal bispécifique; chaîne lourde gamma1 VH-CH1-VH-V-KAPPA-CH2-CH3 humanisée (1-720) [VH anti-PcrV (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (91.8%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (94.7%)) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) G1m3 (CH1 R120 (221) (125-222) -charnière 1-5 (223-227)) -10-mer linker (228-237) -VH anti-psl (*Homo sapiens* IGHV4-59*01 (89.7%), IGHV4-4*08 (89.7%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (93.3%)) [8.7.13] (238-356) -20-mer linker (357-376) -V-KAPPA anti-psl (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (94.5%) -IGKJ4*01 (90.0%)) [6.3.9] (377-483) -10-mer linker (484-493) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) nG1m1 (charnière 6-15 (494-503), CH2 (504-613), CH3 E12 (629), M14 (631) (614-718), CHS (719-720)) (494-720)], (227-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA anti-PcrV (*Homo sapiens* IGKV1-6*01 (97.9%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191)(108'-214')]; dimère (499-499':502"-502"')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa
gremubamab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Pseudomonas aeruginosa* psl (lugar de síntesis de los polisacáridos, exopolisacárido de superficie)] y anti-[proteína PcrV del sistema de secreción tipo III (TTSS, T3S) de *Pseudomonas aeruginosa*)], anticuerpo monoclonal biespecífico; cadena pesada gamma1 VH-CH1-VH-V-KAPPA-CH2-CH3 humanizada (1-720) [VH anti-PcrV (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (91.8%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (94.7%)) [8.8.17] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) G1m3 (CH1 R120 (221) (125-222) -bisagra 1-5 (223-227)) -conector 10-mer (228-237) -VH anti-psl (*Homo sapiens* IGHV4-59*01 (89.7%), IGHV4-4*08 (89.7%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (93.3%)) [8.7.13] (238-356) -conector 20-mer (357-376) -V-KAPPA anti-psl (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (94.5%) -IGKJ4*01 (90.0%)) [6.3.9] (377-483) -conector 10-mer (484-493) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) nG1m1 (bisagra 6-15 (494-503), CH2 (504-613), CH3 E12 (629), M14 (631) (614-718), CHS (719-720)) (494-720)], (227-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA anti-PcrV (*Homo sapiens* IGKV1-6*01 (97.9%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191)(108'-214')]; dímero (499-499':502"-502"')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMNWVRQA PGKGLEWVSA  50
ITMSGITAYY TDDVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKEE 100
FLPGTHYYYG MDVWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL 200
GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCGGG GSGGGGSQVQ LQESGPGLVK 250
PSETLSLTCT VSGGSISPYY WTWIRQPPGK CLELIGYIHS SGYTDYNPSL 300
KSRVTISGDT SKKQFSLKLS SVTAADTAVY YCARADWDRL RALDIWGQGT 350
MVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQL TQSPSSLSAS VGDRVTITCR 400
ASQSIRSHLN WYQQKPGKAP KLLIYGASNL QSGVPSRFSG SGSGTDFTLT 450
ISSLQPEDFA TYYCQQSTGA WNWFGCGTKV EIKGGGGSGG GGSDKTHTCP 500
PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW 550
YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA 600
LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI 650
AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV 700
MHEALHNHYT QKSLSLSPGK                                  720
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIR NDLGWYQQKP GKAPKLLIYS  50
ASTLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCLQ DYNYPWTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 151-207 259-332 281-476
22"-96" 151"-207" 259"-332" 281"-476"
399-464 534-594 640-698
399"-464" 534"-594" 640"-698"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88"' 134'"-194"'
Inter-H-L (h 5-CL 126) 227-214' 227"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 499-499" 502-502"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
570, 570"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

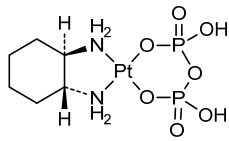
imifoplatinum

imifoplatin — dihydrogen (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine-κ^2*N*^{1},*N*^{2}][diphosphato(4−)-κ^2*O*^{1},*O*^{3}]platinate(2−)

imifoplatine — dihydrogène (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine-κ^2*N*^{1},κ*N*^{2}][diphosphato(4-)-κ^2*O*^{1},*O*^{3}]platinate(2-)

imifoplatino — dihidrógeno (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina-κ^2*N*^{1},κ*N*^{2}][difosfato(4-)-κ^2*O*^{1},*O*^{3}]platinato(2-)

$C_6H_{16}N_2O_7P_2Pt$



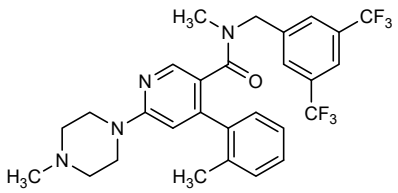
imnopitantum

imnopitant — *N*-{[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-*N*-methyl-4-(2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridine-3-carboxamide

imnopitant — *N*-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthyl}-*N*-méthyl-4-(2-méthylphényl)-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyridine-3-carboxamide

imnopitant — *N*-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-*N*-metil-4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3-carboxamida

$C_{28}H_{28}F_6N_4O$



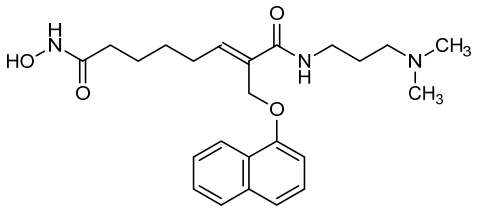
ivaltinostatum

ivaltinostat (2*E*)-*N*^{1}-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*^{8}-hydroxy-2-{[(naphthalen-1-yl)oxy]methyl}oct-2-enediamide

ivaltinostat (2*E*)-*N*^{1}-[3-(diméthylamino)propyl]-*N*^{8}-hydroxy-2-{[(naphtalén-1-yl)oxy]méthyl}oct-2-ènediamide

ivaltinostat (2*E*)-*N*^{1}-[3-(dimetilamino)propil]-*N*^{8}-hidroxi-2-{[(naftalen-1-il)oxi]metil}oct-2-enodiamida

$C_{24}H_{33}N_3O_4$



ivuxolimabum #

ivuxolimab immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF4 (tumor necrosis factor receptor (TNFR) superfamily member 4, OX40, CD134)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain *Homo sapiens* (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-48*02 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge 1-12 (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1D-16*01 (100%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-K1SV cell line, glycoform alfa

ivuxolimab immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF4 (membre 4 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, ACT35, OX40, CD134)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*;
chaîne lourde gamma2 *Homo sapiens* (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-48*02 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière 1-12 (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1D-16*01 (100%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimère (220-220":221-221":224-224":227-227")-tétrakisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire K1SV, glycoforme alfa

ivuxolimab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF4 (miembro 4 de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral, ACT35, OX40, CD134)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma2 *Homo sapiens* (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-48*02 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra 1-12 (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1D-16*01 (100%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dímero (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular K1SV, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSY  50
ISSSSSTIDY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARES 100
GWYLFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKTVERKC CVECPPCPAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV 300
SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPMLDSDGS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK       444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP EKAPKSLIYA  50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPPTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 258-318 364-422
22"-96" 145"-201" 258"-318" 364"-422"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-214' 132"-214'"
Inter-H-H (h 4, h 5, h 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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

izencitinibum

izencitinib

3-[(1*R*,3*s*,5*S*)-3-({7-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-1,6-naphthyridin-5-yl}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl]propanenitrile

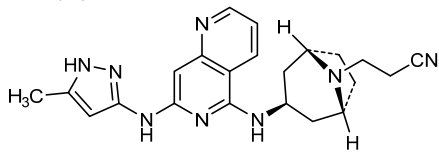
izencitinib

3-[(1*R*,3*s*,5*S*)-3-({7-[(5-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-1,6-naphtyridin-5-yl}amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl]propanenitrile

izencitinib

3-[(1*R*,3*s*,5*S*)-3-({7-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-1,6-naftiridin-5-il}amino)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]propanonitrilo

$C_{22}H_{26}N_8$



lenacapavirum

lenacapavir

N-[(1*S*)-1-{3-[4-chloro-3-(methanesulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-7-yl]-6-[3-(methanesulfonyl)-3-methylbut-1-yn-1-yl]pyridin-2-yl}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]acetamide

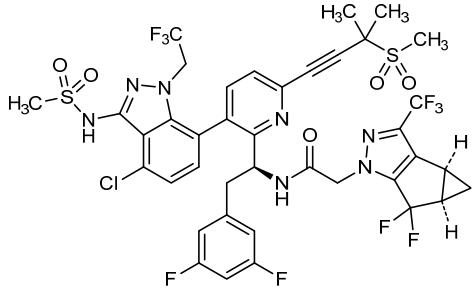
lénacapavir

N-[(1*S*)-1-{3-[4-chloro-3-(méthanesulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-indazol-7-yl]-6-[3-(méthanesulfonyl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]pyridin-2-yl}-2-(3,5-difluorophényl)éthyl]-2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorométhyl)-3b,4,4a,5-tétrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]acetamide

lenacapavir

N-[(1*S*)-1-{3-[4-cloro-3-(metanosulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il]-6-[3-(metanosulfonil)-3-metilbut-1-in-1-il]piridin-2-il}-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il]acetamida

$C_{39}H_{32}ClF_{10}N_7O_5S_2$



letetresgenum autoleucelum #

letetresgene autoleucel

Autologous CD4+ and CD8+ T cells, transduced with a non-replicating human immunodeficiency virus (HIV)-derived self-inactivating (SIN) vector that comprises a 5' LTR (RSV*-R-U5) and a 3' U3 deleted LTR (U5-R-HIV-1Delta 3'LTR), encoding an affinity enhanced NY-ESO-1 (autoimmunogenic cancer/testis antigen NY-ESO-1, CTAG1A, L antigen family member 2, LAGE-2) specific T cell receptor (TCR), under the control of elongation factor 1 alpha (EF1a) promoter. The vector is pseudotyped with vesicular stomatitis virus glycoprotein-G (VSV-G).
* RSV: Rous sarcoma virus

lététresgéne autoleucel

Lymphocytes T CD4+ et CD8+ autologues, transduits par un vecteur auto-inactivant (SIN), non-répliquant, dérivé du virus de l'immunodéficiencence humaine (VIH), contenant une séquence LTR (terminale longue répétée) en 5' (RSV*-R-U5) et une séquence LTR dont le domaine U3 est supprimé (U5-R-HIV-1Delta 3'LTR), et qui code pour un récepteur des lymphocytes T (TCR) dont l'affinité est augmentée, spécifique du NY-ESO-1 (antigène autoimmunogénique associé au cancer du testicule NY-ESO-1, CTAG1A, membre 2 de la famille de l'antigène L, LAGE-2), sous le contrôle d'un promoteur du facteur d'élongation alpha 1 (EF1a). Le vecteur est pseudotypé avec la glycoprotéine G de l'enveloppe de la stomatite vésiculaire (VSV-G).
* RSV: virus du sarcome de Rous

letetresgèn autoleucel

Linfocitos T CD4+ y CD8+ autólogos, transducidos con un vector auto-inactivante (SIN), no replicativo, derivado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que contiene una LTR en 5' (RSV*-R-U5) y una LTR con U3 delecionada en 3' (U5-R-HIV-1Delta 3'LTR), y que codifica para un receptor de linfocitos T (TCR) con afinidad aumentada, específico para NY-ESO-1 (antígeno de cáncer/testículos autoinmunogénico NY-ESO-1, CTAG1A, miembro 2 de la familia de antígenos L, LAGE-2), bajo el control del promotor del factor de elongación alfa 1 (EF1a). El vector está seudotipado con la glicoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G).
* RSV: virus del sarcoma de Rous

linperlisibum

linperlisib

N-{5-[6-fluoro-8-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl]methyl}-2-(morpholin-4-yl)quinazolin-4-yl]-2-methoxypyridin-3-yl}methanesulfonamide

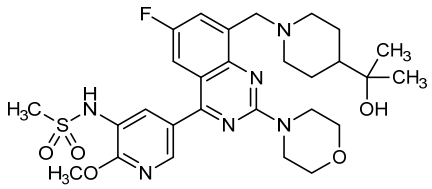
linperlisib

N-{5-[6-fluoro-8-{[4-(2-hydroxypropan-2-yl)pipéridin-1-yl]méthyl}-2-(morpholin-4-yl)quinazolin-4-yl]-2-méthoxypyridin-3-yl}méthanesulfonamide

linperlisib

N-{5-[6-fluoro-8-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il]metil}-2-(morfolin-4-il)quinazolin-4-il]-2-metoxipiridin-3-il}metanosulfonamida

$C_{28}H_{37}FN_6O_5S$



lodapolimabum #

lodapolimab

immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*06 (100%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (220) (124-221), hinge 1-15 (222-236), CH2 L1.3>A (240), L1.2>E (241), G1>A (243), A115>S (336), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfide with lambda light chain *Homo sapiens* (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV1-44*01 (91.8%) -IGLJ2*01 (90.9%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 T124>A (213) (99.1%) (111'-216')]; dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

lodapolimab	immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*06 (100%) -(IGHD) - IGHJ6*01 (100%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (220) (124-221), charnière 1-15 (222-236), CH2 L1.3>A (240), L1.2>E (241), G1>A (243), A115>S (336), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda *Homo sapiens* (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV1-44*01 (91.8%) -IGLJ2*01 (90.9%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 T124>A (213) (99.1%) (111'-216')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa
lodapolimab	inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*06 (100%) -(IGHD) - IGHJ6*01 (100%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (220) (124-221), bisagra 1-15 (222-236), CH2 L1.3>A (240), L1.2>E (241), G1>A (243), A115>S (336), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda *Homo sapiens* (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV1-44*01 (91.8%) -IGLJ2*01 (90.9%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 T124>A (213) (99.1%) (111'-216')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG  50
IIPIFGTANY AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSP 100
DYSPYYYYGM DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA EGAPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPSSIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
PGK                                                     453
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG SNTVNWYQQL PGTAPKLLIY  50
GNSNRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCQ SYDSSLSGSV 100
FGGGIKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150
AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200
HEGSTVEKTV APAECS                                       216
```

Post-translational modifications

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 150-206 267-327 373-431
22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"
Intra-L (C23-C104) 22'-89' 138'-197'
22'"-89'" 138'"-197'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 226-215' 226"-215'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 232-232" 235-235"

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

H CH2 N84.4:
303, 303"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
453, 453"

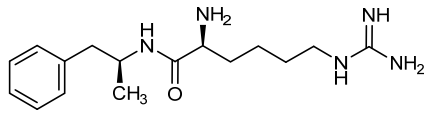
lomardexamfetaminum

lomardexamfetamine — (2*S*)-2-amino-6-(carbamimidoylamino)-*N*-[(2*S*)-1-phenylpropan-2-yl]hexanamide

lomardexamfétamine — (2*S*)-2-amino-6-(carbamimidoylamino)-*N*-[(2*S*)-1-phénylpropan-2-yl]hexanamide

lomardexamfetamina — (2*S*)-2-amino-6-(carbamimidoilamino)-*N*-[(2*S*)-1-fenilpropan-2-il]hexanamida

$C_{16}H_{27}N_5O$



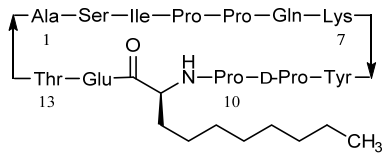
lonodelestatum

lonodelestat — 1,13-anhydro[L-alanyl-L-seryl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-prolyl-L-glutaminyl-L-lysyl-L-tyrosyl-D-prolyl-L-prolyl-(2*S*)-2-aminodecanoyl-L-α-glutamyl-L-threonine]

lonodélestat — 1,13-anhydro[L-alanyl-L-séryl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-prolyl-L-glutaminyl-L-lysyl-L-tyrosyl-D-prolyl-L-prolyl-(2*S*)-2-aminodécanoyl-L-α-glutamyl-L-thréonine]

lonodelestat — 1,13-anhidro[L-alanil-L-seril-L-isoleucil-L-prolil-L-prolil-L-glutaminil-L-lisil-L-tirosil-D-prolil-L-prolil-(2*S*)-2-aminodecanoil-L-α-glutamil-L-treonina]

$C_{71}H_{111}N_{15}O_{19}$



manelimabum #

manelimab — immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD274 (programmed death ligand 1, PDL1, PD-L1, B7 homolog 1, B7H1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-452) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-20*01 (92.9%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01v, G1m17>G1m3, G1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), hinge 1-15 (221-235), CH2 L1.3>A (239), L1.2>A (240) (236-345), CH3 D12 (361), L14 (363) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-215')-disulfide with lambda light chain (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (85.6%) -IGLJ2*01 (90.9%)) [9.3.10] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (111'-216')]; dimer (231-231":234-234")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-K1-S cell line, glycoform alfa

manélimab

immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligand 1 de mort programmée, PDL1, PD-L1, homologue 1 de B7, B7H1)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma1 (1-452) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-20*01 (92.9%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01v, G1m17>G1m3,G1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), charnière 1-15 (221-235), CH2 L1.3>A (239), L1.2>A (240) (236-345), CH3 D12 (361), L14 (363) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (85.6%) -IGLJ2*01 (90.9%)) [9.3.10] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (111'-216')]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire K1-S, glycoforme alfa

manelimab

inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligando 1 de muerte programada, PDL1, PD-L1, homólogo 1 de B7, B7H1)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-452) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-20*01 (92.9%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01v, G1m17>G1m3,G1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), bisagra 1-15 (221-235), CH2 L1.3>A (239), L1.2>A (240) (236-345), CH3 D12 (361), L14 (363) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (85.6%) -IGLJ2*01 (90.9%)) [9.3.10] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (111'-216')]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular K1-S, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG VVRPGGSLRL SCAASGFTFD DYAMSWVRQA PGKGLEWVSD  50
ISWSGSNTNY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYHCARAP 100
LLLAMTFGVG SWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
GK                                                      452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QTVVTQEPSL SVSPGGTVTL TCGLSSGTVT AINYPGWYQQ TPGQAPRTLI  50
YNTNTRHSGV PDRFSGSISG NKAALTITGA QAEDEADYYC ALYMGNGGHM 100
FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150
AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200
HEGSTVEKTV APTECS                                       216
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 149-205 266-326 372-430
22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 22'-90' 138'-197'
22'"-90'" 138'"-197'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 225-215' 225"-215'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 231-231" 234-234"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
302, 302"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

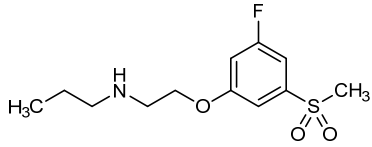
mesdopetamum

mesdopetam — *N*-{2-[3-fluoro-5-(methanesulfonyl)phenoxy]ethyl}propan-1-amine

mesdopétam — *N*-{2-[3-fluoro-5-(méthanesulfonyl)phénoxy]éthyl}propan-1-amine

mesdopetam — *N*-{2-[3-fluoro-5-(metanosulfonil)fenoxi]etil}propan-1-amina

$C_{12}H_{18}FNO_3S$



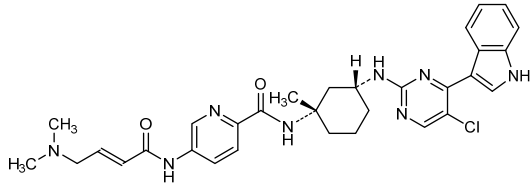
mevociclibum

mevociclib — *N*-[(1*S*,3*R*)-3-{[5-chloro-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-1-methylcyclohexyl]-5-[(2*E*)-4-(dimethylamino)but-2-enamido]pyridine-2-carboxamide

mévociclib — *N*-[(1*S*,3*R*)-3-{[5-chloro-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-1-méthylcyclohexyl]-5-[(2*E*)-4-(diméthylamino)but-2-énamido]pyridine-2-carboxamide

mevociclib — *N*-[(1*S*,3*R*)-3-{[5-cloro-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il]amino}-1-metilciclohexil]-5-[(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enamido]piridina-2-carboxamida

$C_{31}H_{35}ClN_8O_2$



mezagitamabum #

mezagitamab — immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD38 (ADP-ribosyl cyclase 1)], monoclonal antibody; gamma1 heavy chain humanized (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (93.3%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%), G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (220) (124-221), hinge 1-15 (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfide with lambda light chain humanized (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV1-47*01 (91.8%) -IGLJ2*01 (100%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC1*02 (100%) (111-216')]; dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-K1SV cell line, glycoform alfa

mézagitamab — immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD38 (ADP-ribosyl cyclase 1)], anticorps monoclonal;

	chaîne lourde gamma1 humanisée (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (93.3%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%), G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (220) (124-221), charnière 1-15 (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda humanisée (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV1-47*01 (91.8%) -IGLJ2*01 (100%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC1*02 (100%) (111-216')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire K1SV, glycoforme alfa
mezagitamab	inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* CD38 (ADP-ribosil ciclasa 1)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1 humanizada (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (93.3%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%), G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (220) (124-221), bisagra 1-15 (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda humanizada (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV1-47*01 (91.8%) -IGLJ2*01 (100%)) [8.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC1*02 (100%) (111-216')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular K1SV, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFD DYGMSWVRQA PGKGLEWVSD  50
ISWNGGKTHY VDSVKGQFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGS 100
LFHDSSGFYF GHWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
PGK                                                     453
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG DNYVSWYQQL PGTAPKLLIY  50
RDSQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCQ SYDSSLSGSV 100
FGGGTKLTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150
AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200
HEGSTVEKTV APTECS                                       216
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 150-206 267-327 373-431
22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"
Intra-L (C23-C104) 22'-89' 138'-197'
22'"-89'" 138'"-197'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 226-215' 226"-215'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 232-232" 235-235"

N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
L VL Q1:
1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
303, 303"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

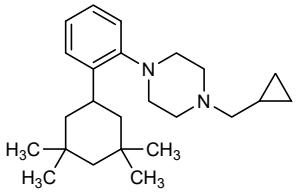
milategrastum

milategrast	1-(ciclopropylmethyl)-4-[2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)phenyl]piperazine

milatégrast — 1-(cyclopropylméthyl)-4-[2-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]piperazine

milategrast — 1-(ciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazine

$C_{24}H_{38}N_2$



mipetresgenum autoleucelum #

mipetresgene autoleucel — Autologous T cells, transduced with a replication incompetent Moloney murine leukemia virus (MoMLV) (a retrovirus) vector that encodes a T cell receptor (TCR) that recognizes NY-ESO-1 protein (cancer/testis antigen 1, autoimmunogenic cancer/testis antigen NY-ESO-1, CTAG1A, L antigen family member 2, LAGE-2).

mipétresgène autoleucel — Lymphocytes T autologues transduits par un vecteur du virus de la leucémie murine de Moloney (MoMLV) (un retrovirus) incompétent pour la replication et codant pour un récepteur des lymphocytes T (TCR) reconnaissant la protéine NY-ESO-1 (antigène autoimmunogénique associé au cancer du testicule NY-ESO-1, CTAG1A, membre 2 de la famille de l'antigène L, LAGE-2).

mipetresgén autoleucel — Linfocitos T autólogos transducidos con un vector del virus de la leucemia murina de Moloney (MoMLV) (un retrovirus) incompetente para replicación que codifica para un receptor de linfocitos T (TCR) que reconoce la proteína NY-ESO-1 (antígeno 1 de cáncer/testículos, antígeno autoinmunogénico de cáncer/testículos NY-ESO-1, CTAG1A, miembro 2 de la familia de antígenos L, LAGE-2).

mirzotamabum #

mirzotamab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD276 (B7H3, B7-H3, B7RP-2)], monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain chimeric (1-446) [VH (*Mus musculus* IGHV3-1*02 (86.6%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (86.7%)/*Homo sapiens* IGHV4-38-2*01 (83.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [9.7.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (213) (117-214), hinge 1-15 (215-229), CH2 L1.3>A (233), L1.2>A (234) (230-339), CH3 E12 (355), M14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.2%) -IGKJ2*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (225-225'':228-228'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

mirzotamab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD276 (B7H3, B7-H3, B7RP-2)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 chimérique (1-446) [VH (*Mus musculus* IGHV3-1*02 (86.6%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (86.7%)/*Homo sapiens* IGHV4-38-2*01 (83.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [9.7.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (213) (117-214), charnière 1-15 (215-229), CH2 L1.3>A (233), L1.2>A (234) (230-339), CH3 E12 (355), M14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.2%) -IGKJ2*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

mirzotamab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD276 (B7H3, B7-H3, B7RP-2)], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 quimérica (1-446) [VH (*Mus musculus* IGHV3-1*02 (86.6%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (86.7%)/*Homo sapiens* IGHV4-38-2*01 (83.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [9.7.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (213) (117-214), bisagra 1-15 (215-229), CH2 L1.3>A (233), L1.2>A (234) (230-339), CH3 E12 (355), M14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.2%) -IGKJ2*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLQESGPG LVKPSETLSL TCAVTGYSIT SGYSWHWIRQ FPGNGLEWMG  50
YIHSSGSTNY NPSLKSRISI SRDTSKNQFF LKLSSVTAAD TAVYYCAGYD 100
DYFEYWGQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK     446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG FNVAWYQQKP GKSPKALIYS  50
ASYRYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAEYFCQQ YNWYPFTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 143-199 260-320 366-424
22"-96" 143"-199" 260"-320" 366"-424"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 219-214' 219"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 225-225" 228-228"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
296, 296"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

mirzotamabum clezutoclaxum #

mirzotamab clezutoclax	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD276 (B7H3, B7-H3, B7RP-2)], monoclonal antibody, conjugated with clezutoclax, an inhibitor of BCL2L1 (BCL2-like 1, BCL-XL); gamma1 heavy chain chimeric (1-446) [VH (*Mus musculus* IGHV3-1*02 (86.6%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (86.7%)/*Homo sapiens* IGHV4-38-2*01 (83.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [9.7.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (213) (117-214), hinge 1-15 (215-229), CH2 L1.3>A (233), L1.2>A (234) (230-339), CH3 E12 (355), M14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.2%) -IGKJ2*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (225-225'':228-228'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa; conjugated, on an average of 2 cysteinyl, with clezutoclax, comprising a cleavable dipeptide (valine-alanine) linker
mirzotamab clezutoclax	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD276 (B7H3, B7-H3, B7RP-2)], anticorps monoclonal; conjugué au clézutoclax, un inhibiteur de BCL2L1 (protéine 1 apparentée au BCL2, BCL-XL); chaîne lourde gamma1 chimérique (1-446) [VH (*Mus musculus* IGHV3-1*02 (86.6%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (86.7%)/*Homo sapiens* IGHV4-38-2*01 (83.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [9.7.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17,1, nG1m1 (CH1 R120>K (213) (117-214), charnière 1-15 (215-229), CH2 L1.3>A (233), L1.2>A (234) (230-339), CH3 E12 (355), M14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.2%) -IGKJ2*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (225-225'':228-228'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa; conjugué, sur 2 cystéines en moyenne, au clézutoclax, comprenant un linker dipeptide (valine-alanine) clivable
mirzotamab clezutoclax	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD276 (B7H3, B7-H3, B7RP-2)], anticuerpo monoclonal; conjugado con clezutoclax, un inhibidor de BCL2L1 (proteína 1 vinculada con BCL2, BCL-XL); cadena pesada gamma1 quimérica (1-446) [VH (*Mus musculus* IGHV3-1*02 (86.6%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (86.7%)/*Homo sapiens* IGHV4-38-2*01 (83.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [9.7.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17,1, nG1m1 (CH1 R120>K (213) (117-214), bisagra 1-15 (215-229), CH2 L1.3>A (233), L1.2>A (234) (230-339), CH3 E12 (355), M14 (357) (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (82.2%) -IGKJ2*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (225-225'':228-228'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa; conjugado, con 2 restos de cisteínas por término medio, con clézutoclax, que comprende un vinculador dipéptido (valina-alanina) escindible

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLQESGPG LVKPSETLSL TCAVTGYSIT SGYSWHWIRQ FPGNGLEWMG  50
YIHSSGSTNY NPSLKSRISI SRDTSKNQFF LKLSSVTAAD TAVYYCAGYD 100
DYFEYWGQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK     446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

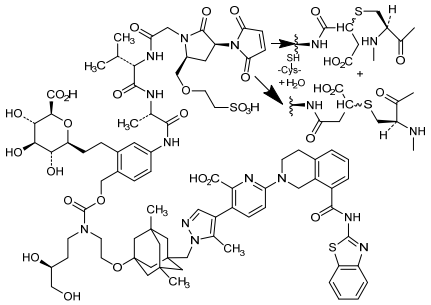
```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG FNVAWYQQKP GKSPKALIYS  50
ASYRYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAEYFCQQ YNWYPFTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 143-199 260-320 366-424
22"-96" 143"-199" 260"-320" 366"-424"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126)* 219-214' 219"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 225-225" 228-228"

