

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子製剤
ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）

ボンベンディ® 静注用1300 VONVENDI® Intravenous 1300

剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液付）
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）1300国際単位（IU）
一般名	和名：ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Vonicog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年3月25日 薬価基準収載年月日：2020年5月20日 販売開始年月日：2020年8月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2024年3月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	3
(1) 和名.....	3
(2) 洋名.....	3
(3) 名称の由来.....	3
2. 一般名.....	3
(1) 和名（命名法）.....	3
(2) 洋名（命名法）.....	3
(3) ステム（stem）.....	3
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	5
(1) 外観・性状.....	5
(2) 溶解性.....	5
(3) 吸湿性.....	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5
(5) 酸塩基解離定数.....	5
(6) 分配係数.....	5
(7) その他の主な示性値.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	6
(1) 剤形の区別.....	6
(2) 製剤の外観及び性状.....	6
(3) 識別コード.....	6
(4) 製剤の物性.....	6
(5) その他.....	6
2. 製剤の組成.....	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6
(2) 電解質等の濃度.....	7
(3) 熱量.....	7

3.	添付溶解液の組成及び容量	7
4.	力価	7
5.	混入する可能性のある夾雑物	7
6.	製剤の各種条件下における安定性	7
7.	調製法及び溶解後の安定性	8
8.	他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9.	溶出性	8
10.	容器・包装	8
	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
	(2) 包装	8
	(3) 予備容量	8
	(4) 容器の材質	8
11.	別途提供される資材類	8
12.	その他	8
V. 治療に関する項目		
1.	効能又は効果	9
2.	効能又は効果に関連する注意	9
3.	用法及び用量	9
	(1) 用法及び用量の解説	9
	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4.	用法及び用量に関連する注意	11
5.	臨床成績	15
	(1) 臨床データパッケージ	15
	(2) 臨床薬理試験	16
	(3) 用量反応探索試験	16
	(4) 検証的試験	17
	(5) 患者・病態別試験	29
	(6) 治療的使用	30
	(7) その他	30
VI. 薬効薬理に関する項目		
1.	薬理的に関連ある化合物又は化合物群	31
2.	薬理作用	31
	(1) 作用部位・作用機序	31
	(2) 薬効を裏付ける試験成績	31
	(3) 作用発現時間・持続時間	35
VII. 薬物動態に関する項目		
1.	血中濃度の推移	36
	(1) 治療上有効な血中濃度	36
	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	36
	(3) 中毒域	36
	(4) 食事・併用薬の影響	36
2.	薬物速度論的パラメータ	37
	(1) 解析方法	37
	(2) 吸収速度定数	37
	(3) 消失速度定数	37
	(4) クリアランス	37

(5) 分布容積.....	37
(6) その他.....	37
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	37
(1) 解析方法.....	37
(2) パラメータ変動要因.....	37
4. 吸収.....	37
5. 分布.....	37
(1) 血液－脳関門通過性.....	37
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	37
(3) 乳汁への移行性.....	37
(4) 髄液への移行性.....	38
(5) その他の組織への移行性.....	38
(6) 血漿蛋白結合率.....	38
6. 代謝.....	38
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	38
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	38
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	38
7. 排泄.....	38
8. トランスポーターに関する情報.....	38
9. 透析等による除去率.....	38
10. 特定の背景を有する患者.....	38
11. その他.....	39

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	40
2. 禁忌内容とその理由.....	40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	40
5. 重要な基本的注意とその理由.....	40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	42
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	42
(2) 腎機能障害患者.....	42
(3) 肝機能障害患者.....	42
(4) 生殖能を有する者.....	42
(5) 妊婦.....	43
(6) 授乳婦.....	43
(7) 小児等.....	43
(8) 高齢者.....	43
7. 相互作用.....	44
(1) 併用禁忌とその理由.....	44
(2) 併用注意とその理由.....	44
8. 副作用.....	44
(1) 重大な副作用と初期症状.....	44
(2) その他の副作用.....	45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	47
10. 過量投与.....	47
11. 適用上の注意.....	47