*One of the inter-chain disulfide bridges is not present, an average of 2 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker. *Un des ponts disulfures inter-chaînes n'est pas présent, 2 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif. *Falta uno de los puentes disulfuro inter-catenarios, una media de 2 cisteinil está conjugada a conector y principio activo.



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

H CH2 N84.4:
296, 296"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

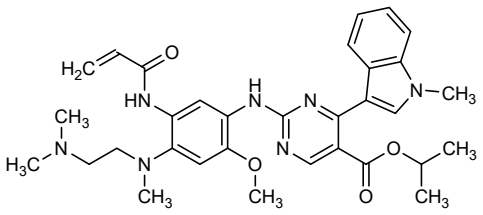
mobocertinibum

mobocertinib — propan-2-yl 2-[4-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino}-2-methoxy-5-(prop-2-enamido)anilino]-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidine-5-carboxylate

mobocertinib — 2-[4-{[2-(diméthylamino)éthyl](méthyl)amino}-2-méthoxy-5-(prop-2-énamido)anilino]-4-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidine-5-carboxylate de propan-2-yle

mobocertinib — 2-[4-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}-2-metoxi-5-(prop-2-enamido)anilino]-4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidina-5-carboxilato de propan-2-ilo

$C_{32}H_{39}N_7O_4$



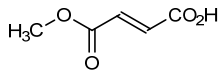
monomethylis fumaras

monomethyl fumarate — (2*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid

fumarate de monométhyle — acide (2*E*)-4-méthoxy-4-oxobut-2-énoïque

fumarato de monometilo — ácido (2*E*)-4-metoxi-4-oxobut-2-enoico

$C_5H_6O_4$



narsoplimabum #

narsoplimab — immunoglobulin G4-lambda, anti-[*Homo sapiens* MASP2 (mannan-binding lectin serine peptidase 2, mannan-binding lectin serine protease 2, mannan-binding lectin serine protease 1 pseudogene 1, MASP1P1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-26*01 (94.0%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [10.7.10] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), hinge 1-12 S10>P (226) (217-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-211')-disulfide with lambda light chain *Homo sapiens* (1'-212') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-1*01 (93.5%) -IGLJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (107'-212')];
dimer (224-224'':227-227'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-S cell line, glycoform alfa

narsoplimab — immunoglobuline G4-lambda, anti-[*Homo sapiens* MASP2 (sérine peptidase 2 de la lectine liant le mannane, sérine protéase 2 de la lectine liant le mannane, pseudogène 1 de la protéase 1 de la lectine liant le mannane, MASP1P1)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*;
chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-26*01 (94.0%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [10.7.10] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), charnière 1-12 S10>P (226) (217-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-211')-disulfure avec la chaîne légère lambda *Homo sapiens* (1'-212') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-1*01 (93.5%) -IGLJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (107'-212')];
dimère (224-224'':227-227'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire S, glycoforme alfa

narsoplimab — inmunoglobulina G4-lambda, anti-[*Homo sapiens* MASP2 (serina peptidasa 2 de la lectina que se une al manano, serina proteasa 2 de la lectina unida al manano, pseudogen 1 de la proteasa 1 de la lectina unida al manano, MASP1P1)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*;

cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-26*01 (94.0%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [10.7.10] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), bisagra 1-12 S10>P (226) (217-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-211')-disulfuro con la cadena ligera lambda *Homo sapiens* (1'-212') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-1*01 (93.5%) -IGLJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (107'-212')];
dímero (224-224":227-227")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular S, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVTLKESGPV LVKPTETLTL TCTVSGFSLS RGKMGVSWIR QPPGKALEWL  50
AHIFSSDEKS YRTSLKSRLT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCARI 100
RRGGIDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTKTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EFLGGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV 300
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 350
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400
SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK      445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QPVLTQPPSL SVSPGQTASI TCSGEKLGDK YAYWYQQKPG QSPVLVMYQD  50
KQRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCQAW DSSTAVFGGG 100
TKLTVLGQPK AAPSVTLFPP SSEELQANKA TLVCLISDFY PGAVTVAWKA 150
DSSPVKAGVE TTTPSKQSNN KYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGS 200
TVEKTVAPTE CS                                          212
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 145-201 259-319 365-423
22"-97" 145"-201" 259"-319" 365"-423"
Intra-L (C23-C104) 22'-87' 134'-193'
22'"-87'" 134'"-193'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-211' 132"-211'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 224-224" 227-227"

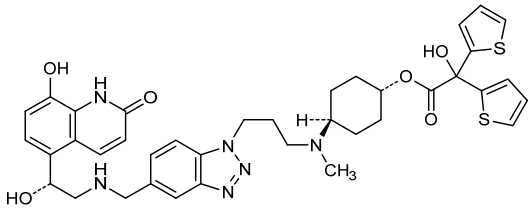
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
295, 295"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
445, 445"

navafenterolum

navafenterol	*trans*-4-[{3-[5-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(methyl)amino]cyclohexyl hydroxydi(thiophen-2-yl)acetate
navafentérol	hydroxydi(thiophén-2-yl)acétate de *trans*-4-[{3-[5-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-5-yl)éthyl]amino}méthyl)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(méthyl)amino]cyclohexyle
navafenterol	hidroxidi(tiofen-2-il)acetato de *trans*-4-[{3-[5-({[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolein-5-il)etil]amino}metil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo

$C_{38}H_{42}N_6O_6S_2$



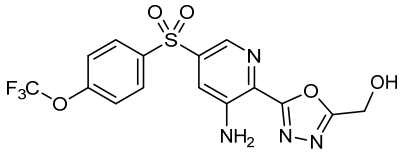
navocaftorum

navocaftor — (5-{3-amino-5-[4-(trifluoromethoxy)benzene-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanol

navocaftor — (5-{3-amino-5-[4-(trifluorométhoxy)benzène-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanol

navocaftor — (5-{3-amino-5-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]piridin-2-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)methanol

$C_{15}H_{11}F_3N_4O_5S$



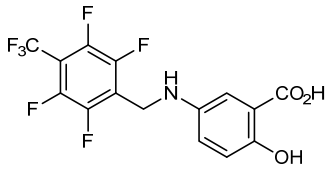
nelonemdazum

nelonemdaz — 2-hydroxy-5-({[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}amino)benzoic acid

nélonemdaz — acide 2-hydroxy-5-({[2,3,5,6-tétrafluoro-4-(trifluorométhyl)phényl]méthyl}amino)benzoïque

nelonemdaz — ácido 2-hidroxi-5-({[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}amino)benzoico

$C_{15}H_8F_7NO_3$



nerindocianinum

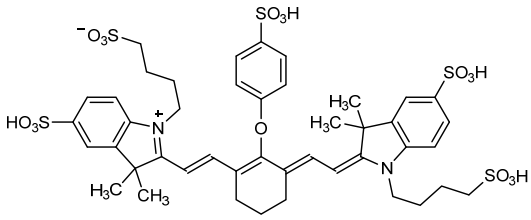
nerindocianine — 2-{(1*E*)-2-[3-{(2*E*)-2-[3,3-dimethyl-5-sulfo-1-(4-sulfobutyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ylidene]ethylidene}-2-(4-sulfophenoxy)cyclohex-1-en-1-yl]ethen-1-yl}-3,3-dimethyl-1-(4-sulfobutyl)-3*H*-indol-1-ium-5-sulfonate

nérindocianine — 2-{(1*E*)-2-[3-{(2*E*)-2-[3,3-diméthyl-5-sulfo-1-(4-sulfobutyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ylidène]éthylidène}-2-(4-sulfophénoxy)cyclohex-1-én-1-yl]éthén-1-yl}-3,3-diméthyl-1-(4-sulfobutyl)-3*H*-indol-1-ium-5-sulfonate

nerindocianina

2-{(1*E*)-2-[3-{(2*E*)-2-[3,3-dimetil-5-sulfo-1-(4-sulfobutil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ilideno]etilideno}-2-(4-sulfofenoxi)ciclohex-1-en-1-il]eten-1-il}-3,3-dimetil-1-(4-sulfobutil)-3*H*-indol-1-ium-5-sulfonato

$C_{44}H_{52}N_2O_{16}S_5$



nogapendekinum alfa #

nogapendekin alfa

human interleukin 15 [72-aspartic acid] (human IL-15 N72>D isoform), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

nogapendékine alfa

interleukine 15 humaine [72-acide aspartique] (IL-15 humaine, isoforme N72>D), produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

nogapendekina alfa

interleukina 15 humana [72-ácido aspártico] (IL-15 humana, isoforma N72>D), producido por las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Sequence / Séquence / Secuencia:
NWVNVISDLK KIEDLIQSMH IDATLYTESD VHPSCKVTAM KCFLLELQVI 50
SLESGDASIH DTVENLIILA NDSLSSNGNV TESGCKECEE LEEKNIKEFL 100
QSFVHIVQMF INTS 114

Disulfide bridge locations / Positions des ponts disulfure / Posiciónes de los puentes disulfuro
35-85, 42-88

Glycosylation site (N) / Site de glycosylation (N) / Posición de glicosilación (N)
Asn-79 (partially)

numidargistatum

numidargistat

(3*R*,4*S*)-3-amino-1-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]-4-(3-boronopropyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid

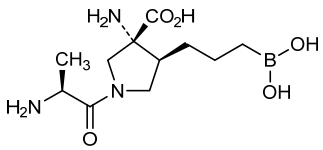
numidargistat

acide (3*R*,4*S*)-3-amino-1-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]-4-(3-boronopropyl)pyrrolidine-3-carboxylique

numidargistat

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-1-[(2*S*)-2-aminopropanoil]-4-(3-boronopropil)pirrolidina-3-carboxílico

$C_{11}H_{22}BN_3O_5$



nurulimabum #

nurulimab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4, CD152)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-30*01 (93.9%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01v, G1m17>G1m3, G1m1 (CH1 K120>R (215) (119-216), hinge 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS G1>del, K2>del) (119-446)], (221-215')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (97.9%) -IGKJ1*01 (100%)) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-K1-S cell line, glycoform alfa
nurulimab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CTLA4 (protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques, CTLA-4, CD152)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-30*01 (93.9%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01v, G1m17>G1m3, G1m1 (CH1 K120>R (215) (119-216), charnière 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS G1>del, K2>del) (119-446)], (221-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* ((1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (97.9%) - IGKJ1*01 (100%)) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire K1-S, glycoforme alfa
nurulimab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CTLA4 (proteína 4 asociada con linfocitos T citotóxicas, CTLA-4, CD152)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-446) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-30*01 (93.9%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01v, G1m17>G1m3, G1m1 (CH1 K120>R (215) (119-216), bisagra 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS G1>del, K2>del) (119-446)], (221-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* ((1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (97.9%) - IGKJ1*01 (100%)) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular K1-S, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYTMHWVRQA PGKGLEWVTF  50
ISYDGNNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAIYYCARTG 100
WLGPFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSP     446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

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

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L (C23-C104) 23'-89' 135'-195'
23'"-89'" 135'"-195'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-215' 221"-215'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

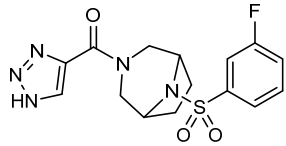
obafistatum

obafistat — [8-(3-fluorobenzene-1-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl](1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanone

obafistat — [8-(3-fluorobenzène-1-sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl](1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanone

obafistat — [8-(3-fluorobenceno-1-sulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il](1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

$C_{15}H_{16}FN_5O_3S$



odesivimabum #

odesivimab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Zaire ebolavirus* (Zaire Ebola virus (EBOV)) envelope glycoprotein (GP)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-448) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-13*01 (100%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (215) (119-216), hinge 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-220')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-220') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (97.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')];
dimer (227-227'":230-230")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells, glycoform alfa

odésivimab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[glycoprotéine d'enveloppe (GP) de *Zaire ebolavirus* (virus Ebola Zaïre (EBOV))], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-448) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-13*01 (100%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (215) (119-216), charnière 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-220') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (97.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

odesivimab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[glicoproteína de envoltura (GP) de *Zaire ebolavirus* (virus Ebola Zaïre (EBOV))], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-448) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-13*01 (100%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (215) (119-216), bisagra 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 D12 (357), L14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-220') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (97.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYDMHWVRQA TGKGLEWVSA  50
IGTAGDTYYP GSVKGRFTIS RENAKNSLYL QMNSLRAGDT AVYYCARTWF 100
GELYFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPP  50
KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTEFTLT ITSLQAEDVA VYYCQQYYSS 100
PLTFGGGTKV EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC                                   220
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-95 145-201 262-322 368-426
22"-95" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L (C23-C104) 23'-94' 140'-200'
23'"-94'" 140'"-200'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-220' 221"-220"
Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

odronextamabum #

odronextamab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, CD20)] and anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], *Homo sapiens* monoclonal antibody, bispecific;
gamma4 heavy chain *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (95.0%)) [8.8.20] (1-127) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (128-225), hinge 1-12 S10>P (235) (226-237), CH2 EF(1.4-1.3)>P (240), L1.2>V(241), G1.1>A (242) (238-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (128-453)], (141-214')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (97.9%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')],
gamma4 heavy chain *Homo sapiens* anti-CD3E (1''-449'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (98.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (89.5%)) [8.8.16] (1''-123'') -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (124-221), hinge 1-12 S10>P (231) (222''-233''), CH2 EF(1.4-1.3)>P (236), L1.2>V(237), G1.1>A (238) (234''-342''), CH3 H115>R (437), Y116>F(438) (343''-447''), CHS (448-449)) (124''-449'')], (137''-214''')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (97.9%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimer (233-229'':236-232'')-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells, glycoform alfa

odronextamab — immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membre 1 de la sous-famille A à 4 domaines transmembranaires, CD20)] et anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], anticorps monoclonal *Homo sapiens* bispécifique;
chaîne lourde gamma4 *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (95.0%)) [8.8.20] (1-127) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (128-225), charnière 1-12 S10>P (235) (226-237), CH2 EF(1.4-1.3)>P (240), L1.2>V(241), G1.1>A (242) (238-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (128-453)], (141-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (97.9%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
chaîne lourde gamma4 *Homo sapiens* anti-CD3E (1''-449'') [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (98.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (89.5%)) [8.8.16] (1''-123'') -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (124-221), charnière 1-12 S10>P (231) (222-233), CH2 EF(1.4-1.3)>P (236), L1.2>V(237), G1.1>A (238) (234-342), CH3 H115>R (437), Y116>F(438) (343-447), CHS (448-449)) (124''-449'')], (137''-214''')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'''-214''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (97.9%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'''-107''') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'''-214''')]; dimère (233-229'':236-232'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

odronextamab — inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (miembro 1 de la sub-familia A de 4 dominios transmembranarios, CD20)] y anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 épsilon)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens* biespecífico;
cadena pesada gamma4 *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (95.0%)) [8.8.20] (1-127) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (128-225), bisagra 1-12 S10>P (235) (226-237), CH2 EF(1.4-1.3)>P (240), L1.2>V(241), G1.1>A (242) (238-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (128-453)], (141-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (97.9%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (154), V101 (191) (108'-214')];

cadena pesada gamma4 *Homo sapiens* anti-CD3E (1"-449") [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (98.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (89.5%)) [8.8.16] (1"-123") -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (124-221), bisagra 1-12 S10>P (231) (222-233), CH2 EF(1.4-1.3)>P (236), L1.2>V(237), G1.1>A (238) (234-342), CH3 H115>R (437), Y116>F(438) (343-447), CHS (448-449)) (124"-449")], (137"-214"')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1"'-214"') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (97.9%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1"'-107"') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108"'-214"')]; dímero (233-229":236-232")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-CD20)

```
EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCVASGFTFN DYAMHWVRQA PGKGLEWVSV  50
ISWNSDSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMHSLRAED TALYYCAKDN 100
HYGSGSYYYY QYGMDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA 150
ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS 200
SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPP VAGPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 450
LGK                                                     453
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-CD3)

```
EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYTMHWVRQA PGKGLEWVSG  50
ISWNSGSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKKSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDN 100
SGYGHYYYGM DVWGQGTTVT VASASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNRFTQ KSLSLSLGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQKP GQAPRLLIYG  50
ASTRATGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQH YINWPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

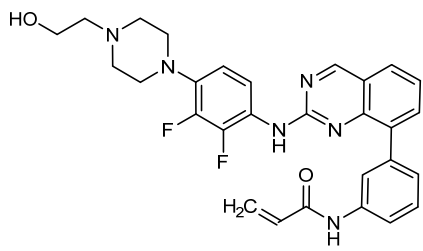
Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 154-210 267-327 373-431
22"-96" 150"-206" 263"-323" 369"-427"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23"'-88"' 134"'-194"'
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 141-214' 137"-214"'
Inter-H-H (h 8, h 11) 233-229" 236-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
303, 299"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

olafertinibum

olafertinib	*N*-[3-(2-{2,3-difluoro-4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]anilino}quinazolin-8-yl)phenyl]prop-2-enamide
olafertinib	*N*-[3-(2-{2,3-difluoro-4-[4-(2-hydroxyéthyl)pipérazin-1-yl]anilino}quinazolin-8-yl)phényl]prop-2-énamide
olafertinib	*N*-[3-(2-{2,3-difluoro-4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]anilino}quinazolin-8-il)fenil]prop-2-enamida

$C_{29}H_{28}F_2N_6O_2$



olitresgenum autoleucelum #

olitresgene autoleucel

autologous CD4+ and CD8+ T cells, transduced with a non-replicating human immunodeficiency virus (HIV)-derived self-inactivating (SIN) vector that comprises a 5' LTR (RSV*-R-U5) and a 3' U3 deleted LTR (U5-R-HIV-1Delta 3'LTR), encoding a MAGEA10 (MAGE family member A10, MAGE-10 antigen, melanoma antigen family A10) specific T cell receptor (TCR), under the control of elongation factor 1 alpha (EF1a) promoter. The vector is pseudotyped with vesicular stomatitis virus glycoprotein-G (VSV-G).
* RSV: Rous sarcoma virus

olitresgène autoleucel

Lymphocytes T CD4+ et CD8+ autologues, transduits par un vecteur auto-inactivant (SIN), non-répliquant, dérivé du virus de l'immunodéficiencence humaine (VIH), contenant une séquence LTR (terminale longue répétée) en 5' (RSV*-R-U5) et une séquence LTR dont le domaine U3 est supprimé (U5-R-VIH-1Delta 3'LTR), et qui code pour un récepteur des lymphocytes T (TCR) spécifique du MAGEA10 (membre A10 de la famille MAGE, antigène MAGE-10, famille des antigens de mélanome A10), sous le contrôle d'un promoteur du facteur d'élongation alpha 1 (EF1a). Le vecteur est pseudotypé avec la glycoprotéine G de l'enveloppe de la stomatite vésiculaire (VSV-G).
* RSV: virus du sarcome de Rous

olitresgén autoleucel

Linfocitos T CD4+ y CD8+ autólogos, transducidos con un vector auto-inactivante (SIN), no replicativo, derivado del virus de la inmunodeficiencia humana(VIH), que contiene una LTR en 5' (RSV*-R-U5) y una LTR con U3 delecionada en 3' (U5-R-HIV-1Delta 3'LTR), y que codifica para un receptor de linfocitos T (TCR) específico para MAGEA10 (miembro A10 de la familia MAGE, antígeno MAGE-10, familia de antígenos de melanoma A10), bajo el control del promotor del factor de elongación alfa 1 (EF1a). El vector está seudotipado con la glicoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G).
* RSV: virus del sarcoma de Rous

olpasiranum

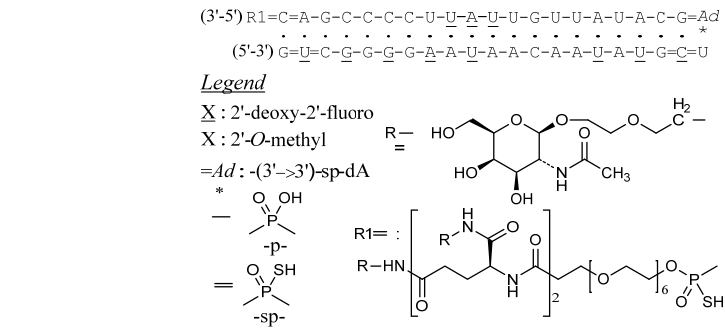
olpasiran

smal interfering RNA targeting apolipoprotein A (APOA) gene;

	all-P-ambo-5'-*O*-{(25*S*,30*S*)-39-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-25,30-bis[(2-{2-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]ethoxy}ethyl)carbamoyl]-1-hydroxy-23,28,33-trioxo-1-sulfanylidene-2,5,8,11,14,17,20,37-octaoxa-24,29,34-triaza-1λ^5-phosphanonatriacontan-1-yl}-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→3')-2'-deoxyadenosine duplex with *all-P-ambo*-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylcytidylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylguanylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylguanylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyladenylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyladenylyl-(5'→3')-2'-*O*-methylcytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-methyluridine
olpasiran	petit ARN interférant ciblant le gène de l'apolipoprotéine A (APOA); *tout-P-ambo*-5'-*O*-{(25*S*,30*S*)-39-[(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-25,30-bis[(2-{2-[(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]éthoxy}éthyl)carbamoyl]-1-hydroxy-23,28,33-trioxo-1-sulfanylidène-2,5,8,11,14,17,20,37-octaoxa-24,29,34-triaza-1λ^5-phosphanonatriacontan-1-yl}-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→3')-2'-désoxyadénosine duplex avec *tout-P-ambo*-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoroguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoroguanylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthylcytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyladénylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(5'→3')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-*O*-méthyluridine
olpasirán	ARN pequeño interferante con el géne de la apolipoproteína A (APOA);

todo-P-ambo-5'-*O*-{(25*S*,30*S*)-39-[(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)oxi]-25,30-bis[(2-{2-[(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)oxi]etoxi}etil)carbamoil]-1-hidroxi-23,28,33-trioxo-1-sulfanilideno-2,5,8,11,14,17,20,37-octaoxa-24,29,34-triaza-1λ^5-fosfanonatriacontan-1-il}-2'-*O*-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metiluridilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioguanilil-(3'→3')-2'-desoxiadenosina dúplex con *todo-P-ambo*-2'-*O*-metil-*P*-tioguanilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(5'→3')-2'-*O*-metilcitidilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(5'→3')-2'-*O*-metilguanilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(5'→3')-2'-*O*-metilguanilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(5'→3')-2'-*O*-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-*O*-metiladenilil-(5'→3')-2'-*O*-metiladenilil-(5'→3')-2'-*O*-metilcitidilil-(5'→3')-2'-*O*-metiladenilil-(5'→3')-2'-*O*-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-*O*-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-*O*-metil-*P*-tioguanilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiocitidilil-(5'→3')-2'-*O*-metiluridina

$C_{490}H_{652}F_{11}N_{164}O_{306}P_{41}S_7$



omidubicelum

omidubicel — allogeneic human umbilical cord blood-derived hematopoietic CD34+ progenitor cells, *ex-vivo* expanded in the presence of *nicotinamide* and cytokines.

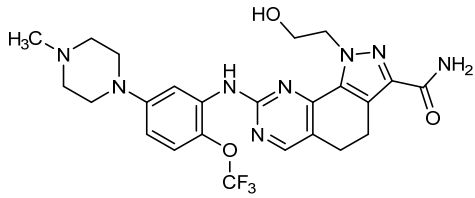
omidubicel — cellules progénitrices hématopoïétiques CD34+ humaines, allogéniques, dérivées du sang de cordon ombilical, en culture d'expansion *ex vivo*, en présence de *nicotinamide* et de cytokines.

omidubicel — células progenitoras hematopoyéticas CD34+ alogénicas, humanas, derivadas de sangre de cordón umbilical, expandidas *ex vivo* en presencia de *nicotinamida* y citocinas.

onvansertibum

onvansertib	1-(2-hydroxyethyl)-8-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(trifluoromethoxy)anilino]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*h*]quinazoline-3-carboxamide
onvansertib	1-(2-hydroxyéthyl)-8-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-(trifluorométhoxy)anilino]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*h*]quinazoline-3-carboxamide
onvansertib	1-(2-hidroxietil)-8-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)anilino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*h*]quinazolina-3-carboxamida

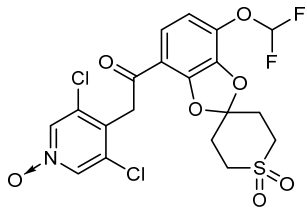
$C_{24}H_{27}F_3N_8O_3$



orismilastum

orismilast	3,5-dichloro-4-{2-[7-(difluoromethoxy)-1',1'-dioxo-1'λ^6-spiro[[1,3]benzodioxole-2,4'-thian]-4-yl]-2-oxoethyl}pyridine 1-oxide
orismilast	1-oxyde de 3,5-dichloro-4-{2-[7-(difluorométhoxy)-1',1'-dioxo-1'λ^6-spiro[[1,3]benzodioxole-2,4'-thian]-4-yl]-2-oxoéthyl}pyridine
orismilast	1-óxido de 3,5-dicloro-4-{2-[7-(difluorometoxi)-1',1'-dioxo-1'λ^6-spiro[[1,3]benzodioxol-2,4'-tian]-4-il]-2-oxoetil}piridina

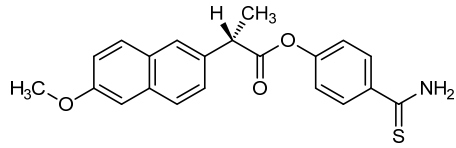
$C_{19}H_{15}Cl_2F_2NO_7S$



otenaproxesulum

otenaproxesul	4-carbamothioylphenyl (2*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate
oténaproxésul	(2*S*)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoate de 4-carbamothioylphényle
otenaproxesul	(2*S*)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 4-carbamotioilfenilo

$C_{21}H_{19}NO_3S$



pacmilimabum #

pacmilimab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (programmed cell death 1 ligand 1, B7H1, B7-H1, PDL1, PD-L1, PDCD1L1, B7 homolog 1, B7 homologue 1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain *Homo sapiens* (1-442) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (92.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), hinge 1-12 S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS K2>del (442)) (117-442)], (130-264')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-264') [N-terminal region (1'-21') -13-mer linker (22'-34') -protease cleavable region (35'-47') -3-mer linker (48'-50') -V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (95.8%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (51'-157') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (203), V101 (241) (158'-264')]; dimer (222-222'':225-225'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-derived cell line, glycoform alfa

pacmilimab — immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligand 1 de mort programmée, B7H1, B7-H1, PDL1, PD-L1,PDCD1L1, homologue 1 de B7)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma4 *Homo sapiens* (1-442) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (92.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), charnière 1-12 S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS K2>del (442)) (117-442)], (130-264')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* ((1'-264') [région N-terminale (1'-21') -13-mer linker (22'-34') -région clivable par des protéases (35'-47') -3-mer linker (48'-50') -V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (95.8%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (51'-157') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (203), V101 (241) (158'-264')]; dimère (222-222'':225-225'')-bisdisulfure, produite dans une lignée cellulaire dérivée des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

pacmilimab — inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligano 1 de muerte programada, B7H1, B7-H1, PDL1, PD-L1,PDCD1L1, homólogo 1 de B7)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma4 *Homo sapiens* (1-442) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 (92.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), bisagra 1-12 S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS K2>del (442)) (117-442)], (130-264')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* ((1'-264') [región N-terminal (1'-21') -conector 13-mer (22'-34') -región escindible por las proteasas (35'-47') -conector 3-mer (48'-50') -V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (95.8%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (51'-157') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (203), V101 (241) (158'-264')]; dímero (222-222'':225-225'')-bisdisulfuro, producido en una línea celular derivada de las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSS   50
IWRNGIVTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKWS  100
AAFDYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP  150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTKTYTCN  200
VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS  250
RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTYRVVS  300
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS  350
QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF  400
FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS LG           442
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QGQSGSGIAL CPSHFCQLPQ TGGGSSGGSG GSGGISSGLL SGRSDNHGGS   50
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA  100
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DNGYPSTFGG  150
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  200
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  250
LSSPVTKSFN RGEC                                         264
```

Post-translational modifications

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

Intra-H (C23-C104) 22-96 143-199 257-317 363-421
22"-96" 143"-199" 257"-317" 363"-421"
Intra-L (C23-C104) 73'-138' 184'-244'
73'"-138'" 184'"-244'"
Intra-L N-terminal region 11'-16' 11'"-16'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 130-264' 130"-264'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 222-222" 225-225"

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

H CH2 N84.4:
293, 293"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

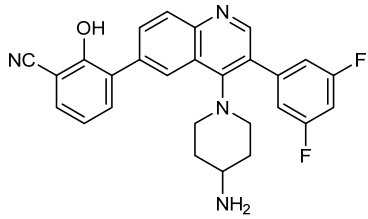
paltusotinum

paltusotine — 3-[4-(4-aminopiperidin-1-yl)-3-(3,5-difluorophenyl)quinolin-6-yl]-2-hydroxybenzonitrile

paltusotine — 3-[4-(4-aminopipéridin-1-yl)-3-(3,5-difluorophényl)quinoléin-6-yl]-2-hydroxybenzonitrile

paltusotina — 3-[4-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)quinolein-6-il]-2-hidroxibenzonitrilo

$C_{27}H_{22}F_2N_4O$



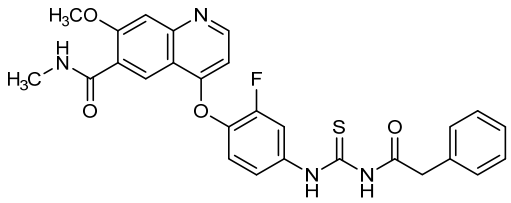
pamufetinibum

pamufetinib — 4-(2-fluoro-4-{[(phenylacetyl)carbamothioyl]amino}phenoxy)-7-methoxy-*N*-methylquinoline-6-carboxamide

pamufétinib — 4-(2-fluoro-4-{[(phénylacétyl)carbamothioyl]amino}phénoxy)-7-méthoxy-*N*-méthylquinoléine-6-carboxamide

pamufetinib — 4-(2-fluoro-4-{[(fenilacetil)carbamotioil]amino}fenoxi)-7-metoxi-*N*-metilquinoleína-6-carboxamida

$C_{27}H_{23}FN_4O_4S$



patritumabum deruxtecanum #

patritumab deruxtecan

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3)], *Homo sapiens* monoclonal antibody, conjugated to deruxtecan, comprising a linker and a camptothecin derivative;
gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-447) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-34*01 (99.0%) -(IGHD) - IGHJ2*01 (100%)) [8.7.11] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (214) (118-215), hinge 1-15 (216-230), CH2 (231-340), CH3 E12 (356), M14 (358) (341-445), CHS (446-447)) (123-452)], (220-220')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-220') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (95.0%) -IGKJ1*01 (100%)) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')];
dimer (226-226'':229-229'')-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line, glycoform alfa; conjugated, on an average of 8 cysteinyl, to deruxtecan, comprising a linker and a camptothecin derivative
For the *deruxtecan* part, please refer to the prop.INN List 116, published in *the WHO Drug Information, Vol.30, No.4, 2016*
.

patritumab déruxtecan

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (récepteur tyrosine-protéine kinase erbB3, HER3)], anticorps monoclonal *Homo sapiens,* conjugué au déruxtécan, comprenant un linker et un dérivé de la camptothécine;
chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-447) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-34*01 (99.0%) -(IGHD) - IGHJ2*01 (100%)) [8.7.11] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (214) (118-215), charnière 1-15 (216-230), CH2 (231-340), CH3 E12 (356), M14 (358) (341-445), CHS (446-447)) (123-452)], (220-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-220') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (95.0%) -IGKJ1*01 (100%)) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')];
dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa; conjugué, sur une moyenne de 8 cystéinyl, au déruxtécan, comprenant un linker et un dérivé de la camptothécine
Pour la partie *déruxtécan*, veuillez-vous référer à la Liste 116 des DCI prop, publiée dans le *WHO Drug Information, Vol.30, No.4, 2016.*

patritumab deruxtecán

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tirosina-proteína kinasa erbB3, HER3)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens,* conjugado con deruxtecán, que comprende un conector y un derivado de la camptotecina;
cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-447) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-34*01 (99.0%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (100%)) [8.7.11] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (214) (118-215), bisagra 1-15 (216-230), CH2 (231-340), CH3 E12 (356), M14 (358) (341-445), CHS (446-447)) (123-452)], (220-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-220') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (95.0%) -IGKJ1*01 (100%)) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')];
dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa;conjugado, con 8 restos cisteinil por término medio, con deruxtecán, que comprende un conector y un derivado de la campotecina
Para la fracción *deruxtecán*, se puede referir a la Lista 116 de DCI prop., publicada en el *WHO Drug Information, Vol.30, No.4, 2016.*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSFS GYYWSWIRQP PGKGLEWIGE  50
INHSGSTNYN PSLKSRVTIS VETSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARDKW 100
TWYFDLWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

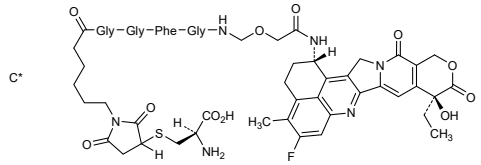
```
DIEMTQSPDS LAVSLGERAT INCRSSQSVL YSSSNRNYLA WYQQNPGQPP  50
KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYST 100
PRTFGQGTKV EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC                                   220
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-95 144-200 261-321 367-425
22"-95" 144"-200" 261"-321" 367"-425"
Intra-L (C23-C104) 23'-94' 140'-200'
23'"-94'" 140'"-200'"
Inter-H-L (h 5-CL 126)* 220-220' 220"-220'"
Inter-H-H (h 11, h 14)* 226-226" 229-229"
*None of the four inter-chain disulfide bridges is present, an average of 8 cysteinyl being conjugated each via a thioether bond to a drug linker.
*Aucun des quatre ponts disulfures inter-chaînes est présent, 8 cystéinyl en moyenne étant chacun conjugué via une liaison thioéther à un linker-principe actif.
*Ninguno de los cuatro puentes disulfuro inter-catenarios esta presente, una media de 8 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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

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

Potential modified residues / résidus modifiés potentiels / restos modificados potenciales



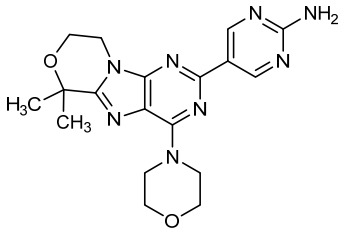
paxalisibum

paxalisib — 5-[6,6-dimethyl-4-(morpholin-4-yl)-8,9-dihydro-6*H*-[1,4]oxazino[4,3-*e*]purin-2-yl]pyrimidin-2-amine

paxalisib — 5-[6,6-diméthyl-4-(morpholin-4-yl)-8,9-dihydro-6*H*-[1,4]oxazino[4,3-*e*]purin-2-yl]pyrimidin-2-amine

paxalisib — 5-[6,6-dimetil-4-(morfolin-4-il)-8,9-dihidro-6*H*-[1,4]oxazino[4,3-*e*]purin-2-il]pirimidin-2-amina

$C_{18}H_{22}N_8O_2$



petosemtamabum #

petosemtamab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (epidermal growth factor receptor, receptor tyrosine-protein kinase erbB-1, ERBB1, HER1, HER-1, ERBB)], and anti-[*Homo sapiens* LGR5 (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5, G protein-coupled receptor 49, GPR67, GPR49)], *Homo sapiens* monoclonal antibody, bispecific;
gamma1 heavy chain *Homo sapiens* anti-EGFR (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (91.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%), G1m3,nG1m1 (CH1 R120 (217) (121-218), hinge 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 L7>D (354), E12 (359), M14 (361), L24>E (371) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-214')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (100%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
gamma1 heavy chain *Homo sapiens* anti-LGR5 (1-456) [VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*01 (92.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.20] (1-127) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%), G1m3,nG1m1 (CH1 R120 (224) (128-225), hinge 1-15 (226-240), CH2 (241-350), CH3 L7>K (361), E12 (366), M14 (368), T22>K (376) (351-455), CHS K2>del (456)) (128-456)], (230-214')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (100%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimer (229-236'':232-239'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

pétosemtamab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique, récepteur tyrosine-protéine kinase erb-1, ERBB1, HER1, HER-1, ERBB)], et anti-[*Homo sapiens* LGR5 (récepteur 5 à répétitions riches en leucine couplé à la protéine G, récepteur 49 couplé à la protéine G, GPR67, GPR49)], anticorps monoclonal *Homo sapiens,* bispécifique;

	chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* anti-EGFR (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (91.8%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%), G1m3,nG1m1 (CH1 R120 (217) (121-218), charnière 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 L7>D (354), E12 (359), M14 (361), L24>E (371) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (100%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* anti-LGR5 (1-456) [VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*01 (92.9%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.20] (1-127) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%), G1m3,nG1m1 (CH1 R120 (224) (128-225), charnière 1-15 (226-240), CH2 (241-350), CH3 L7>K (361), E12 (366), M14 (368), T22>K (376) (351-455), CHS K2>del (456)) (128-456)], (230-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (100%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (229-236'':232-239'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa
petosemtamab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico, receptor tirosina-proteína kinasa erb-1, ERBB1, HER1, HER-1, ERBB)], y anti-[*Homo sapiens* LGR5 (receptor de 5 a repeticiones ricas en leucina acoplada a la proteína G; receptor 49 acoplado a la proteína G, GPR67, GPR49)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; biespecífico cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* anti-LGR5 (1-456) [VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*01 (92.9%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.20] (1-127) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%), G1m3,nG1m1 (CH1 R120 (224) (128-225), bisagra 1-15 (226-240), CH2 (241-350), CH3 L7>K (361), E12 (366), M14 (368), T22>K (376) (351-455), CHS K2>del (456)) (128-456)], (230-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (100%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* anti-EGFR (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (91.8%) -(IGHD) - IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%), G1m3,nG1m1 (CH1 R120 (217) (121-218), bisagra1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 L7>D (354), E12 (359), M14 (361), L24>E (371) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (100%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (229-236'':232-239'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-EGFR)

```
QVQLVQSGSE LKKPGASVKI SCKASGYDFT NYAMNWVRQA PGHGLEWMGW  50
INANTGDPTY AQGFTGRFVF SLDTSVSTAY LQISSLKAED SAVYYCTRER 100
FLEWLHFDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTDPPSREE MTKNQVSLTC EVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG  449
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-LGR5)

```
EVQLVQSGSK LKKPGASVKV SCKASGYTFT SYTMNWVRQA PGQGLEWMGW  50
INTDTGDPTY AQGFTGRFVF SLDTSVSTAF LQINSLKAED TAVYYCARGD 100
CDSTSCYRYS YGYEDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA 150
ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS 200
SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV 250
FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK 300
PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK 350
GQPREPQVYT KPPSREEMTK NQVSLKCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN 400
YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS 450
LSLSPG                                                 456
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA  50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPPTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
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" 154"-210" 271"-331" 377"-435"
Intra-CDR3 (C109-C111.3) 101"-106"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-214' 230"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-236" 232-239"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 307"
Defucosylated (>90%) complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes défucosylés (>90%) / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos defucosilados (>90%)

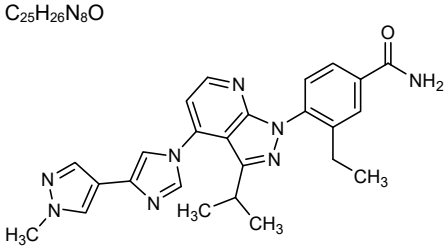
pimitespibum

pimitespib — 3-ethyl-4-{4-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]-3-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl}benzamide

pimitespib — 3-éthyl-4-{4-[4-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]-3-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl}benzamide

pimitespib — 3-etil-4-{4-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il}benzamida