12. その他の注意.....	48
(1) 臨床使用に基づく情報.....	48
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	48
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	49
(1) 薬効薬理試験.....	49
(2) 安全性薬理試験.....	49
(3) その他の薬理試験.....	50
2. 毒性試験.....	50
(1) 単回投与毒性試験.....	50
(2) 反復投与毒性試験.....	51
(3) 遺伝毒性試験.....	51
(4) がん原性試験.....	51
(5) 生殖発生毒性試験.....	51
(6) 局所刺激性試験.....	51
(7) その他の特殊毒性.....	52
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	53
2. 有効期間.....	53
3. 包装状態での貯法.....	53
4. 取扱い上の注意.....	53
5. 患者向け資材.....	53
6. 同一成分・同効薬.....	53
7. 国際誕生年月日.....	53
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	54
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	54
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	54
11. 再審査期間.....	54
12. 投薬期間制限に関する情報.....	54
13. 各種コード.....	54
14. 保険給付上の注意.....	54
X I . 文献	
1. 引用文献.....	55
2. その他の参考文献.....	55
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	56
2. 海外における臨床支援情報.....	57
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	58
(1) 粉碎.....	58
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	58
2. その他の関連資料.....	58

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

von Willebrand 病は von Willebrand 因子（以下、VWF）の質的異常又は量的欠損に起因する疾患であり、血友病 A に次いで 2 番目に多い遺伝性出血性疾患である。von Willebrand 病の発症率（10 万人あたり）は、国内では 0.56 人、欧州では 1.0～9.3 人と推定されている。

von Willebrand 病患者は出血のリスクが高いため、迅速な治療によって VWF を補う必要がある。ボンベンディは世界で最初の遺伝子組換えヒト VWF（rVWF）製剤である。

遺伝子組換え技術を用いて製造されるボンベンディは、2020 年 3 月に製造販売承認を取得した。2020 年 10 月に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社より製造販売承認を承継した。

また、2022 年 3 月には定期補充療法に係る用法及び用量が追加承認され、出血傾向の抑制のための定期補充療法が可能となった。

2. 製品の治療学的特性

(1) ボンベンディは、世界初かつ唯一*1の遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子製剤である。

*1：2022 年 3 月現在

(2) 開発時の国際共同試験にて、以下の止血効果が認められた。

1) von Willebrand 病患者 37 例を対象に実施したオンデマンド投与試験において、以下の成績が示された。

- ・治療奏効割合は 100.0%（18/18 例）であった。
- ・1 回目の投与で止血できた割合は、81.8%（157/192 件）であった。

2) 手術を受ける von Willebrand 病患者 15 例を対象に実施した試験において、以下の成績が示された。

- ・全般的止血効果は 100.0%（15/15 例）であった [著効 11 例（73.3%）、有効 4 例（26.7%）]。
- ・術中の止血効果は、著効 13 例（86.7%）、有効 2 例（13.3%）であった。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(3) 定期補充療法を検討した海外第Ⅲ相試験で、以下の止血効果が認められた。

重度の von Willebrand 病患者 23 例を対象に実施した試験において、前出血時補充療法（OD）群における年間自然出血率（sABR）の平均値は、試験前 15.462 回/年、試験期間中 0.663 回/年であった。また、血漿由来 von Willebrand 因子（pdVWF）切替え群における sABR の平均値は、試験前 5.000 回/年、試験期間中 1.692 回/年であった。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(4) 副作用

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）、血栓塞栓症（1.4%）があらわれることがある。発現頻度 2%以上の主な副作用として、浮動性めまい、回転性めまい、嘔吐、悪心が報告されている。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 室温で保存できる*2、溶解液 10mL の凍結乾燥製剤である。

*2：有効期間：36 ヶ月

（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」及び「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

(2) 溶解には、付属のフィルター一体型デバイスである薬液調製用器具「ボンベンディ溶解器」を用いる。

(「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP (「I. 6. RMP の概要」の項参照)	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知 使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について (令和 2 年 5 月 19 日付、保医発 0519 第 3 号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)	有

(2024 年 3 月時点)

本剤は、「フォンビルブランド病患者に対し、血漿中のフォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。」を予定される効能又は効果として 2012 年 3 月 19 日に希少疾病用医薬品の指定 [指定番号: (24 薬) 第 268 号] を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
21.2 日本人での投与経験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、本剤の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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

■医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ショック・アナフィラキシー ・血栓塞栓症	・インヒビターの発生	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボンベンディ®静注用 1300