$C_{25}H_{26}N_8O$



praluzatamabum #

praluzatamab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD166 (activated leucocyte cell adhesion molecule, ALCAM)], humanized monoclonal antibody;

	gamma1 heavy chain humanized (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-5*01 (88.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [10.7.13] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 K120 (122-219), hinge 1-15 (220-234), CH2 (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-270')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-270") [N-terminal region (1'-22') -8-mer linker (23'-30') -protease cleavable region (31'-48') -3-mer linker (49'-51') -V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (89.0%) -IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (52'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (209), V101 (247) (164'-270')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO)-derived cell line, glycoform alfa
praluzatamab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD166 (molécule d'adhésion cellulaire de leucocytes activée, ALCAM)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 humanisée (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-5*01 (88.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [10.7.13] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v G1m3>G1m17,1, nG1m1 (CH1 K120 (218) (122-219), charnière 1-15 (220-234), CH2 (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-270')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'"-270") [région N-terminale (1'-22') -8-mer linker (23'-30') -région clivable par des protéases (31'-48') -3-mer linker (49'-51') -V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (89.0%) -IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (52'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (209), V101 (247) (164'-270')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure, produite dans une lignée cellulaire dérivée des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa
praluzatamab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD166 (molécula de adhesión celular de leucocitos activados, ALCAM)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 humanizada (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-5*01 (88.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [10.7.13] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v G1m3>G1m17,1, nG1m1 (CH1 K120 (218) (122-219), bisagra 1-15 (220-234), CH2 (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-270')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'"-270") [región N-terminal (1'-22') -conector 8-mer (23'-30') -región escindible por las proteasas (31'-48') -conector 3-mer (49'-51') -V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (89.0%) -IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (52'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (209), V101 (247) (164'-270')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro, producido en una línea celular derivada de las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QITLKESGPT LVKPTQTLTL TCTFSGFSLS TYGMGVGWIR QPPGKALEWL  50
ANIWWSEDKH YSPSLKSRLT ITKDTSKNQV VLTITNVDPV DTATYYCVQI 100
DYGNDYAFTY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QGQSGQGLCH PAVLSAWESC SSGGGSSGGS AVGLLAPPGG LSGRSDNHGG  50
SDIVMTQSPL SLPVTPGEPA SISCRSSKSL LHSNGITYLY WYLQKPGQSP 100
QLLIYQMSNL ASGVPDRFSG SGSGTDFTLK ISRVEAEDVG VYYCAQNLEL 150
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 200
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 250
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC                                  270
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 148-204 265-325 371-429
22"-97" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 74'-144' 190'-250'
74'"-144'" 190'"-250'"
Intra-L N-terminal region 9'-20' 9'"-20'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-270' 224"-270'"
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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

praluzatamabum ravtansinum

praluzatamab ravtansine

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD166 (activated leucocyte cell adhesion molecule, ALCAM)], humanized monoclonal antibody conjugated to maytansinoid DM4; gamma1 heavy chain humanized (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-5*01 (88.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [10.7.13] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 K120 (218) (122-219), hinge 1-15 (220-234), CH2 (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-270')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-270') [N-terminal region (1'-22') -8-mer linker (23'-30') -protease cleavable region (31'-48') -3-mer linker (49'-51') -V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (89.0%) -IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (52'-163') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (209), V101 (247) (164'-270')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO)-derived cell line, glycoform alfa; conjugated, on an average of 3 to 4 lysyl, to maytansinoid DM4 [$N^{2'}$-deacetyl-$N^{2'}$-(4-mercapto-4-methyl-1-oxopentyl)-maytansine] via the reducible SPDB linker [*N*-succinimidyl 4-(2-pyridyldithio)butanoate]
For the *ravtansine* part, please refer to the document *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"**

praluzatamab ravtansine

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD166 (molécule d'adhésion cellulaire de leucocytes activée, ALCAM)], anticorps monoclonal humanisé conjugué au maytansinoïde DM4; chaîne lourde gamma1 humanisée (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-5*01 (88.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [10.7.13] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 K120 (218) (122-219), charnière 1-15 (220-234), CH2 (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-270')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1"-270") [région N-terminale (1'-22') -8-mer linker (23'-30') -région clivable par des protéases (31'-48') -3-mer linker (49'-51') -V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (89.0%) -IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (52'-163') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (209), V101 (247) (164'-270')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure;

produite dans une lignée cellulaire dérivée des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa; conjugué, sur 3 ou 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"*.*

praluzatamab ravtansina

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD166 (molécula de adhesión celular de leucocitos activados, ALCAM)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con maitansinoide DM4; cadena pesada gamma1 humanizada (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-5*01 (88.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [10.7.13] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*03v G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 K120 (218) (122-219), bisagra 1-15 (220-234), CH2 (235-344), CH3 E12 (360), M14 (362) (345-449), CHS K2>del (450)) (122-450)], (224-270')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1''-270") [región N-terminal (1'-22') -conector 8-mer (23'-30') -región escindible por las proteasas (31'-48') -conecto 3-mer (49'-51') -V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-28*01 (89.0%) -IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (52'-163') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (209), V101 (247) (164'-270')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro;
producida en una línea celular derivada de las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa; conjugado, en 3 o 4 residuos lisil por término medio, con el maitansinoide DM4 [$N^{2'}$-deacetil-$N^{2'}$-(4-mercapto-4-metil-1-oxopentil)-maitansina] mediante el espaciador SPDB reducible [4-(2-piridilditio)butanoato de *N*-succinimidilo]
Para la fracción *ravtansine*, se puede referirse al documento *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QITLKESGPT LVKPTQTLTL TCTFSGFSLS TYGMGVGWIR QPPGKALEWL  50
ANIWWSEDKH YSPSLKSRLT ITKDTSKNQV VLTITNVDPV DTATYYCVQI 100
DYGNDYAFTY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QGQSGQGLCH PAVLSAWESC SSGGGSSGGS AVGLLAPPGG LSGRSDNHGG  50
SDIVMTQSPL SLPVTPGEPA SISCRSSKSL LHSNGITYLY WYLQKPGQSP 100
QLLIYQMSNL ASGVPDRFSG SGSGTDFTLK ISRVEAEDVG VYYCAQNLEL 150
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 200
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 250
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC                                   270
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 148-204 265-325 371-429
22"-97" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 74'-144' 190'-250'
74'"-144'" 190'"-250'"
Intra-L N-terminal region 9'-20' 9'"-20'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-270' 224"-270'"
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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

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*"*.

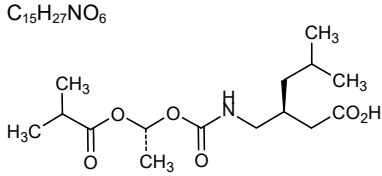
pregabalinum arenacarbilum

pregabalin arenacarbil — (3*S*)-5-methyl-3-{[({(1*R*)-1-[(2-methylpropanoyl)oxy]ethoxy}carbonyl)amino]methyl}hexanoic acid

prégabaline arénacarbil — acide (3*S*)-5-méthyl-3-{[({(1*R*)-1-[(2-méthylpropanoyl)oxy]éthoxy}carbonyl)amino]méthyl}hexanoïque

pregabalina arenacarbilo — ácido (3*S*)-5-metil-3-{[({(1*R*)-1-[(2-metilpropanoil)oxi]etoxi}carbonil)amino]metil}hexanoico

$C_{15}H_{27}NO_6$



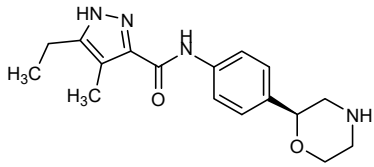
ralmitarontum

ralmitaront — 5-ethyl-4-methyl-*N*-{4-[(2*S*)-morpholin-2-yl]phenyl}-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

ralmitaront — 5-éthyl-4-méthyl-*N*-{4-[(2*S*)-morpholin-2-yl]phényl}-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

ralmitaront — 5-etil-4-metil-*N*-{4-[(2*S*)-morfolin-2-il]fenil}-1*H*-pirazol-3-carboxamida

$C_{17}H_{22}N_4O_2$



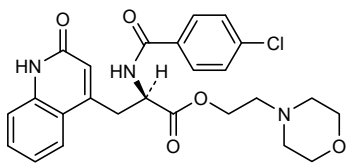
rebamipidum mofetilum

rebamipide mofetil — *rac*-2-(morpholin-4-yl)ethyl (2*R*)-2-(4-chlorobenzamido)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propanoate

rébamipide mofétil — *rac*-(2*R*)-2-(4-chlorobenzamido)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-4-yl)propanoate de 2-(morpholin-4-yl)éthyle

rebamipida de mofetilo — *rac*-(2*R*)-2-(4-clorobenzamido)-3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolein-4-il)propanoato de 2-(morfolin-4-il)etilo

$C_{25}H_{26}ClN_3O_5$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

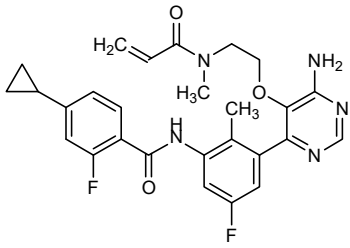
remestemcelum

remestemcel	human culture expanded allogeneic adherent mesenchymal-like stromal cells derived from bone marrow of human leukocyte antigen (HLA)-unmatched healthy adult donors. Cells express cell surface markers CD29, CD44, CD71, CD73, CD90, CD105, CD106, CD120a, CD124 and CD166, and secrete interleukin 6 (IL)-6), interleukin 8 (IL-8), vascular endothelial growth factor (VEGF), prostaglandin E2 (PGE2), stromal-derived factor-1 (SDF-1), indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and keratinocyte growth factor (KGF). The cells are negative for CD14, CD34, CD45, CD80, CD86 and HLA class II histocompatibility antigen gamma chain (HLA-DR) markers.
rémestemcel	Cellules stromales semblables au mésenchyme, humaines, allogéniques, dérivées de la moelle osseuse d'un donneur adulte sain incompatible pour l'antigène leucocytaire humain (HLA), en culture d'expansion pour thérapie cellulaire. Les cellules expriment à leur surface les marqueurs CD29, CD44, CD71, CD73, CD90, CD105, CD106, CD120a, CD124 and CD166, et secrètent l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 8 (IL-8), facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), prostaglandine E2 (PGE2), facteur 1 dérivé du parenchyme (SDF-1), indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) et le facteur de croissance des kératinocytes. Les cellules sont négatives pour CD14, CD34, CD45, CD80, CD86 et la chaîne gamma de l'antigène majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II (HLA-DR).
remestemcel	Células estromales parecidas a mesenquimales, alogénicas, humanas, adherentes y expandidas en cultivo derivadas de la médula ósea de donantes adultos sanos no compatibles para el antígeno leucocitario humano (HLA). Las células expresan los marcadores de superficie CD29, CD44, CD71, CD73, CD90, CD106, CD120a, CD124 y CD166, y secretan interleukina (IL-6), interleukina 8 (IL-8), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), prostaglandina E2 (PGE2), factor derivado del estroma 1 (SDF-1), indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y factor de crecimiento de queratinocitos (KGF). Las células son negativas para los marcadores CD14, CD34, CD45, CD80, CD86 y la cadena gamma del antígeno de histocompatibilidad de HLA clase II (HLA-DR).

remibrutinibum

remibrutinib	*N*-(3-{6-amino-5-[2-(*N*-methylprop-2-enamido)ethoxy]pyrimidin-4-yl}-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide
rémibrutinib	*N*-(3-{6-amino-5-[2-(*N*-méthylprop-2-énamido)éthoxy]pyrimidin-4-yl}-5-fluoro-2-méthylphényl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide
remibrutinib	*N*-(3-{6-amino-5-[2-(*N*-metilprop-2-enamido)etoxi]pirimidin-4-il}-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

$C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$



retifanlimabum #

retifanlimab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain humanized (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (81.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (120-217), hinge 1-12 S10>P (227) (218-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS K2>del (445)) (120-445)], (133-218')-disulfide with kappa light chain chimeric (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV3-2*01 (80.8%) -IGKJ2 (91.7%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*02 (77.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dimer (225-225":228-228")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line, glycoform alfa

rétifanlimab — immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 humanisée (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (81.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (120-217), charnière 1-12 S10>P (227) (218-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS K2>del (445)) (120-445)], (133-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa chimérique (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV3-2*01 (80.8%) -IGKJ2 (91.7%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*02 (77.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

retifanlimab — inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma4 humanizada (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (81.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (120-217), bisagra 1-12 S10>P (227) (218-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS K2>del (445)) (120-445)], (133-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa quimérica (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV3-2*01 (80.8%) -IGKJ2 (91.7%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*02 (77.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWVRQA PGQGLEWIGV  50
IHPSDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH 100
YGTSPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY 200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG      445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGMSFMNWF QQKPGQPPKL  50
LIHAASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 260-320 366-424
22"-96" 146"-202" 260"-320" 366"-424"
Intra-L (C23-C104) 23'-92' 138'-198'
23'"-92'" 138'"-198'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 133-218' 133"-218'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 225-225" 228-228"

N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
296, 296"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

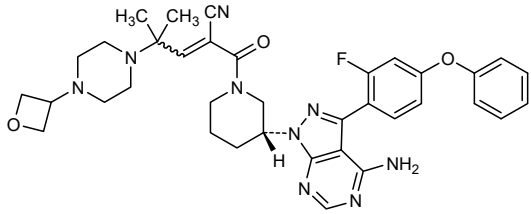
rilzabrutinibum

rilzabrutinib — (4Ξ,7^{3}*R*)-8^{4}-amino-9^{2}-fluoro-3,3-dimethyl-6-oxo-10-oxa-8(1,3)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidina-2(1,4)-piperazina-7(1,3)-piperidina-1(3)-oxetana-9(1,4),11(1)-dibenzenaundecaphan-4-ene-5-carbonitrile

rilzabrutinib — (4Ξ,7^{3}*R*)-8^{4}-amino-9^{2}-fluoro-3,3-diméthyl-6-oxo-10-oxa-8(1,3)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidina-2(1,4)-pipérazina-7(1,3)-pipéridina-1(3)-oxétana-9(1,4),11(1)-dibenzénaundécaphan-4-ène-5-carbonitrile

rilzabrutinib — (4Ξ,7^{3}*R*)-8^{4}-amino-9^{2}-fluoro-3,3-dimetil-6-oxo-10-oxa-8(1,3)-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-2(1,4)-piperazina-7(1,3)-piperidina-1(3)-oxetana-9(1,4),11(1)-dibencenaundecafan-4-eno-5-carbonitrilo

$C_{36}H_{40}FN_9O_3$



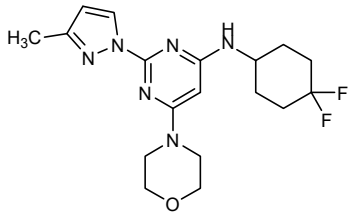
rimtuzalcapum

rimtuzalcap — *N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-2-(3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-amine

rimtuzalcap — *N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-2-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-amine

rimtuzalcap — *N*-(4,4-difluorociclohexil)-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-amina

$C_{18}H_{24}F_2N_6O$



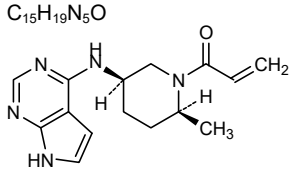
ritlecitinibum

ritlecitinib — 1-{(2*S*,5*R*)-2-methyl-5-[(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

ritlécitinib — 1-{(2*S*,5*R*)-2-méthyl-5-[(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]pipéridin-1-yl}prop-2-én-1-one

ritlecitinib — 1-{(2*S*,5*R*)-2-metil-5-[(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona

$C_{15}H_{19}N_5O$



ropocamptidum

ropocamptide — antibacterial peptide LL-37 (human): L-leucyl-L-leucylglycyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-phenylalanyl-L-arginyl-L-lysyl-L-seryl-L-lysyl-L-α-glutamyl-L-lysyl-L-isoleucylglycyl-L-lysyl-L-α-glutamyl-L-phenylalanyl-L-lysyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-glutaminyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-lysyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-asparaginyl-L-leucyl-L-valyl-L-prolyl-L-arginyl-L-threonyl-L-α-glutamyl-L-serine

ropocamptide — peptide antibactérien LL-37 (humain): L-leucyl-L-leucylglycyl-L-α-aspartyl-L-phénylalanyl-L-phénylalanyl-L-arginyl-L-lysyl-L-séryl-L-lysyl-L-α-glutamyl-L-lysyl-L-isoleucylglycyl-L-lysyl-L-α-glutamyl-L-phénylalanyl-L-lysyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-glutaminyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-lysyl-L-α-aspartyl-L-phénylalanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-asparaginyl-L-leucyl-L-valyl-L-prolyl-L-arginyl-L-thréonyl-L-α-glutamyl-L-sérine

ropocamptida — péptido antibacterial LL-37 (humano): L-leucyl-L-leucylglycyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-phenylalanyl-L-arginyl-L-lysyl-L-seryl-L-lysyl-L-α-glutamyl-L-lysyl-L-isoleucylglycyl-L-lysyl-L-α-glutamyl-L-phenylalanyl-L-lysyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-glutaminyl-L-arginyl-L-isoleucyl-L-lysyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-asparaginyl-L-leucyl-L-valyl-L-prolyl-L-arginyl-L-threonyl-L-α-glutamyl-L-serina

$C_{205}H_{340}N_{60}O_{53}$

LLGDFFRKSK EKIGKEFKRI VQRIKDFLRN LVPRTES 37

rovaleucelum

rovaleucel — human culture enriched/expanded autologous Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells (EBV-CTL) derived from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) for cell-based therapy. Cells are generated by coculture with gamma irradiated autologous lymphoblastoid cell lines (LCL) and interleukin-2 (IL-2) stimulation.

rovaleucel — lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus d'Epstein-Barr (EBV-CTL) humains, autologues, en culture d'expansion/enrichie, dérivés des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs) pour thérapie cellulaire. Les cellules sont générées par coculture avec des lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL) autologues irradiées par des rayons gamma et une stimulation par interleukine 2 (IL-2).

rovaleucel — linfocitos T citotóxicos específicos del virus de Epstein-Barr (EBV-CTL), autólogos, humanos, expandidos/enriquecidos en cultivo, derivados de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) para terapia celular. Las células se generan mediante cocultivo con líneas celulares linfoblastoides autólogas irradiadas con radiación gamma y estimulación con interleukina-2 (IL-2).

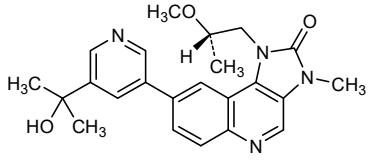
samotolisibum

samotolisib — 8-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-2-methoxypropyl]-3-methyl-1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-one

samotolisib — 8-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-2-méthoxypropyl]-3-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoléin-2-one

samotolisib — 8-[5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il]-1-[(2*S*)-2-metoxipropil]-3-metil-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolein-2-ona

$C_{23}H_{26}N_4O_3$



sasanlimabum #

sasanlimab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], humanized monoclonal antibody;

	gamma4 heavy chain humanized (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (85.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.10] (1-117)-*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), hinge S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-220')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-220') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (87.1%) -IGKJ4*01 (100%)) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')]; dimer (223-223":226-226")-bisdisulfide, produced in a glutamine synthetase knockout-Chinese hamster ovary (CHO) based expression system (CHO-K1SV GS-KO), glycoform alfa
sasanlimab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 humanisée (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (85.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.3%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), charnière S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-220') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (87.1%) -IGKJ4*01 (100%)) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')]; dimère (223-223":226-226")-bisdisulfure, produit dans un système d'expression basé sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) glutamine-synthétase knockout (CHO-K1SV GS-KO), glycoforme alfa
sasanlimab	inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 humanizada (1-444) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (85.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.3%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), bisagraS10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-220') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (87.1%) -IGKJ4*01 (100%)) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')]; dímero (223-223":226-226")-bisdisulfuro, producido en un sistema de expresión basado en células ováricas de hamster chino (CHO) glutamina sintetasa knockout (CHO-K1SV GS-KO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWINWVRQA PGQGLEWMGN  50
IYPGSSLTNY NEKFKNRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARLS 100
TGTFAYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC 200
NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV 300
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP 350
SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS 400
FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK        444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLW DSGNQKNFLT WYQQKPGQPP  50
KLLIYWTSYR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQNDYFY 100
PHTFGGGTKV EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC                                   220
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 144-200 258-318 364-422
22"-96" 144"-200" 258"-318" 364"-422"
Intra-L (C23-C104) 23'-94' 140'-200'
23'"-94'" 140'"-200'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 131-220' 131"-220'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 223-223" 226-226"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
294, 294"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
444, 444"

sepofarsenum

sepofarsen

all-P-ambo-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenosine

sépofarsen

tout-P-ambo-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénosine

sepofarsén

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

$C_{180}H_{235}N_{67}O_{101}P_{16}S_{16}$

(3'-5')(2'-*O*-methyl-*P*-thio)[G-G-U-G-G-A-U-C-A-C-G-A-G-U-U-C-A]

serplulimabum #

serplulimab	immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], humanized monoclonal antibody; gamma4 heavy chain *Homo sapiens* (1-443) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (93.8%) -(IGHD) - IGHJ1*01 (90.9%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), hinge 1-12 S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-214')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (83.2%) -IGKJ4*01 (90.9%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%),Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (222-222":225-225")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa
serplulimab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 *Homo sapiens* (1-443) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (93.8%) -(IGHD) - IGHJ1*01 (90.9%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), charnière 1-12 S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (83.2%) -IGKJ4*01 (90.9%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (222-222":225-225")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa
serplulimab	munoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 *Homo sapiens* (1-443) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (93.8%) -(IGHD) - IGHJ1*01 (90.9%)) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), bisagra1-12 S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS (442-443)) (117-443)], (130-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (83.2%) -IGKJ4*01 (90.9%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (222-222":225-225")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS NYGMSWIRQA PGKGLEWVST  50
ISGGGSNIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCVSYY 100
YGIDFWGQGT SVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTKTYTCN 200
VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS 250
RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTYRVVS 300
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 350
QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF 400
FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS LGK        443
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVT TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW  50
ASTRHTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTIPWTFGG 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 143-199 257-317 363-421
22"-96" 143"-199" 257"-317" 363"-421"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 130-214' 130"-214'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 222-222" 225-225"

N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
293, 293"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
443, 443"

setamevetcelum

setamevetcel

Canine culture expanded adipose-derived allogeneic mesenchymal-like stromal cells for cell-based therapy. Cells express cell surface markers CD44 and CD90 (thy-1 membrane glycoprotein), and secrete interleukin-8 (IL-8), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1, C-C motif chemokine 2), hepatocyte growth factor (HGF, scatter factor, SF, hepatopoeitin A), metalloproteinase inhibitor 2 (TIMP-2), C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10, 10 kDa interferon gamma-induced protein, IP-10), interleukin-1 receptor antagonist protein (IL-1RN , IL-1ra) and indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO-1, IDO). The cells are negative for CD34, CD45 and for the major histocompatibility complex (MHC) class II markers.

sétamévetcel

Cellules stromales semblables au mésenchyme, canines, allogéniques, dérivées de tissus adipeux, en culture d'expansion pour thérapie cellulaire. Les cellules expriment les marqueurs de surface CD44 et CD90 (glycoprotéine membranaire thy-1) et secrètent l'interleukine 8 (IL-8), la protéine 1 chimio-attractive du monocyte (MCP-1, chimiokine 2 de motif C-C), le facteur de croissance de l'hépatocyte (HGF, facteur dispersant, SF, hépatopoïétine A), l'inhibiteur 2 de métalloprotéinase (TIMP-2), la chimiokine 10 de motif C-X-C (CXCL10, protéine de 10 kDa induite par l'interféron gamma, IP-10), la protéine antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1RN, IL-1ra) et l'indoleamine 2,3-dioxygénase 1 (IDO-1, IDO). Les cellules sont négatives pour les marqueurs CD34, CD45 et l'antigène majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II.

setamevetcel	Células estromales parecidas a mesenquimales, alogénicas, de perro, derivadas de tejido adiposo y expandidas en cultivo para terapia celular. Las células expresan los marcadores de superficie CD44 y CD90 (glicoproteína de membrana thy-1), y secretan interleukina 8 (IL-8), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1, quimoquina con motivo C-C 2), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, factor dispersante, SF, hepatopoyetina A), inhibidor de metaloproteinasa 2 (TIMP-2), quimoquina con motivo C-X-C 10 (CXCL10, proteína de 10 kDa inductora de interferón gamma, IP-10), proteína antagonista del receptor de interleukina-1 (IL-1RN, IL-1ra) e indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO-1, IDO). Las células son negativas para los marcadores CD34, CD45 y el antígeno principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II.
simlukafuspum alfa # simlukafusp alfa	immunoglobulin G1-kappa anti-[human seprase (surface-expressed protease, fibroblast activation protein alpha, FAPα, prolyl endopeptidase FAP)], engineered human monoclonal antibody, fused to one interleukin 2 (IL2) chain, heterodimer: gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 -(IGHD)- IGHJ4*01 [CDRKabatH1: SYAMS (31-35); CDRKabatH2: AIIGSGASTYYADSVKG (50-66); CDRKabatH3: GWFGGFNY (99-106)] (1-117) - *Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (118-215), hinge (216-230), CH2 (L^{234}>A, L^{235}>A, P^{329}>G) (231-340), CH3 (Y^{349}>C, T^{366}>S, L^{368}>A, Y^{407}>V) (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 - IGKJ1*01 [CDRKabatL1: RASQSVTSSYLA (24'-35'); CDRKabatL2[1]: VGSRRAT (51'-57'); CDRKabatL3[1]: QQGIMLPPT (90'-98')] (1'-108') - *Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; gamma1 heavy chain fused to IL2 (1''-594'') [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 -(IGHD)- IGHJ4*01 [CDRKabatH1: SYAMS (31''-35''); CDRKabatH2: AIIGSGASTYYADSVKG (50''-66''); CDRKabatH3: GWFGGFNY (99''-106'')] (1''-117'') - *Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (118''-215''), hinge (216''-230''), CH2 (L^{234}>A, L^{235}>A, P^{329}>G) (231''-340''), CH3 (S^{354}>C, T^{366}>W,) (341''-445''), CHS (446''-446'') (K447del)) (118''-446'') -$(G_4S)_3$ linker (447''-461'') - *Homo sapiens* IL2 (Pr21-153) T^{23}>A (464''), F^{62}>A (503''), Y^{65}>A (506''), L^{92}>G (533''), C^{145}>A (586'') (462''-594'')], (220''-215''')-disulfide with kappa light chain (1'''-215''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 -IGKJ1*01 [CDRKabatL1: RASQSVTSSYLA (24'''-35'''), CDRKabatL2: VGSRRAT (51'''-57'''), CDRKabatL3: QQGIMLPPT (90'''-98''')] (1'''-108''') - *Homo sapiens* IGKC*01 (109'''-215''')]; dimer (226-226'':229-229'':349-354'')-trisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

simlukafusp alfa

immunoglobuline G1-kappa, anti-[séprase humaine (protéase exprimée à la surface, protéine alpha d'activation des fibroblastes, FAPα, prolyl endopeptidase FAP)], anticorps monoclonal humain issu de l'ingénérerie) fusionnée à une chaîne de l'interleukine 2 humaine (IL2), hétérodimère:
chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 -(IGHD)- IGHJ4*01 [CDRKabatH1: SYAMS (31-35); CDRKabatH2: AIIGSGASTYYADSVKG (50-66); CDRKabatH3: GWFGGFNY (99-106)] (1-117) - *Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (118-215), charnière (216-230), CH2 (L^{234}>A, L^{235}>A, P^{329}>G) (231-340), CH3 (Y^{349}>C, T^{366}>S, L^{368}>A, Y^{407}>V) (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 -IGKJ1*01 [CDRKabatL1: RASQSVTSSYLA (24'-35'); CDRKabatL2[1]: VGSRRAT (51'-57'); CDRKabatL3[1]: QQGIMLPPT (90'-98')] (1'-108') - *Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')];
chaîne lourde gamma1 fusionné à l'IL2 (1''-594'') [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 -(IGHD)- IGHJ4*01 [CDRKabatH1: SYAMS (31''-35''); CDRKabatH2: AIIGSGASTYYADSVKG (50''-66''); CDRKabatH3: GWFGGFNY (99''-106'')] (1''-117'') - *Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (118''-215''), charnière (216''-230''), CH2 (L^{234}>A, L^{235}>A, P^{329}>G) (231''-340''), CH3 (S^{354}>C, T^{366}>W,) (341''-445''), CHS (446''-446'') (K447del)) (118''-446'') -$(G_4S)_3$ linker (447''-461'') -*Homo sapiens* IL2 (Pr21-153) T^{23}>A (464''), F^{62}>A (503''), Y^{65}>A (506''), L^{92}>G (533''), C^{145}>A (586'') (462''-594'')], (220''-215''')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'''-215''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 -IGKJ1*01 [CDRKabatL1: RASQSVTSSYLA (24'''-35'''), CDRKabatL2: VGSRRAT (51'''-57'''), CDRKabatL3: QQGIMLPPT (90'''-98''')] (1'''-108''') - *Homo sapiens* IGKC*01 (109'''-215''')]; dimère (226-226'':229-229'':349-354'')-trisdisulfure, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

simlukafusp alfa

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[seprasa humana (proteasa expresada en la superfice, proteína alfa de activación de los fibroblastos, FAPα, prolil endopeptidasa FAP)], anticuerpo monoclonal humano realizado a través de Ingeniera) fusionada con una cadena de la interleukina 2 humana (IL2), heterodímero:
cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 -(IGHD)- IGHJ4*01 [CDRKabatH1: SYAMS (31-35); CDRKabatH2: AIIGSGASTYYADSVKG (50-66); CDRKabatH3: GWFGGFNY (99-106)] (1-117) - *Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (118-215), bisagra (216-230), CH2 (L^{234}>A, L^{235}>A, P^{329}>G) (231-340), CH3 (Y^{349}>C, T^{366}>S, L^{368}>A, Y^{407}>V) (341-445), CHS (446-447)) (118-447)], (220-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 -IGKJ1*01 [CDRKabatL1: RASQSVTSSYLA (24'-35'); CDRKabatL2[1]: VGSRRAT (51'-57'); CDRKabatL3[1]: QQGIMLPPT (90'-98')] (1'-108') - *Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')];
cadena pesada gamma1 fusionada al IL2 (1''-594'') [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*01 -(IGHD)- IGHJ4*01 [CDRKabatH1: SYAMS (31''-35''); CDRKabatH2: AIIGSGASTYYADSVKG (50''-66''); CDRKabatH3: GWFGGFNY (99''-106'')] (1''-117'') - *Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (118''-215''), bisagra (216''-230''), CH2 (L^{234}>A, L^{235}>A, P^{329}>G) (231''-340''), CH3 (S^{354}>C, T^{366}>W,) (341''-445''), CHS (446''-446'') (K447del)) (118''-446'') -$(G_4S)_3$ linker (447''-461'') -*Homo sapiens* IL2 (Pr21-153) T^{23}>A (464''), F^{62}>A (503''), Y^{65}>A (506''), L^{92}>G (533''), C^{145}>A (586'') (462''-594'')], (220''-215''')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'''-215''') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 -IGKJ1*01 [CDRKabatL1: RASQSVTSSYLA (24'''-35'''), CDRKabatL2: VGSRRAT (51'''-57'''), CDRKabatL3: QQGIMLPPT (90'''-98''')] (1'''-108''') - *Homo sapiens* IGKC*01 (109'''-215''')]; dímero 226-226'':229-229'':349-354'')-trisdisulfuro, producido por las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Sequence / Séquence / Secuencia:
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-FAP):

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSA  50
IIGSGASTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKGW 100
FGGFNYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALGA PIEKTISKAK GQPREPQVCT 350
LPPSRDELTK NQVSLSCAVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLVSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK    447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera:

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVT SSYLAWYQQK PGQAPRLLIN  50
VGSRRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QGIMLPPTFG 100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-FAP fused with IL2):

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSA  50
IIGSGASTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKGW 100
FGGFNYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APEAAGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALGA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPCRDELTK NQVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGGGGG 450
SGGGGSGGGG SAPASSSTKK TQLQLEHLLL DLQMILNGIN NYKNPKLTRM 500
LTAKFAMPKK ATELKHLQCL EEELKPLEEV LNGAQSKNFH LRPRDLISNI 550
NVIVLELKGS ETTFMCEYAD ETATIVEFLN RWITFAQSII STLT        694
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera:

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVT SSYLAWYQQK PGQAPRLLIN  50
VGSRRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QGIMLPPTFG 100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Disulfide bridge location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
intra-H: IgG1: 22-96 144-200 261-321 367-425
22"-96" 144"-200" 261"-321" 367"-425"
:IL-2: 519"-566"
intra-L: 23'-89' 135'-195' 23'"-89'" 135'"-195'"
inter-H-L: 220-215' 220"-215'"
inter-H-H: 226-226" 229-229" 349-354"

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
N297, N297"

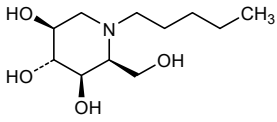
sinbaglustatum

sinbaglustat (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1-pentylpiperidine-3,4,5-triol

sinbaglustat (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(hydroxyméthyl)-1-pentylpipéridine-3,4,5-triol

sinbaglustat (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)-1-pentilpiperidina-3,4,5-triol

$C_{11}H_{23}NO_4$



sonelokimabum #

sonelokimab	immunoglobulin single chain VH-VH'-VH, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukin 17A, IL-17A) and *Homo sapiens* IL17F (interleukin 17F, IL-17F)] and anti-[*Homo sapiens* ALB (albumin, human serum albumin, HAS)], humanized *Lama glama* monoclonal antibody, bispecific trivalent; scVH-VH'-VH (1-378) [humanized VH anti-IL17F (*Vicugna pacos* IGHV3-3*01 (85.6%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)/*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (83.3%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)) [8.8.16] (1-123) -9-mer linker (tetraglycyl-seryl-triglycyl-seryl) (124-132) -humanized VH' anti-ALB (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (89.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 W118>S (237), G119 (238) (90.9%)) [8.8.8] (133-247) -9-mer linker (tetraglycyl-seryl-triglycyl-seryl) (248-256) -humanized VH anti-IL17A and anti-IL17F (*Vicugna pacos* IGHV3-3*01 (86.6%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (92.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (85.6%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (75.0%)) [6.8.17] (257-378), produced in the yeast *Pichia pastoris* (*Komagataella phaffii*), non-glycosylated
sonélokimab	immunoglobuline chaîne unique VH-VH'-VH, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukine 17A, IL-17A) et *Homo sapiens* IL17F (interleukine 17F, IL-17F)] et anti-[*Homo sapiens* ALB (albumine, sérum albumine humaine, SAH)], anticorps monoclonal *Lama glama* humanisé, bispécifique trivalent; scVH- VH'-VH (1-378) [VH chimérique anti-IL17F (*Vicugna pacos* IGHV3-3*01 (85.6%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)/*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (83.3%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)) [8.8.16] (1-123) -9-mer linker (tétraglycyl-séryl-triglycyl-séryl) (124-132) -VH' humanisé anti-ALB (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (89.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 W118>S (237), G119 (238) (90.9%)) [8.8.8] (133-247) -9-mer linker (tétraglycyl-séryl-triglycyl-séryl) (248-256) -VH chimérique anti-IL17A and anti-IL17F (*Vicugna pacos* IGHV3-3*01 (86.6%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (92.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (85.6%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (75.0%)) [6.8.17] (257-378), produit dans la levure *Pichia pastoris* (*Komagataella phaffii*), non-glycosylé
sonelokimab	inmunoglobulina cadena única VH-VH'-VH, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukina 17A, IL-17A) y *Homo sapiens* IL17F (interleukina 17F, IL-17F)] y anti-[*Homo sapiens* ALB (albúmina, albúmina sérica humana, SAH)], anticuerpo monoclonal *Lama glama* humanizado, biespecífico trivalente; scVH- VH'-VH (1-378) [VH quimérico anti-IL17F (*Vicugna pacos* IGHV3-3*01 (85.6%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)/*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (83.3%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)) [8.8.16] (1-123) - conector 9-mer (tetraglicil-seril-triglicil-seril) (124-132) -VH' humanizado anti-ALB (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (89.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 W118>S (237), G119 (238) (90.9%)) [8.8.8] (133-247) -conecto 9-mer (tetraglicil-seril-triglicil-seril) (248-256) -VH quimérico anti-IL17A y anti-IL17F (*Vicugna pacos* IGHV3-3*01 (86.6%) -(IGHD) -IGHJ2*01 (92.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (85.6%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (75.0%)) [6.8.17] (257-378), producido en la levadura *Pichia pastoris* (*Komagataella phaffii*), no glicosilado

scVH-VH'-VH chain / Chaîne scVH-VH'-VH / Cadena scVH-VH'-VH

```
DVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGRTFS SYVVGWFRQA PGKEREFIGA  50
ISGSGESIYY AVSEKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRPED TAVYYCTADQ 100
EFGYLRFGRS EYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GSEVQLVESG GGLVQPGNSL 150
RLSCAASGFT FSSFGMSWVR QAPGKGLEWV SSISGSGSDT LYADSVKGRF 200
TISRDNAKTT LYLQMNSLRP EDTAVYYCTI GGSLSRSSQG TLVTVSSGGG 250
GSGGGSEVQL VESGGGLVQP GGSLRLSCAA SGRTYDAMGW LRQAPGKERE 300
FVAAISGSGD DTYYADSVKG RFTISRDNSK NTLYLQMNSL RPEDTAVYYC 350
ATRRGLYYVW DANDYENWGQ GTLVTVSS                         378
```

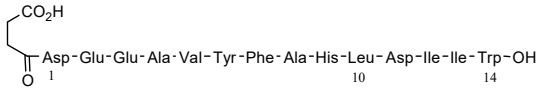
Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-single chain (C23-C104) 22-96 154-228 278-350

No N-glycosylation sites / pas de sites de N-glycosylation / ningún positión de N-glicosilación

sovateltidum

sovateltide	N^1-(3-carboxypropanoyl)endothelin-1 (human) (8-21)-peptide (1-14) [K2>E,C4>A,C8>A]; *N*-(3-carboxypropanoyl)-L-α-aspartyl-L-α-glutamyl-L-α-glutamyl-L-alanyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-L-alanyl-L-histidyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-isoleucyl-L-isoleucyl-L-tryptophan
sovateltide	N^1-(3-carboxypropanoyl)endothéline-1 (humaine) (8-21)-peptide (1-14) [K2>E,C4>A,C8>A]; *N*-(3-carboxypropanoyl)-L-α-aspartyl-L-α-glutamyl-L-α-glutamyl-L-alanyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-phénylalanyl-L-alanyl-L-histidyl-L-leucyl-L-α-aspartyl-L-isoleucyl-L-isoleucyl-L-tryptophane
sovateltida	N^1-(3-carboxipropanoil)endotelina-1 (humana) (8-21)-péptido (1-14) [K2>E,C4>A,C8>A]; *N*-(3-carboxipropanoil)-L-α-aspartil-L-α-glutamil-L-α-glutamil-L-alanil-L-valil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-alanil-L-histidil-L-leucil-L-α-aspartil-L-isoleucil-L-isoleucil-L-triptófano

$C_{86}H_{117}N_{17}O_{27}$



stapuldencelum

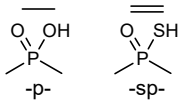
stapuldencel	human autologous monocyte-derived dendritic cells (MoDCs) generated *ex-vivo* from patient's peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) for cell-based therapy. The cells are differentiated from autologous adherent monocytes by culturing in the presence of interleukin-4 (IL-4) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and pulsed with a killed human prostate adenocarcinoma cell line.
stapuldencel	cellules dendritiques autologues humaines dérivées des monocytes, générées *ex vivo* à partir de cellules mononuclées du sang périphérique des patients, pour thérapie cellulaire. Les cellules se différencient à partir des monocytes adhérents autologues par culture en présence d'interleukine 4 (IL-4) et du facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), et pulsées par des cellules tuées d'une lignée cellulaire humaine d'adénocarcinome de la prostate.

estapuldencel	células dentríticas autólogas humanas derivadas de monocitos, generadas *ex vivo* a partir de células mononucleares de sangre periférica de pacientes, para terapia celular. Las células se diferencian a partir de monocitos adherentes autólogos mediante cultivo en presencia de inlerleucina-4 (IL-4) y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y pulsadas con células matadas de una línea celular de adenocarcinoma prostático humana.
suvodirsenum	
suvodirsen	[*all*-P^S-(*S*)]-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridine
suvodirsen	[*tout*-P^S-(*S*)]-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyladénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthyl-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluoro-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-2'-fluorouridine
suvodirsén	[*todo*-P^S-(*S*)]-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metil-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-*O*-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridina

$C_{196}H_{230}F_{15}N_{76}O_{108}P_{19}S_{15}$

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

Legend :



A , C , G & U =
2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

A & G =
2'-O-methylnucleotide

tafolecimabum #

tafolecimab — immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, neural apoptosis-regulated convertase 1, NARC1, NARC-1, proproteine convertase 9, PC9)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain *Homo sapiens* (1-451) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-39*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ5*02 (93.8%)) [10.7.18] (1-126) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (127-224), hinge 1-12 (225-236), CH2 (237-345), CH3 (346-450), CHS K2>del (451)) (127-451)], (140-213')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-213') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (98.9%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dimer (228-228":229-229":232-232":235-235")-tetrakisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO)-S cell line, glycoform alfa

tafolécimab — immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9, convertase 1 régulée par l'apoptose neuronale, NARC1, NARC-1, proprotéine convertase 9, PC9)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma2 *Homo sapiens* (1-451) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-39*01 (96.0%) -(IGHD) - IGHJ5*02 (93.8%)) [10.7.18] (1-126) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (127-224), charnière 1-12 (225-236), CH2 (237-345), CH3 (346-450), CHS K2>del (451)) (127-451)], (140-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-213') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (98.9%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dimère (228-228":229-229":232-232":235-235")-tétrakisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire CHO-S, glycoforme alfa

tafolecimab — inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, convertasa 1 regulada por la apoptosa neuronal, NARC1, NARC-1, proproteína convertasa 9, PC9)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma2 *Homo sapiens* (1-451) [VH (*Homo sapiens* IGHV4-39*01 (96.0%) -(IGHD) - IGHJ5*02 (93.8%)) [10.7.18] (1-126) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (127-224), bisagra 1-12 (225-236), CH2 (237-345), CH3 (346-450), CHS K2>del (451)) (127-451)], (140-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-213') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (98.9%) -IGKJ4*01 (91.7%)) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dímero (228-228":229-229":232-232":235-235")-tetrakisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular CHO-S, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QLQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SASYYWSWIR QPPGKGLEWI  50
GSINYRGSTY YNPSLKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARE 100
NSGVVPAAGP NWFGPWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA 150
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS 200
NFGTQTYTCN VDHKPSNTKV DKTVERKCCV ECPPCPAPPV AGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
FNSTFRVVSV LTVVHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKTKGQPRE 350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
G                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RRNWFTFGGG 100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 153-209 266-326 372-430
22"-97" 153"-209" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 133'-193'
23'"-88'" 133'"-193'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 140-213' 140"-213'"
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 228-228" 229-229" 232-232" 235-235"

N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
302, 302"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

taldefgrobepum alfa

taldefgrobep alfa

human immunoglobulin G1 Fc fragment (1-225) fused via a peptidyl linker (226-243) to a human fibronectin tenth type III domain variant anti-[human myostatin (MSTN, growth differentiation factor 8, GDF8)] (244-340), dimer, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa; gamma1 chain H-CH2-CH3 fragment [*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH2 (11-120), CH3 (121-225))] (1-225); dimer (6-6':9-9')-bisdisulfide-linker (226-243)-human fibronectin tenth type III domain fibronectin variant anti-[human myostatin (MSTN, growth differentiation factor 8, GDF8)] (244-340), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

taldéfgrobep alfa

fragment Fc d'immunoglobuline G1 humaine (1-225) fusionné via un peptide (226-243) au variant du dixième domaine de la fibronectine humaine de type III anti-[myostatine humaine (MSTN, facteur 8 de différentiation de croissance, GDF8)] (244-340), dimère, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa; chaîne gamma1 fragment H-CH2-CH3 [*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH2 (11-120), CH3 (121-225))] (1-225); dimère (6-6':9-9')-bisdisulfure-linker (226-243)-variant du dixième domaine de la fibronectine humaine de type III anti-[myostatine humaine (MSTN, facteur 8 de différentiation de croissance, GDF8)] (244-340), produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

taldefgrobep alfa

fragmento Fc de inmunoglobulina G1 humana (1-225) fusionada mediante un péptido (226-243) a la variante del décimo dominio de la fibronectina humana del tipo III anti-[miostatina humana (MSTN, factor 8 de diferenciación de crecimiento, GDF8)] (244-340), dímero, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa;
cadena gamma1 fragmento H-CH2-CH3 [*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH2 (11-120), CH3 (121-225))] (1-225); dímero (6-6':9-9')-bisdisulfuro-conector (226-243)-variante del décimo dominio de la fibronectina humana del tipo III anti-[miostatina humana (MSTN, factor 8 de diferenciación de crecimiento, GDF8)] (244-340), producido en las célulass ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Monomer / monomère / monómero
```
DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED 50
PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK 100
CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK 150
GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 200
NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPELQLE ESAAEAQEGE LEGVSDVPRD 250
LEVVAATPTS LLISWSLPHQ GKANYYRITY GETGGNSPVQ EFTVPGRGVT 300
ATISGLKPGV DYTITVYAVT VTDTGYLKYK PISINYRTEI            340
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H: 41-101 147-205
41'-101' 147'-205'
Inter-H-H: 6-6' 9-9'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
Asn-77 Asn-77''

talquetamabum #

talquetamab

immunoglobulin G4-kappa/G4-lambda, anti-[*Homo sapiens* GPRC5D (G protein-coupled receptor class C group 5 member D)], and anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon, Leu-4)], humanized and chimeric monoclonal antibody, bispecific;
gamma4 heavy chain humanized anti-GPRC5D (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), hinge 1-12 S10>P (226) (217-228), CH2 F1.3>A (232), L1.2>A (233) (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-214')-disulfide with kappa light chain humanized anti-GPRC5D (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-17*02 (85.3%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
gamma4 heavy chain chimeric anti-CD3E (1-452) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (89.8%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (88.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (90.9%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (126-223), hinge 1-12 S10>P (233) (224-235), CH2 F1.3>A (239), L1.2>A (240) (236-345), CH3 F85.1>L (410), R88>K (414) (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-214')-disulfide with lambda light chain humanized anti-CD3E (1'-215') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-43*01 (81.9%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')];
dimer (224-231'':227-234'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-K1 cell line, glycoform alfa

talquétamab

immunoglobuline G4-kappa/G4-lambda, anti-[*Homo sapiens* GPRC5D (membre D du groupe 5 de la classe C du récepteur couplé aux protéines G)], et anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon, Leu-4)], anticorps monoclonal humanisé et chimérique, bispécifique;

	chaîne lourde gamma4 anti-GPRC5D humanisée (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), charnière 1-12 S10>P (226) (217-228), CH2 F1.3>A (232), L1.2>A (233) (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa anti-GPRC5D humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-17*02 (85.3%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; chaîne lourde gamma4 anti-CD3 chimérique (1-452) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (89.8%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (88.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (90.9%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (126-223), charnière 1-12 S10>P (233) (224-235), CH2 F1.3>A (239), L1.2>A (240) (236-345), CH3 F85.1>L (410), R88>K (414) (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-214')-disulfure avec la chaîne légère lambda anti-CD3E humanisée (1'-215') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-43*01 (81.9%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')]; dimère (224-231'':227-234'')-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire K1, glycoforme alfa
talquetamab	inmunoglobulina G4-kappa/G4-lambda, anti-[*Homo sapiens* GPRC5D (miembro D del grupo 5 de la clase C del receptor acoplado con proteínas G)], y anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 épsilon, Leu-4)], anticuerpo monoclonal humanizado y quimérico, biespecífico; cadena pesada gamma4 anti-GPRC5D humanizada (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), bisagra 1-12 S10>P (226) (217-228), CH2 F1.3>A (232), L1.2>A (233) (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa anti-GPRC5D humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-17*02 (85.3%) -IGKJ2*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; cadena pesada gamma4 anti-CD3 quimérica (1-452) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (89.8%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (88.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (90.9%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (126-223), bisagra 1-12 S10>P (233) (224-235), CH2 F1.3>A (239), L1.2>A (240) (236-345), CH3 F85.1>L (410), R88>K (414) (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda anti-CD3E humanizada (1'-215') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-43*01 (81.9%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')]; dímero (224-231'':227-234'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular K1, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-GPRC5D)

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT GYTMNWVRQA PGQGLEWMGL  50
INPYNSDTNY AQKLQGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARVA 100
LRVALDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTKTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EAAGGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV 300
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 350
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400
SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK      445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-GPRC5D)

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVA THVGWYQQKP GKAPKRLIYS  50
ASYRYSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISNLQP EDFATYYCQQ YNRYPYTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-CD3E)

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR  50
IRSKYNNYAT YYAASVKGRF TISRDDSKNS LYLQMNSLKT EDTAVYYCAR 100
HGNFGNSYVS WFAYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFL LYSKLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL 450
GK                                                     452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-CD3E)