(2) 洋名

VONVENDI® Intravenous 1300

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Vonicog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）

vonicoq alfa（INN）

(3) ステム（stem）

3. 構造式又は示性式

■rVWF のアミノ酸配列

```
1  SLSCRPPMVK  LVCPADNLRA  EGGLECKTKCQ  NYDLECMSMG  CVSGCLCPPG
51  MVRHENRCVA  LERCPCFHQG  KEYAPGETVK  IGCNTCVCRD  RKWNCTDHVC
101 DATCSTIGMA  HYLTDFGLKY  LFPGECQYVL  VQDYCGSNPG  TFRILVGNKG
151 CSHPSVKCKK  RVTILVEGGE  IELFDGEVNV  KRPMKDETHF  EVVESGRYII
201 LLLGKALSVV  WDRHLSISVV  LKQTYQEKVC  GLCGNFDGIQ  NNDLTSSNLQ
251 VEEDPVDFGN  SWKVSSQCAD  TRKVPDSSP  ATCHNNIMKQ  TMDVSSCRIL
301 TSDVFDQCNK  LVDPEPYLDV  CIYDTCSECS  IGDCACFCDT  IAAYAHVCAQ
351 HGKVVTWRTA  TLCPQSCEER  NLRENGYECE  WRYNSCAPAC  QVTCQHPEPL
401 ACPVQCVEGC  HAHCPPGKIL  DELLQTCVDP  EDCPVCEVAG  RRFASGKKVT
451 LNPSDPEHCQ  ICHCDVVNLT  CEACQEPGGL  VVPPTDAPVS  PTTLYVEDIS
501 EPPLHDFYCS  RLLDLVFLLD  GSSRLSEAEF  EVLKAFVVDV  MERLRISQKW
551 VRVAVVEYHD  GSHAYIGLKD  RKRPSSELRI  ASQVKYAGSQ  VASTSEVLKY
601 TLFQIFSKID  RPEASRIALL  LMASQEPQRM  SRNFVRYVQG  LKKKKVIVIP
651 VGIGPHANLK  QIRLIEKQAP  ENKAFVLSV  DELEQQRDEI  VSYLCDLAPE
701 APPPTLPPHM  AQVTVGPGLL  GVSTLGPKN  SMVLDVAVFL  EGSCKIGEAD
751 FNRSDFEMEE  VIQRMDVQGD  SIHVTVLQYS  YMVTVEYPPF  EAQSKGDILQ
801 RVREIRYQGG  NRTNTGLALR  YLSDHSFLVS  QGDREQAPNL  VYMTGNPAS
851 DEIKRLPGDI  QVVPVIGVGN  ANVQELERIG  WPNAPILIQD  FETLPREAPD
901 LVLQRCCSGE  GLQIPTLSPA  PDCSQPLDVI  LLLDGSSSFP  ASYFDEMKSF
951 AKAFISKANI  GPRLTQVSVL  QYGSITIDV  PWNVPEKAH  LLSLVDVMQR
1001 EGGPSQIGDA  LGFAVRYLTS  EMHGARGAS  KAVVILVTDV  SVDSVDAAAD
1051 AARSNRVTVF  PIGIGDRYDA  AQLRILAGPA  GDSNVVKLQR  IEDLPTMVTL
1101 GNSFLHKLCS  GFVVICMDED  GNEKRPGDVW  TLPDQCHVT  CQPDGQTLK
1151 SHRVNCDRGL  RPSCPNSQSP  VKVEETCGCR  WTCPCVCTGS  STRHIVTFDG
1201 QNFKLTGSCS  YVLFQNKED  LEVILHNGAC  SPGARQGMK  SIEVKHSALS
1251 VELHSDMEVT  VNGRLVSPY  VGGNMEVNVY  GAIMHEVRFN  HLGHI FTFTF
1301 QNNEFQLQLS  PKTFASKTYG  LCGICDENGA  NDFMLRDGT  TTDWKTIVQE
1351 WTVQRPGQTC  QPILEEQCLV  PDSSHCQVLL  LPLFAECKV  LAPATFYAIC
1401 QQDSCHQEQQ  CEVIASYAHL  CRTNGVCVDW  RTPDFCAMS  PPSLVYNHCE
1451 HGCPRHCDGN  VSSCGDHPSE  GCFCPPDKVM  LEGSCVPPEA  CTQCIGEDGV
1501 QHQFLEAWVP  DHQPCQICT  LSGRKNVCTT  QPCPTAKAPT  CGLCEVARLR
1551 QNADQCCPEY  ECVCDPVSCD  LPPVPHCERG  LQPTLTNPGE  CRPNFTCACR
1601 KEECKRVSP  SCPPHRLPTL  RKTQCCDEYE  CACNCVNSTV  SCPLGYLAST
1651 ATNDGCGTTT  TCLPDKVCVH  RSTIYPVQF  WEEGCDVCT  TDMEDAVMGL
1701 RVAQCSQKPC  EDSCRSQFTY  VLHEGECGR  CLPSACEVVT  GSPRGDSQSS
1751 WKSQVSGQWAS  PENPCLINEC  VRVKEEVFIQ  QRNVSCPQLE  VPVCPGSGFQL
1801 SCKTSACCPS  CRCERMEACM  LNGTVIGPGK  TVMIDVCTTC  RCMVQVGVIS
1851 GFKLECRKTT  CNPCPLGYKE  ENNTGECGR  CLPTACTIQL  RGGQIMTLKR
1901 DETLQDGCDD  HFCKVNERGE  YFWEKRVTC  PPFDEHKCLA  EGGKIMKIPG
1951 TCCDTCCEPE  CNDITARLQY  VKVGSCKSEV  EVDIHYCQGK  CASKAMYSID
2001 INDVQDQCS  CSPTRTEPMQ  VALHCTNGSV  VYHEVLNAME  CKCSPRKCSK
```