```
QTVVTQEPSL TVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWVQQ KPGQAPRGLI  50
GGTNKRAPGT PARFSGSLLG GKAALTLSGV QPEDEAEYYC ALWYSNLWVF 100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA 150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH 200
EGSTVEKTVA PTECS                                       215
```

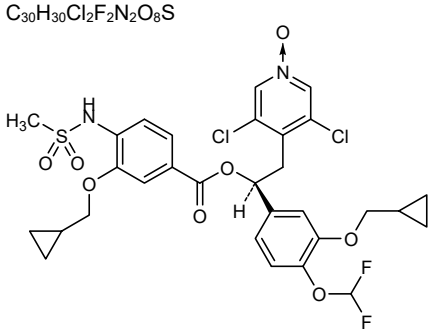
Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfur
Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 259-319 365-423
22"-98" 152"-208" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
22'"-90'" 137'"-196'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-214' 139"-214'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 224-231" 227-234"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
295, 302"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennair complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

tanimilastum

tanimilast	3,5-dichloro-4-[(2*S*)-2-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-{[3-(cyclopropylmethoxy)-4-(methanesulfonamido)benzoyl]oxy}ethyl]pyridine 1-oxide
tanimilast	1-oxyde de 3,5-dichloro-4-[(2*S*)-2-[3-(cyclopropylméthoxy)-4-(difluorométhoxy)phényl]-2-{[3-(cyclopropylméthoxy)-4-(méthanesulfonamido)benzoyl]oxy}éthyl]pyridine
tanimilast	1-óxido de 3,5-dicloro-4-[(2*S*)-2-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-{[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(metanosulfonamido)benzoil]oxi}etil]piridina

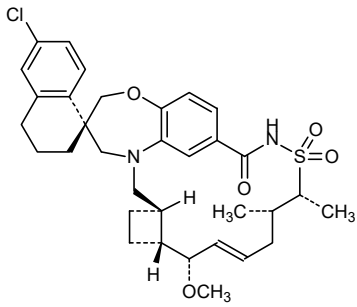
$C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_2O_8S$



tapotoclaxum

tapotoclax	(1^3*S*,3^1*R*,3^2*R*,4*S*,5*E*,8*S*,9*R*)-6'-chloro-4-methoxy-8,9-dimethyl-3',4'-dihydro-1^2*H*,1^4*H*,2'*H*-10λ^6-thia-11-azaspiro[1(5,7)-[1,5]benzoxazepina-3(1,2)-cyclobutanacyclododecaphan-5-ene-1^3,1'-naphthalene]-10,10,12-trione
tapotoclax	(1^3*S*,3^1*R*,3^2*R*,4*S*,5*E*,8*S*,9*R*)-6'-chloro-4-méthoxy-8,9-diméthyl-3',4'-dihydro-1^2*H*,1^4*H*,2'*H*-10λ^6-thia-11-azaspiro[1(5,7)-[1,5]benzoxazépina-3(1,2)-cyclobutanacyclododécaphan-5-ène-1^3,1'-naphtalène]-10,10,12-trione
tapotoclax	(1^3*S*,3^1*R*,3^2*R*,4*S*,5*E*,8*S*,9*R*)-6'-cloro-4-metoxi-8,9-dimetil-3',4'-dihidro-1^2*H*,1^4*H*,2'*H*-10λ^6-tia-11-azaspiro[1(5,7)-[1,5]benzoxazepina-3(1,2)-ciclobutanaciclododecafan-5-eno-1^3,1'-naftaleno]-10,10,12-triona

$C_{33}H_{41}ClN_2O_5S$



tebrocabtagenum autoleucelum #

tebrocabtagene autoleucel	Autologous T cells, transduced with a replication incompetent Moloney murine leukemia virus (MoMLV) (a retrovirus) vector that encodes a chimeric antigen receptor (CAR) targeting human B-lymphocyte antigen CD19 (CD19 molecule, B-Lymphocyte Surface Antigen B4, T-Cell Surface Antigen Leu-12, CVID3).
tébrocabtagène autoleucel	Lymphocytes T autologues transduits par un vecteur du virus de la leucémie murine de Moloney (MoMLV) (un retrovirus) incompétent pour la replication et codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) dirigé contre l'antigène CD19 des lymphocytes B humains (molecule CD19, antigène de surface B4 des lymphocytes B, antigène de surface Leu-12 des lymphocytes T, CVID3).

tebrocabtagén autoleucel	Linfocitos T autólogos transducidos con un vector del virus de la leucemia murina de Moloney (MoMLV) (un retrovirus) incompetente para replicación que codifica para un receptor de antígenos quimérico (CAR) dirigido al antígeno de linfocitos B humanos CD19 (molécula CD19, antígeno B4 de superficie de linfocitos B, antígeno de superficie de linfocitos T Leu-12, CVID3).

tilvestamabum #

tilvestamab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* AXL (AXL receptor tyrosine kinase, tyrosine-protein kinase receptor UFO)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain humanized (1-448) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (76.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03v G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (215) (119-216), hinge 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 E12 (357), M14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-210')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.0%) -IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (227-227":230-230")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa
tilvestamab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* AXL (récepteur tyrosine kinase AXL, récepteur tyrosine-protéine kinase UFO)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 humanisée (1-448) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (76.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03v G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (215) (119-216), charnière 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 E12 (357), M14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-210')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.0%) -IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112) -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa
tilvestamab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* AXL (receptor tirosina kinasa AXL, receptor tirosina-proteína kinasa UFO)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 humanizada (1-448) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (76.5%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*03v G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (215) (119-216), bisagra 1-15 (217-231), CH2 (232-341), CH3 E12 (357), M14 (359) (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-210')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.0%) -IGKJ2*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYSFT DFYINWVRQA PGKGLEWVAR  50
IFPGGDNTYY NEKFKGRFTL SADTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCARRG 100
LYYAMDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSLV HSNGIPYLHW YQQKPGKAPK  50
LLIYRVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCSQGTHVP 100
PTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-219' 221"-219'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
448, 448"

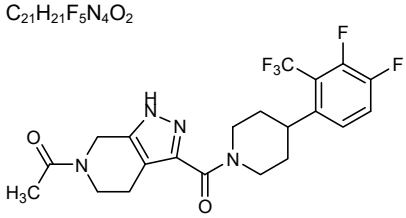
tinlarebantum

tinlarebant — 1-(3-{4-[3,4-difluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-1-carbonyl}-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)ethan-1-one

tinlarébant — 1-(3-{4-[3,4-difluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine-1-carbonyl}-1,4,5,7-tétrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)éthan-1-one

tinlarebant — 1-(3-{4-[3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carbonil}-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)etan-1-ona

$C_{21}H_{21}F_5N_4O_2$



tinurilimabum #

tinurilimab — immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CEACAM6 (carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6, CD66c)], humanized monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain *Homo sapiens* (1-443) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-70*01 (92.0%) -(IGHD) -IGHJ4*01(86.7%)) [10.7.10] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge 1-12 (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS K2>del (443)) (119-443)], (132-214')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-9*01 (85.3%) - IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimer (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

tinurilimab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CEACAM6 (molécule d'adhésion cellulaire 6 apparentée à l'antigène carcinoembryonnaire, CD66c)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 *Homo sapiens* (1-443) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-70*01 (92.0%) -(IGHD) -IGHJ4*01(86.7%)) [10.7.10] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière 1-12 (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS K2>del (443)) (119-443)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-9*01 (85.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (220-220":221-221":224-224":227-227")-tétrakisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

tinurilimab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CEACAM6 (molécula de adhesión celular 6 relacionada con el antígeno carcinoembrionario, CD66c)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 *Homo sapiens* (1-443) [VH (*Homo sapiens* IGHV2-70*01 (92.0%) -(IGHD) -IGHJ4*01(86.7%)) [10.7.10] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra 1-12 (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS K2>del (443)) (119-443)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-9*01 (85.3%) -IGKJ4*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTFSGFSLS TYGIGVGWIR QPPGKALEWL  50
AHIWWNDNKY YSTSLKTRLT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCARI 100
SLPYFDYWGQ GTTLTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKTVERKC CVECPPCPAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV 300
SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPMLDSDGS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG        443
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS  50
ASNRYTGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSYPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-97 145-201 258-318 364-422
22"-97" 145"-201" 258"-318" 364"-422"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-214' 132"-214'"
Inter-H-H (h 4, h 5, h 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"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

toludesvenlafaxinum

toludesvenlafaxine

rac-4-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]phenyl 4-methylbenzoate

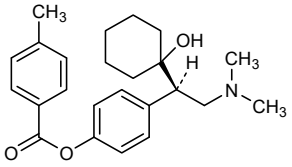
toludesvenlafaxine

4-méthylbenzoate de *rac*-4-[(1*R*)-2-(diméthylamino)-1-(1-hydroxycyclohexyl)éthyl]phényle

toludesvenlafaxina

4-metilbenzoato de *rac*-4-[(1*R*)-2-(dimetilamino)-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenilo

$C_{24}H_{31}NO_3$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

tominersenum

tominersen

all-P-ambo-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)adenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)adenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidine

tominersen

tout-P-ambo-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)adénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)adénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidine

tominersén

todo-P-ambo-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metiluridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)adenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)adenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metilcitidina

$C_{230}H_{319}N_{74}O_{122}P_{19}S_{13}$

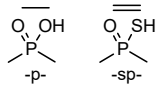
(3'-5') mC=mU-mC-A-G=d(T=A=A=mC=A=T=T=G=A=mC)=A-mC-mC-A=mC

Legend : A & G = 2'-O-(2-methoxyethyl)nucleotide

mC & mU = 2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methylnucleotide

d(A , G & T) = 2'-deoxynucleotide

d(mC) = 2'-deoxy-5-methylcytidine



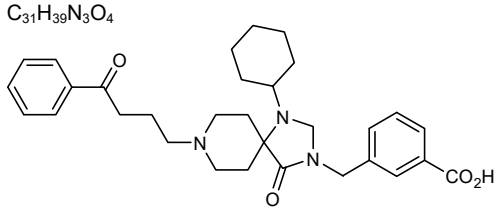
trazpirobenum

trazpiroben — 3-{[1-cyclohexyl-4-oxo-8-(4-oxo-4-phenylbutyl)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-yl]methyl}benzoic acid

trazpirobène — acide 3-{[1-cyclohexyl-4-oxo-8-(4-oxo-4-phénylbutyl)-1,3,8-triazaspiro[4.5]décan-3-yl]méthyl}benzoïque

trazpirobén — ácido 3-{[1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-il]metil}benzoico

$C_{31}H_{39}N_3O_4$



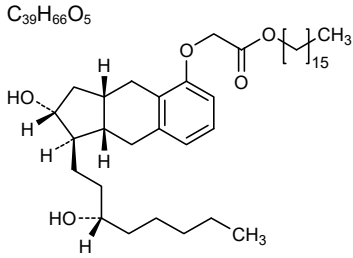
treprostinilum palmitilum

treprostinil palmitil — hexadecyl ({(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-5-yl}oxy)acetate

tréprostinil palmitil — ({(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphtalén-5-yl}oxy)acétate de hexadécyle

treprostinil palmitilo — ({(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2-hidroxi-1-[(3*S*)-3-hidroxioctil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-5-il}oxi)acetato de hexadecilo

$C_{39}H_{66}O_5$



velsecoratum

velsecorat — 3-{5-[(1*R*,2*S*)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)propoxy]-1*H*-indazol-1-yl}-*N*-[(3*R*)-oxolan-3-yl]benzamide

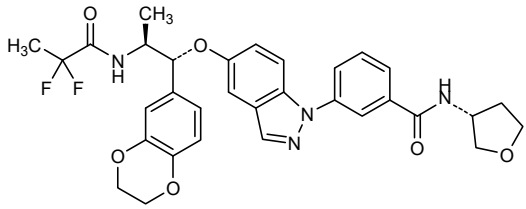
velsécorat

3-{5-[(1*R*,2*S*)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)propoxy]-1*H*-indazol-1-yl}-*N*-[(3*R*)-oxolan-3-yl]benzamide

velsecorat

3-{5-[(1*R*,2*S*)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-il)propoxi]-1*H*-indazol-1-il}-*N*-[(3*R*)-oxolan-3-il]benzamida

$C_{32}H_{32}F_2N_4O_6$



veverimerum

veverimer

poly[N^1,N^2-di(prop-2-en-1-yl)ethane-1,2-diamine-*co*-N^1,N^3-di(prop-2-en-1-yl)propane-1,3-diamine-*co*-prop-2-en-1-amine (≈ 2:2:5)], produced by crosslinking of poly[N^1,N^3-di(prop-2-en-1-yl)propane-1,3-diamine)-*co*-prop-2-en-1-amine (≈ 2:9)] with 1,2-dichloroethane (2 mol) and neutralization

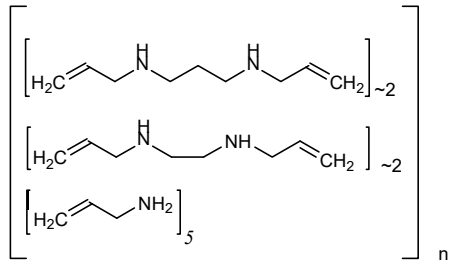
vévérimère

poly[N^1,N^2-di(prop-2-én-1-yl)éthane-1,2-diamine-*co*-N^1,N^3-di(prop-2-én-1-yl)propane-1,3-diamine-*co*-prop-2-én-1-amine (≈ 2:2:5)], produit par réticulation de poly[N^1,N^3-di(prop-2-én-1-yl)propane-1,3-diamine)-*co*-prop-2-én-1-amine (≈ 2:9)] avec le 1,2-dichloroéthane (2 mol) et neutralisation

veverímero

poli[N^1,N^2-di(prop-2-en-1-il)etano-1,2-diamina-*co*-N^1,N^3-di(prop-2-en-1-il)propano-1,3-diamina-*co*-prop-2-en-1-amina (≈ 2:2:5)], producido por entrecruzamiento de poli[N^1,N^3-di(prop-2-en-1-il)propano-1,3-diamina)-*co*-prop-2-en-1-amina (≈ 2:9)] con 1,2-dicloroetano (2 mol) y neutralización

$[(C_3H_7N)_{\sim 5}\,(C_9H_{18}N_2)_{\sim 2}\,(C_8H_{16}N_2)_{\sim 2}]_n$, n = ∞



vibostolimabum

vibostolimab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TIGIT (T-cell immunoreceptor with Ig domain and ITIM, V-set Ig member 9, VSIG9, V-set and transmembrane member 3, VSTM3)], humanized monoclonal antibody;

gamma1 heavy chain humanized (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.9%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%), G1m17,1 (CH1 K120 (216) (120-217), hinge 1-15 (218-232), CH2 (233-342), CH3 D12 (358), L14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-27*01 (85.3%) -IGKJ5*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (228-231":228-231")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

vibostolimab immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TIGIT (immunorécepteur des lymphocytes T avec domaine Ig et ITIM, membre 9 de l'Ig V-set, VSIG9, membre 3 de l'Ig V-set et région transmembrane, VSTM3)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 humanisée (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.9%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%), G1m17,1 (CH1 K120 (216) (120-217), charnière 1-15 (218-232), CH2 (233-342), CH3 D12 (358), L14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-27*01 (85.3%) -IGKJ5*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (228-231":228-231")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

vibostolimab inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TIGIT (inmunoreceptor de los linfocitos T con dominio Ig e ITIM, miembro 9 de la Ig V-set, VSIG9, miembro 3 de la Ig V-set y región transmembrana, VSTM3)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 humanizada (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*02 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.9%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%), G1m17,1 (CH1 K120 (216) (120-217), bisagra 1-15 (218-232), CH2 (233-342), CH3 D12 (358), L14 (360) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-27*01 (85.3%) -IGKJ5*01 (91.7%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (228-231":228-231")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS SYVMHWVRQA PGQGLEWIGY  50
IDPYNDGAKY AQKFQGRVTL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG 100
PYGWYFDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASEHIY SYLSWYQQKP GKVPKLLIYN  50
AKTLAEGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQH HFGSPLTFGQ 100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 263-323 369-427
22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-214' 222"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 228-228" 231-231"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
299, 299"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
449, 449"

vupanorsenum

vupanorsen

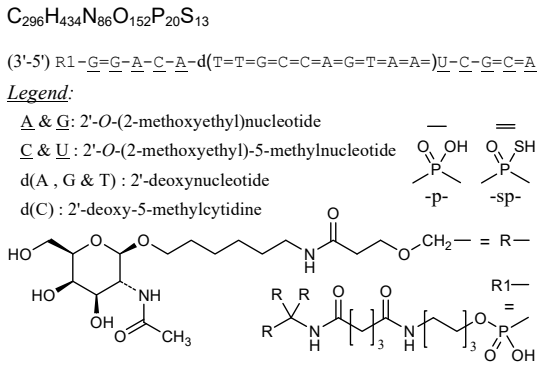
all-P-ambo-5'-*O*-(28-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-16,16-bis{[3-({6-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]hexyl}amino)-3-oxopropoxy]methyl}-1-hydroxy-1,10,14,21-tetraoxo-2,18-dioxa-9,15,22-triaza-1λ^5-phosphaoctacosan-1-yl)-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)adenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)adenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)adenosine

vupanorsen

tout-P-ambo-5'-*O*-(28-[(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-16,16-bis{[3-({6-[(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]hexyl}amino)-3-oxopropoxy]méthyl}-1-hydroxy-1,10,14,21-tétraoxo-2,18-dioxa-9,15,22-triaza-1λ^5-phosphaoctacosan-1-yl)-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)guanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)adénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)adénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)adenosine

vupanorsén

todo-P-ambo-5'-*O*-(28-[(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)oxi]-16,16-bis{[3-({6-[(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)oxi]hexil}amino)-3-oxopropoxi]metil}-1-hidroxi-1,10,14,21-tetraoxo-2,18-dioxa-9,15,22-triaza-1λ^5-fosfaoctacosan-1-il)-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)guanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)adenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)adenilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metiluridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metilcitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)adenosine

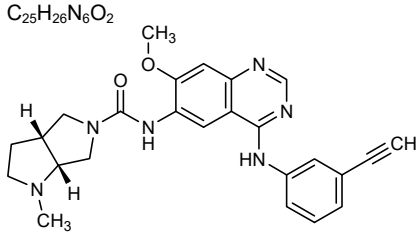


xiliertinibum

xiliertinib — (3a*R*,6a*R*)-*N*-[4-(3-ethynylanilino)-7-methoxyquinazolin-6-yl]-1-methylhexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-5(1*H*)-carboxamide

xiliertinib — (3a*R*,6a*R*)-*N*-[4-(3-éthynylanilino)-7-méthoxyquinazolin-6-yl]-1-méthylhexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole-5(1*H*)-carboxamide

xiliertinib — (3a*R*,6a*R*)-*N*-[4-(3-etinilanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-carboxamida



zagotenemabum #

zagotenemab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (microtubule-associated protein tau, tau)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain humanized (1-442) [VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [8.8.9] (1-116)-*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), hinge 1-12 S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS K2>del (442)) (117-442)], (130-219')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (79.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [9.4.11] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (222-222":225-225")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO)-GS cell line, glycoform alfa

zagoténémab — immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (protéine tau associée aux microtubules, tau)], anticorps monoclonal humanisé;

chaîne lourde gamma4 humanisée (1-442) [VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [8.8.9] (1-116)-*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), charnière 1-12 S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS K2>del (442)) (117-442)], (130-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (79.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [9.4.11] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (222-222":225-225")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire GS, glycoforme alfa

zagotenemab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (proteína tau asociada a los microtúbulos, tau)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 humanizada (1-442) [VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (86.7%)) [8.8.9] (1-116)-*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (117-214), bisagra 1-12 S10>P (224) (215-226), CH2 (227-336), CH3 (337-441), CHS K2>del (442)) (117-442)], (130-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (79.0%) -IGKJ4*01 (100%)) [9.4.11] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (222-222":225-225")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular GS, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYTFS NYWIEWVRQM PGKGLEWMGE  50
ILPGSDSIKY EKNFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARRG 100
NYVDDWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTKTYTCN 200
VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEA AGGPSVFLFP PKPKDTLMIS 250
RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTYRVVS 300
VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 350
QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF 400
FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS LG         442
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRSSQSLV HSNQNTYLHW YQQKPGQAPR  50
LLIYKVDNRF SGIPDRFSGS GSGTDFTLTI SRLEPEDFAV YYCSQSTLVP 100
LTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 143-199 257-317 363-421
22"-96" 143"-199" 257"-317" 363"-421"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-194'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 130-219' 130"-219'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 222-222" 225-225"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
293, 293"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

zanidatamabum #

zanidatamab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (epidermal growth factor receptor 2, receptor tyrosine protein kinase erbB-2, EGFR2, HER2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, CD340)], humanized monoclonal antibody, biparatopic (targeting two different non-overlapping epitopes on ERBB2);

gamma1 heavy chain humanized (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (78.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), hinge 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 T6>V (353), L7>Y (354), D12 (359), L14 (361), F85.1>A (408), Y86>V (410) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-215')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (84.2%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')];
gamma1 heavy chain V-KAPPA-VH-CH2-CH3 humanized (1"-481") [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.3%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1"-108") -20-mer linker (109"-128") -VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (81.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.13] (129"-248") -dialanyl (249"-250") -*Homo sapiens* IGHG1*01 (hinge 1-15, C5>S (255) (251-265), CH2 (266-375), CH3 T6>V (385), D12 (391), L14 (393), T22>L (401), K79>L (427), T81>W (429) (376-480), CHS K2>del (481)) (251"-481")];
dimer (229-261":232-264")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO), glycoform alfa

zanidatamab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique, récepteur tyrosine-protéine kinase erbB-2, EGFR2, HER2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, CD340)], anticorps monoclonal humanisé, biparatopique (ciblant deux épitopes différents non chevauchants sur ERBB2);
chaîne lourde gamma1 humanisée (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (78.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 G1m17,1 (CH1 120 (217) (121-218), charnière 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 T6>V (353), L7>Y (354), D12 (359), L14 (361), F85.1>A (408), Y86>V (410) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (84.2%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')];
chaîne lourde gamma1 V-KAPPA-VH-CH2-CH3 humanisée (1"-481") [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.3%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1"-108") -20-mer linker (109"-128") -VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (81.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.13] (129"-248") -dialanyl (249"-250") -*Homo sapiens* IGHG1*01 (charnière 1-15 C5>S (255) (251-265), CH2 (266-375), CH3 T6>V (385), D12 (391), L14 (393), T22>L (401), K79>L (427), T81>W (429) (376-480), CHS K2>del (481)) (251"-481")];
dimère (229-261":232-264")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

zanidatamab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, receptor tirosina-proteína kinasa erbB-2, EGFR2, HER2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, CD340)], anticuerpo monoclonal humanizado, biparatópico (cuya diana son dos epítopos diferentes no solapables en ERBB2);
cadena pesada gamma1 humanizada (1-449) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (78.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.12] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 G1m17,1 (CH1 120 (217) (121-218), bisagra 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 T6>V (353), L7>Y (354), D12 (359), L14 (361), F85.1>A (408), Y86>V (410) (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-215') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (84.2%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')];
cadena pesada gamma1 V-KAPPA-VH-CH2-CH3 humanizada (1"-481") [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.3%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1"-108") -conector 20-mer (109"-128") -VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (81.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.13] (129"-248") -dialanil (249"-250") -*Homo sapiens* IGHG1*01 (bisagra 1-15 C5>S (255) (251-265), CH2 (266-375), CH3 T6>V (385), D12 (391), L14 (393), T22>L (401), K79>L (427), T81>W (429) (376-480), CHS K2>del (481)) (251"-481")];
dímero (229-261":232-264")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
GEVQLVESGG GLVQPGGSLR LSCAASGFTF ADYTMDWVRQ APGKGLEWVG  50
DVNPNSGGSI YNQRFKGRFT FSVDRSKNTL YLQMNSLRAE DTAVYYCARN 100
LGPSFYFDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYVYPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFALV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG  449
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
GDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCRASQDV NTAVAWYQQK PGKAPKLLIY  50
SASFLYSGVP SRFSGSRSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QHYTTPPTFG 100
QGTKVEIKGG SGGGSGGGSG GGSGGGSGEV QLVESGGGLV QPGGSLRLSC 150
AASGFNIKDT YIHWVRQAPG KGLEWVARIY PTNGYTRYAD SVKGRFTISA 200
DTSKNTAYLQ MNSLRAEDTA VYYCSRWGGD GFYAMDYWGQ GTLVTVSSAA 250
EPKSSDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD 300
VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN 350
GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYVLPPSR DELTKNQVSL 400
LCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYLTWP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS 450
RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G                     481
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
GDIQMTQSPS SLSASVGDRV TITCKASQDV SIGVAWYQQK PGKAPKLLIY  50
SASYRYTGVP SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QYYIYPATFG 100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 23-97 147-203 264-324 370-428
24"-89" 150"-224" 296"-356" 402"-460"
Intra-L (C23-C104) 24'-89' 135'-195'
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-215'
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-261" 232-264"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 332"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

zelminemabum #

zelminemab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ADCYAP1R1 (adenylate cyclase-activating polypeptide (ADCYAP) type I receptor, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) type I receptor, PAC1, PAC1R)], monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain humanized (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (80.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 K120 (217) (121-218), hinge 1-15 (219-233), CH2 N84.4>G (300) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (85.6%) -IGKJ3*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line, non-glycosylated

zelminémab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ADCYAP1R1 (récepteur de type I du polypeptide activant l'adénylate cyclase (ADCYAP), récepteur de type I du polypeptide activant l'adénylate cyclase pituitaire (PACAP), PAC1, PAC1R)], anticorps monoclonal;

chaîne lourde gamma1 humanisée (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (80.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 K120 (217) (121-218), charnière 1-15 (219-233), CH2 N84.4>G (300) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa humanisée (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (85.6%) -IGKJ3*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), non glycosylé

zelminemab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ADCYAP1R1 (receptor de tipo I de polipéptido activador de la adenilato ciclasa (ADCYAP), receptor de tipo I de polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP), PAC1, PAC1R)], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 humanizada (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (80.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 K120 (217) (121-218), bisagra 1-15 (219-233), CH2 N84.4>G (300) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (85.6%) -IGKJ3*02 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), no glicosilado

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGAE VVKPGASVKV SCKASGFTFS RFAMHWVRQA PGQGLEWMGV  50
ISYDGGNKYY AESVKGRVTM TRDTSTSTLY MELSSLRSED TAVYYCARGY 100
DVLTGYPDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASQSIG RSLHWYQQKP GKAPKLLIKY  50
ASQSLSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCHQ SSRLPFTFGP 100
GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
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-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"

No N-glycosylation sites / pas de sites de N-glycosylation / ningún positión de N-glicosilación:
H CH2 N84.4>G:
300, 300"

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

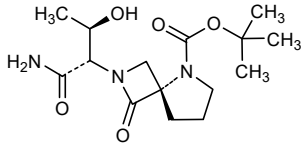
zelquistinelum

zelquistinel — *tert*-butyl (4*S*)-2-[(2*S*,3*R*)-1-amino-3-hydroxy-1-oxobutan-2-yl]-1-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octane-5-carboxylate

zelquistinel — (4*S*)-2-[(2*S*,3*R*)-1-amino-3-hydroxy-1-oxobutan-2-yl]-1-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octane-5-carboxylate de *tert*-butyle

zelquistinel — (4*S*)-2-[(2*S*,3*R*)-1-amino-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]-1-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo

$C_{15}H_{25}N_3O_5$



zildistrogenum varoparvovecum #

zildistrogene varoparvovec — A recombinant non-replicating adeno-associated virus type 2/9 (rAAV Rep2-Cap9) vector, encoding human microdystrophin 5 (h-μD5) under control of CK8 muscle creatine kinase promoter and enhancer elements

zildistrogène varoparvovec — vecteur viral adéno-associé de type 2/9 recombinant non-répliquant (rAAV Rep2-Cap9) codant pour la microdystrophine 5 humaine (h-mD5) sous le contrôle de l'activateur/promoteur de la créatine kinase musculaire CK8

zildistrogén varoparvovec — Un vector de virus adenoasociado recombinante no replicativo del tipo 2/9 (rAAV Rep2-Cap9), que codifica para la microdistrofina 5 humana (h-mD5) bajo el control del promotor y elementos potenciadores (enhancer) de la creatina quinasa CK8 de músculo.

ziltivekimabum #

ziltivekimab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6 (interleukin 6, IL-6)], monoclonal antibody; gamma1 heavy chain humanized (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (90.9%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (217) (121-218), hinge 1-15 (219-233), CH2 M15.1>Y (255), S16>T (257), T18>E (259) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-213') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*03 (96.7%) -IGKJ2*03 (100%)) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dimer (229-229'':232-232'')-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO)-GS cell line, glycoform alfa

ziltivékimab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6 (interleukine 6, IL-6)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 humanisée (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (90.9%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (217) (121-218), charnière 1-15 (219-233), CH2 M15.1>Y (255), S16>T (257), T18>E (259) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-213') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*03 (96.7%) -IGKJ2*03 (100%)) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) lignée cellulaire GS, glycoforme alfa

ziltivekimab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6 (interleukina 6, IL-6)], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 humanizada (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (88.8%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (90.9%)) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (217) (121-218), bisagra 1-15 (219-233), CH2 M15.1>Y (255), S16>T (257), T18>E (259) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-213') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*03 (96.7%) -IGKJ2*03 (100%)) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO) línea celular GS, glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTIS SNYMIWVRQA PGKGLEWVSD  50
LYYYAGDTYY ADSVKGRFTM SRDISKNTVY LQMNSLRAED TAVYYCARWA 100
DDHPPWIDLW GRGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLYITREP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKVLIYK  50
ASTLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ SWLGGSFGQG 100
TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

Post-translational modifications
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' 133'-193'
23'"-88'" 133'"-193'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-213' 223"-213'"
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'
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

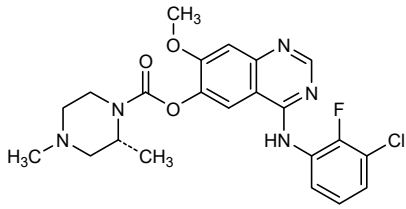
zorifertinibum

zorifertinib

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazolin-6-yl (2*R*)-2,4-dimethylpiperazine-1-carboxylate

zorifertinib	(2*R*)-2,4-diméthylpipérazine-1-carboxylate de 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-méthoxyquinazolin-6-yle
zorifertinib	(2*R*)-2,4-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo

$C_{22}H_{23}ClFN_5O_3$



Electronic structure available on Mednet: http://mednet.who.int/
Structure électronique disponible sur Mednet: http://mednet.who.int/
Estructura electrónica disponible en Mednet: http://mednet.who.int/
* http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/

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

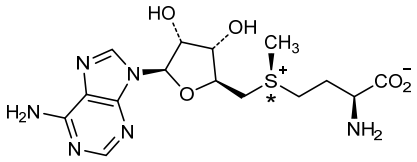
Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): Lists 24 and 27
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Listes 24 et 27
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Listas 24 y 27
(***WHO Chronicle, Vol. 38, No. 6, Suppl., 1984; WHO Drug Information, Vol. 1, No. 4, 1987***)

ademetioninum
ademetionine — *replace the chemical name and the structure by the following ones*
adémétionine — *remplacer le nom chimique et la structure par les suivants*
ademetionina — *sustitúyase el nombre químico y la estructura por los siguientes*

(2*S*)-2-amino-4-[(*S*/*R*)-(5'-deoxyadenosin-5'-yl)(methyl)sulfaniumyl]butanoate

(2*S*)-2-amino-4-[(*S*/*R*)-(5'-désoxyadénosin-5'-yl)(méthyl)sulfaniumyl]butanoate

(2*S*)-2-amino-4-[(*S*/*R*)-(5'-desoxiadenosin-5'-il)(metil)sulfaniumil]butanoato



and less than 40% of epimer at S*
et moins de 40% d'épimère en S*
y menos de 40% del epímero al S*

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 40
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 40
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 40
(WHO Drug Information, Vol. 12, No. 2, 1998)

p.175 **denileukinum diftitoxum**
denileukin diftitox — *replace the molecular formula by the following one*
dénileukine diftitox — *remplacer la formule moléculaire brute par la suivante*
denileukina diftitox — *sustitúyase la fórmula molecular por la siguiente*

$C_{2560}H_{4038}N_{678}O_{799}S_{17}$

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. 76 **rabusertibum**
rabusertib — replace the chemical name by the following one
rabusertib — remplacer le nom chimique par le suivant
rabusertib — sustitúyase el nombre químico por el siguiente

N-(5-bromo-4-methyl-2-{[(2*S*)-morpholin-2-yl]methoxy}phenyl)-*N*′-(5-methylpyrazin-2-yl)urea

N-(5-bromo-4-méthyl-2-{[(2S)-morpholin-2-yl]méthoxy}phényl)-*N'*-(5-méthylpyrazin-2-yl)urée

N-(5-bromo-4-metil-2-{[(2*S*)-morfolin-2-il]metoxi}fenil)-*N'*-(5-metilpirazin-2-il)urea

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 76
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 76
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 76
(WHO Drug Information, Vol. 30, No. 3, 2016)

p.495 **edasalonexentum**

edasalonexent	*replace the molecular formula by the following one*
édasalonexent	*remplacer la formule moléculaire brute par la suivante*
edasalonexento	*sustitúyase la fórmula molecular por la siguiente*

$C_{31}H_{42}N_2O_3$

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 77
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 77
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 77
(WHO Drug Information, Vol. 31, No. 1, 2017)

p.117 **pegvorhyaluronidasum alfa #**

pegvorhyaluronidase alfa	*replace the description and the structure by the following ones*
pègvorhyaluronidase alfa	*remplacer la description et la structure par les suivantes*
pegvorhialuronidasa alfa	*sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

human hyaluronidase PH-20 (hyaluronoglucosaminidase PH-20, sperm adhesion molecule 1, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-peptide (mature (1-447)-peptide), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa, substituted on an average of 4 to 5 sites among N^2 of Leu1 and N^6 of lysyl residues with 4-[ω-methoxypoly(oxyethylene)-α-yl]butanoyl groups (~30 kDa each)

hyaluronidase PH-20 humaine (hyaluronoglucosaminidase PH-20, molécule adhésive 1 du sperme, EC 3.2.1.35) précurseur-(36-482)-peptide (à maturité-(1-447)-peptide), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), forme glycosylée alfa, substituée sur une moyenne de 4 à 5 sites parmi le N^2 du résidu Leu1 et N^6 des résidus lysyl par des groupes 4-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)-α-yl]butanoyle (~30 kDa chacun)

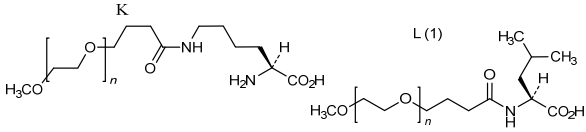
hialuronidasa PH-20 humana (hialuronoglucosaminidasa PH-20, molécula de adhesión 1 de esperma, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-péptido (maduro-(1-447)-péptido), producida por células ováricas de hamster chino (CHO), forma glicosilada alfa, sustituída pro termino medio de 4 a 5 sitios entre el N^2 del residuo Leu1 y el N^6 de los residuos lisil por grupos 4-[ω-metoxipoli(oxietileno)-α-il]butanoilo (~ 30 kDa cada uno)

C-terminal number / numéro C-terminal / número C-terminal:
... EEPQIFY 447 instead of 457

```
LNFRAPPVIP NVPFLWAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG 50
QGVTIFYVDR LGYYPYIDSI TGVTVNGGIP QKISLQDHLD KAKKDITFYM 100
PVDNLGMAVI DWEEWRPTWA RNWKPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT 150
EKAKQEFEKA GKDFLVETIK LGKLLRPNHL WGYYLFPDCY NHHYKKPGYN 200
GSCFNVEIKR NDDLSWLWNE STALYPSIYL NTQQSPVAAT LYVRNRVREA 250
IRVSKIPDAK SPLPVFAYTR IVFTDQVLKF LSQDELVYTF GETVALGASG 300
IVIWGTLSIM RSMKSCLLLD NYMETILNPY IINVTLAAKM CSQVLCQEQG 350
VCIRKNWNSS DYLHLNPDNF AIQLEKGGKF TVRGKPTLED LEQFSEKFYC 400
SCYSTLSCKE KADVKDTDAV DVCIADGVCI DAFLKPPMET EEPQIFY   447
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
25-316 189-203 341-352 346-400 402-408 423-429

Pegylated residues / Résidus pégylés / Restos pegilados



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-47 Asn-131 Asn-200 Asn-219 Asn-333 Asn-358

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 79
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 79
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 79
(WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018)

p.123 **ianalumabum #**
-124 ianalumab *replace the description and the structure by the following ones*
ianalumab *remplacer la description et la structure par les suivantes*
ianalumab *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF13C (tumor necrosis factor receptor (TNFR) superfamily member 13C, BAFFR, BAFF-R, BR3, B cell activating factor receptor, CD268)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-454) [*Homo sapiens* VH (IGHV6-1*01 (96.00%) -(IGHD) -IGHJ5*01) [10.9.14] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (221) (125-222), hinge (223-237), CH2 (238-347), CH3 E12 (363), M14 (365) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3D-11*01 (89.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')]; dimer (233-233":236-236")-bisdisulfide; produced in Chinese hamster ovary (CHO-FUT8$^{-/-}$) cells, glycoform alfa

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF13C (membre 13C de la super famille du récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNFR), BAFFR, BAFF-R, BR3, récepteur du facteur d'activation des lymphocytes B, CD268], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-454) [*Homo sapiens* VH (IGHV6-1*01 (96.00%) -(IGHD) -IGHJ5*01) [10.9.14] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (221) (125-222), charnière (223-237), CH2 (238-347), CH3 E12 (363), M14 (365) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-215')-disulfure avec la chaîne légère (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3D-11*01 (89.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')]; dimère (233-233":236-236")-bisdisulfure, produit dans des cellules de hamster chinois (CHO-FUT8$^{-/-}$), glycoforme alfa

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF13C (miembro 13C de la super familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), BAFFR, BAFF-R, BR3, receptor del factor de activación de los linfocitos B, CD268], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma1 (1-454) [*Homo sapiens* VH (IGHV6-1*01 (96.00%) -(IGHD) -IGHJ5*01) [10.9.14] (1-124) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (221) (125-222), bisagra (223-237), CH2 (238-347), CH3 E12 (363), M14 (365) (348-452), CHS (453-454)) (125-454)], (227-215')-disulfuro con la cadena ligera (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3D-11*01 (89.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')]; dímero (233-233'':236-236'')-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO-FUT8$^{-/-}$), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQQSGPG LVKPSQTLSL TCAISGDSVS SNSAAWGWIR QSPGRGLEWL  50
GRIYYRSKWY NSYAVSVKSR ITINPDTSKN QFSLQLNSVT PEDTAVYYCA 100
RYDWVPKIGV FDSWGQGTLV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG 150
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL 200
GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF 250
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE 300
EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP 350
REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT 400
TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL 450
SPGK                                                    454
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQFIS SSYLSWYQQK PGQAPRLLIY  50
GSSSRATGVP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ QLYSSPMTFG 100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                        215
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-99	151-207	268-328	374-432
	22''-99''	151''-207''	268''-328''	374''-432''
Intra-L (C23-C104)	23'-89'	135'-195'		
	23'''-89'''	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''
Afucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes afucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos afucosilados
N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1: 1, 1''

C-terminal lysine clipping
H CHS K2:
454, 454''

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 82
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 82
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 82
(WHO Drug Information, Vol. 33, No. 3, 2019)

p.612 **balstilimabum #**

balstilimab *replace the structure by the following one*
balstilimab *remplacer la structure par la suivante*
balstilimab *sustitúyase la estructura por la siguiente*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV  50
IWYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASNG 100
DHWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV 150
TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH 200
KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP 250
EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT 300
VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE 350
MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY 400
SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK            440
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQKP GQAPRLLIYG  50
ASTRATGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQQ YNNWPRTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	140-196	254-314	360-418
	22"-96"	140"-196"	254"-314"	360"-418"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	127-214'	127"-214'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	219-219"	222-222"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
290, 290"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"
C-terminal lysine clipping / Coupure de la lysine C-terminale / Recorte de lisina C-terminal
H CHS K2:
440, 440"

p.644 **ieramilimabum #**

ieramilimab *replace the structure by the following one*
iéramilimab *remplacer la structure par la suivante*
ieramilimab *sustitúyase la estructura por la siguiente*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFTLT NYGMNWVRQA RGQRLEWIGW  50
INTDTGEPTY ADDFKGRFVF SLDTSVSTAY LQISSLKAED TAVYYCARNP 100
PYYYGTNNAE AMDYWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL 450
G                                                      451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSSSQDIS NYLNWYLQKP GQSPQLLIYY  50
TSTLHLGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YYNLPWTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	152-208	266-326	372-430	
	22"-96"	152"-208"	266"-326"	372"-430"	
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'			
	23'"-88'"	134'"-194'"			
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	139-214'	139"-214'"			
Inter-H-H (h 8, h 11)	231-231"	234-234"			

N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
302, 302"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

p.653 **maftivimabum #**

maftivimab *replace the structure by the following one*
maftivimab *remplacer la structure par la suivante*
maftivimab *sustitúyase la estructura por la siguiente*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSS SYAMNWVRQA PGKGLEWVST  50
ISGMGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARRG 100
YPHSFDIWGQ GTMVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SFLNWYQQKP GKAPKLLIYA  50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTLTFGQG 100
TRLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 133'-193'
23'"-88'" 133'"-193'".
Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-213' 221"-213'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

p.701 **zalifrelimabum #**

zalifrelimab *replace the structure by the following one*
zalifrélimab *remplacer la structure par la suivante*
zalifrelimab *sustitúyase la estructura por la siguiente*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSS  50
ISSSSSYIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARVG 100
LMGPFDIWGQ GTMVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLGWYQQKP GQAPRLLIYG  50
ASTRATGIPD RFSGSGSGTD FTLTITRLEP EDFAVYYCQQ YGSSPWTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-214' 221"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

C-terminal lysine clipping:
H CHS K2:
448, 448"

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>トアルクエタマブは，G タンパク質共役型受容体クラス C グループ 5 メンバーD（GPRC5D）及び CD3ε 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 GPRC5D-H 鎖及び抗 CD3ε-H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する。抗 GPRC5D-H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（S226P，F232A，L233A）され，抗 CD3ε-H 鎖の 5 つのアミノ酸残基が置換（S233P，F239A，L240A，F410L，R414K）されている。トアルクエタマブは，CHO 細胞により産生される。トアルクエタマブは，445 個のアミノ酸残基からなる抗 GPRC5D-H 鎖（γ4 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 GPRC5D-L 鎖（κ 鎖）1 本，452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（λ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

JAN：
[日本名] トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
[英名] Talquetamab (Genetical Recombination)</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法で投与する。
A 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。
B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
製剤：タービー®皮下注3 mg（1 バイアル1.5 mL 中3 mg 含有）
製剤：タービー®皮下注 40 mg（1 バイアル 1 mL 中 40 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>トアルクエタマブは毒性試験で一般的に使用される動物種において，ほとんど薬理学的活性を示さないことから，トアルクエタマブと同一の CD3 結合アームを有し，ヒト GPRC5D に対するトアルクエタマブの結合親和性と同程度にカニクイザル GPRC5D に結合するサロゲート抗体である JNJ-64024701 を毒性評価に用いた。

単回投与毒性
<table>
<tr><th>被験物質</th><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 (mg/kg) [a]</th></tr>
<tr><td>トアルクエタマブ</td><td>カニクイザル</td><td>静脈内</td><td>雌雄：>30</td></tr>
<tr><td>JNJ-64024701</td><td>カニクイザル</td><td>静脈内</td><td>雌雄：>30</td></tr>
</table>
[a]：反復静脈内投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。

反復投与毒性
<table>
<tr><th>被験物質</th><th>投与期間
投与経路</th><th>動物種</th><th>投与量 (mg/kg/週)</th><th>無毒性量 (mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>トアルクエタマブ</td><td>4 週間
（週 1 回）
静脈内</td><td>カニクイザル</td><td>0,0.5,3,10,30</td><td>30</td><td>毒性所見なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>JNJ-64024701</td><td>2 週間
（週 1 回）
静脈内</td><td>カニクイザル</td><td>0,0.3,1,10</td><td>10</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>JNJ-64024701</td><td>4 週間
（週 1 回）
静脈内</td><td>カニクイザル</td><td>0,10,30</td><td>30</td><td>毒性所見なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）299 例/301 例（99.3%）
［国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験：64407564MMY1001 試験 第Ⅱ相パート］

<table>
<tr><th>副作用名</th><th>例数（割合）</th></tr>
<tr><td>サイトカイン放出症候群</td><td>229（76.1%）</td></tr>
<tr><td>味覚不全</td><td>214（71.1%）</td></tr>
<tr><td>爪の障害</td><td>167（55.5%）</td></tr>
<tr><td>皮膚障害</td><td>125（41.5%）</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>104（34.6%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>98（32.6%）</td></tr>
<tr><td>体重減少</td><td>98（32.6%）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ヤンセンファーマ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

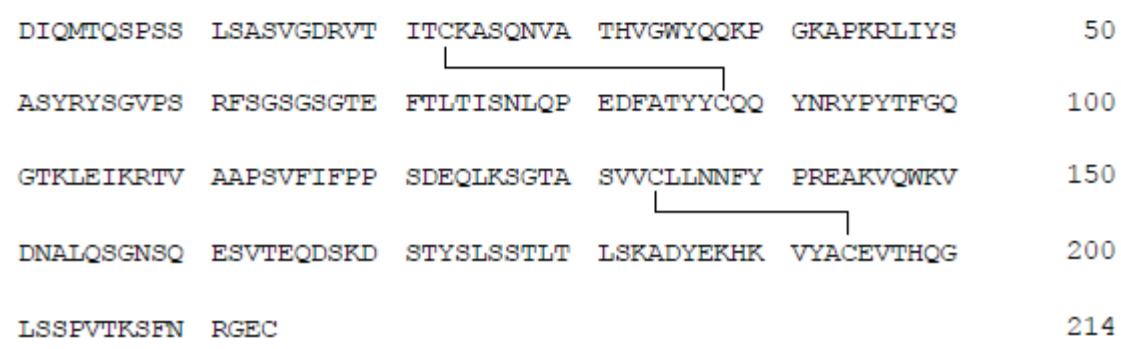
別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

抗 GPRC5D-H 鎖



抗 GPRC5D-L 鎖



別紙

抗 CD3ε-H 鎖

```
EVQLVESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFTFN  TYAMNWVRQA  PGKGLEWVAR      50
IRSKYNNYAT  YYAASVKGRF  TISRDDSKNS  LYLQMNSLKT  EDTAVYYCAR     100
HGNFGNSYVS  WFAYWGQGTL  VTVSSASTKG  PSVFPLAPCS  RSTSESTAAL     150
GCLVKDYFPE  PVTVSWNSGA  LTSGVHTFPA  VLQSSGLYSL  SSVVTVPSSS     200
LGTKTYTCNV  DHKPSNTKVD  KRVESKYGPP  CPPCPAPEAA  GGPSVFLFPP     250
KPKDTLMISR  TPEVTCVVVD  VSQEDPEVQF  NWYVDGVEVH  NAKTKPREEQ     300
FNSTYRVVSV  LTVLHQDWLN  GKEYKCKVSN  KGLPSSIEKT  ISKAKGQPRE     350
PQVYTLPPSQ  EEMTKNQVSL  TCLVKGFYPS  DIAVEWESNG  QPENNYKTTP     400
PVLDSDGSFL  LYSKLTVDKS  RWQEGNVFSC  SVMHEALHNH  YTQKSLSLSL     450
GK                                                           452
```

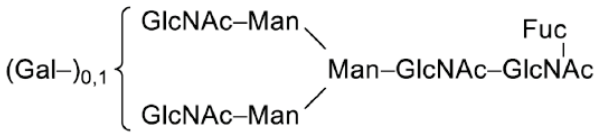
抗 CD3ε-L 鎖

```
QTVVTQEPSL  TVSPGGTVTL  TCRSSTGAVT  TSNYANWVQQ  KPGQAPRGLI      50
GGTNKRAPGT  PARFSGSLLG  GKAALTLSGV  QPEDEAEYYC  ALWYSNLWVF     100
GGGTKLTVLG  QPKAAPSVTL  FPPSSEELQA  NKATLVCLIS  DFYPGAVTVA     150
WKADSSPVKA  GVETTTPSKQ  SNNKYAASSY  LSLTPEQWKS  HRSYSCQVTH     200
EGSTVEKTVA  PTECS                                            215
```

抗 GPRC5D-H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；抗 CD3ε-L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 GPRC5D-H 鎖 N295，抗 CD3ε-H 鎖 N302：糖鎖結合；抗 GPRC5D-H 鎖 K445，抗 CD3ε-H 鎖 K452：部分的プロセシング；抗 GPRC5D-H 鎖 C132－抗 GPRC5D-L 鎖 C214，抗 CD3ε-H 鎖 C139－抗 CD3ε-L 鎖 C214，抗 GPRC5D-H 鎖 C224－抗 CD3ε-H 鎖 C231，抗 GPRC5D-H 鎖 C227－抗 CD3ε-H 鎖 C234：ジスルフィド結合

別紙

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6410}H_{9912}N_{1716}O_{2009}S_{45}$（タンパク質部分，4 本鎖）

抗 GPRC5D-H 鎖　$C_{2159}H_{3354}N_{576}O_{674}S_{18}$

抗 GPRC5D-L 鎖　$C_{1041}H_{1605}N_{283}O_{335}S_{6}$

抗 CD3ε-H 鎖　$C_{2211}H_{3400}N_{588}O_{680}S_{16}$

抗 CD3ε-L 鎖　$C_{999}H_{1561}N_{269}O_{320}S_{5}$

（別紙）

別紙様式 1

生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

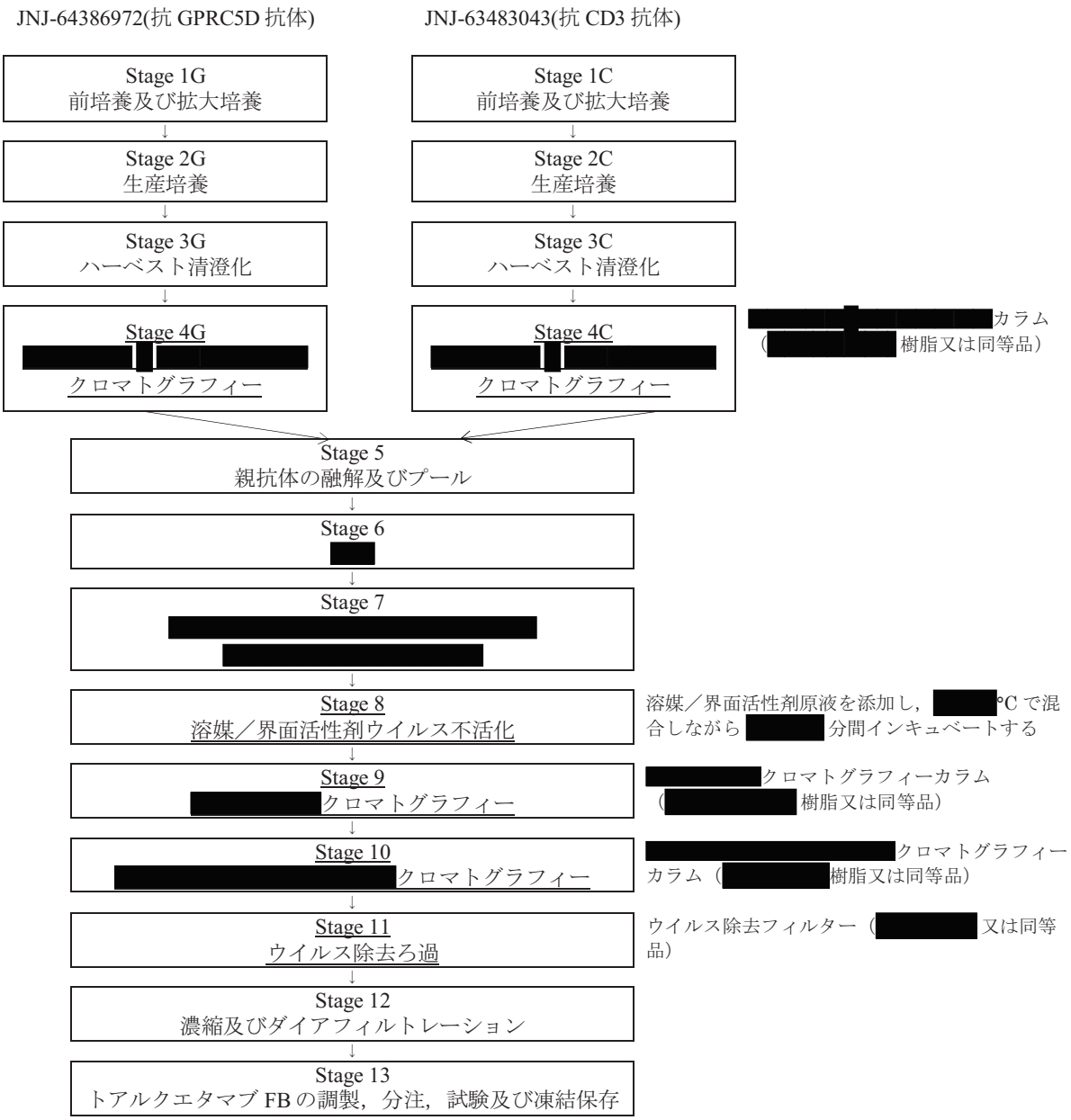
一般名：	トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
販売名：	タービー®皮下注 3 mg タービー®皮下注 40 mg
申請者：	ヤンセンファーマ株式会社
効能・効果：	再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）
用法・用量：	通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法で投与する。 A 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。 B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。
生物由来原材料の使用の有無	■使用→　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原材料	□人由来細胞・組織、□人由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（　　）
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 1 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料又は材料の名称[注1），注2）	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	宿主細胞（CHO 細胞）を用いて抗 GPRC5D 抗体産生細胞株及び抗 CD3 抗体産生細胞株を作製し，それぞれの MCB 及び WCB を構築した。MCB 及び WCB は，ICH Q5A 及び Q5D に従って純度試験を行い，いずれも細菌，真菌，マイコプラズマ及び外来性ウイルスの混入は認められなかった。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	実施せず
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別添 2 参照

注１） 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式２は当該原料又は材料毎に作成する。
注２） 動物種、使用部位も記載する。
注３） 合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４） 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５） 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６） 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。
注７） ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添１　トアルクエタマブ FB の製造工程の概要（フローチャート）



＿＿＿＿：ウイルスの不活化及び除去工程

別添 2　トアルクエタマブ FB のウイルスクリアランス試験結果の概要

トアルクエタマブ FB の製造工程におけるウイルスクリアランス能は，ICH Q5A に従いウイルスクリアランス試験を実施し，評価した。特異的モデルウイルスとしては，CHO 細胞株に存在しうる内在性レトロウイルスと同じ科に属する異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）を，非特異的モデルウイルスとしては，特性の異なる様々なウイルスとしてマウスマイニュートウイルス（MMV），仮性狂犬病ウイルス（PRV）及びレオウイルス 3 型（REO）を選択した。

トアルクエタマブ FB の製造工程のうち[redacted]クロマトグラフィー工程（Stage 4），溶媒／界面活性剤ウイルス不活化工程（Stage 8），[redacted]クロマトグラフィー工程（Stage 9），[redacted]クロマトグラフィー工程（Stage 10）及びウイルス除去ろ過工程（Stage 11）において，それぞれスケールダウンした装置にウイルスストックを添加し，ウイルスクリアランス能を評価した。

各工程におけるウイルスクリアランス指数を表 1 に示す。なお，ワーストケースでのウイルスクリアランス能を評価するため，測定結果のうち最も低い値で評価した。

表 1 ウイルスクリアランス指数

工程	ウイルスクリアランス指数 [1] (log_{10})			
	XMuLV	MMV	PRV	REO
[redacted]クロマトグラフィー（Stage 4）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
溶媒／界面活性剤ウイルス不活化（Stage 8）	[redacted]	[redacted] [2]	[redacted]	[redacted] [2]
[redacted]クロマトグラフィー（Stage 9）	[redacted]	[redacted] [3]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー（Stage 10）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過（Stage 11）	[redacted]	[redacted]	[redacted] [4]	[redacted] [4]
総ウイルスクリアランス指数	>16.1 (0.9)	6.4 (0.4)	>23.8 (1.0)	10.5 (1.0)

1)：[redacted]
2)：[redacted]
3)：[redacted]
4)：[redacted]値をワーストケースとして用いた。

以上より，トアルクエタマブ FB の製造工程は十分なウイルスクリアランス能を有することが確認された。

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2 Body of Data			
3.2.S Drug Substance			
3.2.S.1 General Information			
3.2.S.1.1	Nomenclature	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	社内資料	評価資料
3.2.S.2 Manufacture			
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
3.2.S.3 Characterization			
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	社内資料	評価資料
3.2.S.4 Control of Drug Substance			
3.2.S.4.1	Specifications	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	社内資料	評価資料
3.2.S.5 Reference Standards or Materials			
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	社内資料	評価資料
3.2.S.6 Container Closure System			
3.2.S.6	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.S.7 Stability			
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	社内資料	評価資料
3.2.P Drug Product			
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product			
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.2 Pharmaceutical Development			
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	社内資料	評価資料
3.2.P.3 Manufacture			
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	社内資料	評価資料
3.2.P.4 Control of Excipients			
3.2.P.4.1	Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.5 Control of Drug Product			
3.2.P.5.1	Specification(s)	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	社内資料	評価資料
3.2.P.6 Reference Standards or Materials			
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	社内資料	評価資料
3.2.P.7 Container Closure System			
3.2.P.7	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.8 Stability			
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	社内資料	評価資料
3.2.A Appendices			
3.2.A.1 Facilities and Equipment			
3.2.A.1	Facilities and Equipment	社内資料	評価資料
3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation			
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	社内資料	評価資料
m3-3-literature references			
	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	In Vitro Pharmacology of JNJ-64407564: Secondary Characterization	社内資料 DD[redacted]026	参考資料
4.2.1.1.2	In Vitro Pharmacology of JNJ-64407564: Primary Characterization	社内資料 DD[redacted]025	参考資料
4.2.1.1.3	*Immunohistochemistry methods development of GPRC5D in FFPE human and cyno-monkey tissues*	社内資料 Histo-022120[redacted]	参考資料
4.2.1.1.4	*ISH Assay Development for GPRC5D in FFPE human and cyno-monkey tissues*	社内資料 Histo-040920[redacted]	参考資料
4.2.1.1.5	*GPRC5D IHC and ISH investigative study in human tissues*	社内資料 Histo-072420[redacted]	参考資料
4.2.1.1.6	*GPRC5D IHC and ISH investigative study in human tissues (oral cavity)*	社内資料 Histo-101620[redacted]	参考資料
4.2.1.1.7	*GPRC5D Target Expression Profiling in Normal Human TMA and Full Format Tissue*	社内資料 Histo-062920[redacted]	参考資料
4.2.1.1.8	G-protein coupled receptor class C group 5 member D: Target Selection and Expression	社内資料 DD[redacted]024	参考資料
4.2.1.1.9	In Vitro Pharmacologic Characterization of JNJ-79635322	社内資料 DD[redacted]023	参考資料
4.2.1.1.10	Efficacy of JNJ-64407564 in Humanized Mice Bearing Multiple Myeloma Xenografts	社内資料 DD[redacted]029	評価資料
4.2.1.1.11	[redacted] Bispecific Lead Candidate Selection	社内資料 DS-TEC-51663	参考資料
4.2.1.1.12	Hit-to-Lead Generation for Anti-CD3 Antibodies	社内資料 DS-TEC-51660	参考資料
4.2.1.1.13	Lead Characterization Report for GCD[redacted] (JNJ-64407564)	社内資料 DS-TEC-91511	参考資料
4.2.1.1.14	CD3[redacted] Does Not Bind to Mouse CD3+ T cells	社内資料 DS-TEC-102635	参考資料
4.2.1.1.15	In Vitro Pharmacology of JNJ-64407564: Evaluation in Human and Cynomolgus Monkey Functional Assays	社内資料 DD[redacted]027	評価資料
4.2.1.1.16	*GPRC5D IHC and ISH investigative study in Cyno-monkey tissues*	社内資料 Histo-071520[redacted]	参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	Assessment of the binding profile of GC5[redacted]009 using a human plasma membrane protein cell array	社内資料 TOX14948	参考資料
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1 （4.2.3.2.3 の重複記載）	JNJ-64024701 (GCD[redacted] GPRC5DxCD3): A 1-Month GLP Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-009	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	Qualification of an Electrochemiluminescence Based Immunoassay for the Quantification of JNJ-64407564 (Talquetamab) in Cynomolgus monkey Serum on the [redacted] Platform	社内資料 CP20[redacted]QS-088	参考資料
4.2.2.1.2	Qualification of a Method to Detect Antibodies to JNJ-64407564 in Serum Samples from Cynomolgus Monkeys	社内資料 CP20[redacted]QS-028	参考資料
4.2.2.1.3	Qualification of an Immunoassay Method with the [redacted] Electrochemiluminescent Immunoassay Platform for the Quantification of JNJ-64024701 in Cynomolgus Monkey Serum	社内資料 CP20[redacted]QS-117	参考資料
4.2.2.1.4	Full Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantification of JNJ-64024701 in Cynomolgus Monkey Serum on the [redacted] Platform	社内資料 CP20[redacted]V-030	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.1.5	Qualification of an Assay to Detect Anti-Drug Antibodies Against JNJ-64024701 in Cynomolgus Monkey Serum by Electrochemiluminescence	社内資料 BIO.QR.0229-1968.02	参考資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	Pharmacokinetic Study of JNJ-64407564 in Cynomolgus Monkeys Following Intravenous Administration	社内資料 CP20[redacted]PK-002	参考資料
4.2.2.2.2 （4.2.3.2.1 の重複記載）	JNJ-64407564 (GPRC5DxCD3): An Exploratory Intravenous Repeat Dose (4 Weekly doses) Tolerability Study in Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-027	参考資料
4.2.2.2.3 （4.2.3.2.2 の重複記載）	JNJ-64024701 (GCD[redacted] GPRC5DxCD3): A Repeat-dose (2-Week) Intravenous Exploratory Tolerability and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-060	参考資料
4.2.2.2.4 （4.2.3.2.3 の重複記載）	JNJ-64024701 (GCD[redacted] GPRC5DxCD3): A 1-Month GLP Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-009	評価資料
4.2.2.3 分布			
	該当資料なし		
4.2.2.4 代謝			
	該当資料なし		
4.2.2.5 排泄			
	該当資料なし		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
	該当資料なし		
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	JNJ-64407564 (GPRC5DxCD3): An Exploratory Intravenous Repeat Dose (4 Weekly doses) Tolerability Study in Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-027	参考資料
4.2.3.2.2	JNJ-64024701 (GCD[redacted] GPRC5DxCD3): A Repeat-dose (2-Week) Intravenous Exploratory Tolerability and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-060	参考資料
4.2.3.2.3	JNJ-64024701 (GCD[redacted] GPRC5DxCD3): A 1-Month GLP Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-009	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	JNJ-64007957 (BCMAxCD3) & JNJ-64407564 (GPRC5DxCD3): A Single Dose Subcutaneous Local Tolerance Study in New Zealand White Rabbits	社内資料 T-20[redacted]-019	評価資料
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	A Tissue Cross-Reactivity Study of Biotinylated JNJ-64407564 in Normal Human Tissues	社内資料 T-20[redacted]-040	評価資料
4.2.3.7.7.2	Human Serum Compatibility of Drug Formulations, JNJ-64407564	社内資料 T-20[redacted]-003	参考資料
4.2.3.7.7.3	Human Hemolytic Potential of Drug Formulations, JNJ-64407564	社内資料 T-20[redacted]-002	参考資料
4.2.3.7.7.4	JNJ-64407564 (CD3xGPRC5D): Concentration Dependent *in vitro* Screen for Cytokine Release in Cultured Human Blood	社内資料 T-20[redacted]-001	参考資料
4.2.3.7.7.5	JNJ-64407564 (CD3xGPRC5D): Concentration Dependent *In Vitro* Screen for Cytokine Release in Cultured Human Blood	社内資料 T-20[redacted]-024	参考資料
4.3 参考文献			
4.3.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.2 全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書				
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 In Vitro－In Vivo 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	CP2017V-076_Full Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantification of JNJ-64407564 in Human Serum on the Meso Scale Discovery Platform	ヤンセンファーマ社内資料：CP2017V-076	参考資料	無
5.3.1.4.2	CP2018V-013_Validation of a Method to Detect Antibodies to JNJ-64407564 in Serum Samples from Humans	ヤンセンファーマ社内資料：CP2018V-013	参考資料	無
5.3.1.4.3	CP2019V-087_Validation of a Cell-based Assay to Detect Neutralizing Antibodies to JNJ-64407564 (GPRC5DXCD3) in Serum Samples from Humans	ヤンセンファーマ社内資料：CP2019V-087	参考資料	無
5.3.1.4.4	CP2023V-028_Validation of a Duplex AlphaLISA Assay to Detect Neutralizing Antibodies to JNJ-64407564 (Talquetamab) in Human Serum Samples With Improved Drug Tolerance	ヤンセンファーマ社内資料：CP2023V-028	参考資料	無
5.3.1.4.5	CP2018QS-019_Qualification of an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantification of Soluble BCMA in Human Serum for the JNJ-68284528 Program	ヤンセンファーマ社内資料：CP2018QS-019	参考資料	無
5.3.1.4.6	CP2018QS-024_Qualification of an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantification of Soluble BCMA in Human Serum for the JNJ-64407564 Program	ヤンセンファーマ社内資料：CP2018QS-024	参考資料	無
5.3.1.4.7	CP2018QS-024-A1_Addendum to Qualification of an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantification of Soluble BCMA in Human Serum for the JNJ-64407564 Program	ヤンセンファーマ社内資料：CP2018QS-024-a1	参考資料	無
5.3.1.4.8	608444 BQS Report_MSD® MULTI-SPOT Assay System Proinflammatory Panel 1 (human) Kits	ヤンセンファーマ社内資料：608444 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.9	608445 BQS Report_MSD® U-PLEX Platform U-PLEX® Biomarker Group 1 (Human) Singleplex Assays	ヤンセンファーマ社内資料：608445 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.10	608387 BQS Report_Clin IR-CD-64007957MMY1001-608387	ヤンセンファーマ社内資料：608387 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.11	608976 BQS Report_Clin IR-CD-64007957MMY1001-608976	ヤンセンファーマ社内資料：608976 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.12	608450 BQS Report_clonoSEQ® Assay Technical Information	ヤンセンファーマ社内資料：608450 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.13	TR2021V-014_Fit-for-Purpose Validation of a Flow Cytometric Assay for Determining the Cell Surface Expression of BCMA and GPRC5D on Cryopreserved CD138+ Multiple Myeloma Cells	ヤンセンファーマ社内資料：TR2021V-014	参考資料	無
5.3.1.4.14	608446 BQS Report_STANDARD PROCEDURE FOR MULTIPLE MYELOMA FISH PANEL	ヤンセンファーマ社内資料：608446 BQS Report	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
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	Evaluation of the potential Drug-Drug interactions between caffeine, s-warfarin, omeprazole, midazolam, simvastatin and cyclosporine and IL-6, at elevated IL-6 levels observed after JNJ-64407564 (talquetamab) administration	ヤンセンファーマ社内資料: FK14333	参考資料	有
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				
	該当資料なし			
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	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			
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics and Exposure-response (Efficacy and Safety) Analyses of Talquetamab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Study 64407564MMY1001 (MonumenTAL-1)	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetics of Talquetamab in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Study 64407564MMY1001 (MonumenTAL-1) and Study 64407564MMY1003	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
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				
	該当資料なし			
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1-1	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Primary Analysis)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： 64407564MMY1001	評価資料	有
5.3.5.2.1-2	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Update)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： 64407564MMY1001	評価資料	有
5.3.5.2.1-3	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Japan Cohort)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： 64407564MMY1001	評価資料	有

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.5.2.2	A Phase 1 Study of JNJ-64407564, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody in Japanese Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1003	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
	該当資料なし			
5.3.5.4 その他の試験報告書				
5.3.5.4.1	Integrated Summary of Safety	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1001	参考資料	無
5.3.5.4.2	64407564MMY1001 Narrative for Chinese Participant	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1001	参考資料	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report 1	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.6.2	Periodic Benefit Risk Evaluation Report 2	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
	該当資料なし			
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表				
5.3.7.2.1	副作用一覧表（試験番号：64407564MMY1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1001	評価資料	無
5.3.7.2.2	副作用一覧表（試験番号：64407564MMY1001_Japan Cohort）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1001	評価資料	無
5.3.7.2.3	副作用一覧表（試験番号：64407564MMY1003）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1003	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	重篤な有害事象一覧表（試験番号：64407564MMY1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1001	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象一覧表（試験番号：64407564MMY1001_Japan Cohort）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1001	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象一覧表（試験番号：64407564MMY1003）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1003	評価資料	無
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				
5.3.7.4.1	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：64407564MMY1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1001	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：64407564MMY1001_Japan Cohort）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1001	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：64407564MMY1003）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64407564MMY1003	評価資料	無
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
	該当資料なし			
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料	無