N94, N384, N752, N811, N1460, N1527, N1594, N1637, N1783, N1822, N1872, N2027: 糖鎖結合
T485, S490, T492, T493, S500, S692, T705, T714, S723, T724, S908, T916, S918, S924, S936, S937,
S938, S942, T1529, T1530, T1535: 糖鎖結合可能部位

4. 分子式及び分子量

分子量：約 260,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ボニコグ アルファは、遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子であり、チャイニーズハム
スター卵巣細胞により産生される。ボニコグ アルファは、2,050 個のアミノ酸残基から
なる糖タンパク質（分子量：約 260,000）の多量体である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

rVWF：recombinant von Willebrand factor

開発コード：BAX111、SHP677、TAK577

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明の液で、本品に特有な微粒子を含むことがある。

pH=7.0~7.6

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	結果
長期保存試験	-60℃以下	プラスチック製容器	実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。
加速試験	-15℃以下		

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、比活性、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ

電気泳動法

定量法（タンパク質含量）

BCA 法



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（溶解液付）

(2) 製剤の外観及び性状

性状 (外観)	本剤は白色の塊又は粉末であり、溶解液を加えて溶かし、ろ過すると無色澄明の液となる。	
	 <p>薬剤バイアル／溶解液バイアル</p>	 <p>ボンペンディ溶解器</p>
pH	7.1～7.5	
浸透圧	191～234mOsmol/kg	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 バイアル中

販売名	ボンペンディ静注用 1300	
有効成分	ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)	1300 国際単位 (IU)
添加剤	グリシン D-マンニトール トレハロース水和物 ポリソルベート 80	11.3mg 200mg 100mg 1.0mg
添付溶解液：日局注射用水	10mL	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。また、製造工程においてマウスハイブリドーマ細胞由来のモノクローナル抗体及び CHO 細胞由来の遺伝子組換えフェーリンを使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

日局注射用水 10mL

4. 力価

1 バイアル中ボニコグ アルファ (遺伝子組換え) 1300 国際単位 (IU)

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は、製造工程由来不純物（生物学的不純物、化学的不純物及びその他の不純物）及び目的物質由来不純物（遺伝子の転写又は翻訳のミスで生じる変化体、タンパク質部分又は糖鎖部分いずれかのプロセッシングが不完全なために生じた変化体、及び細胞内レベル又は精製工程で生じたと考えられる分解物）である。

■ 製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物

分類		不純物
製造工程由来不純物	生物学的不純物	宿主細胞由来タンパク質、ベクター関連タンパク質 (ADA、DHFR)、残留 CHO DNA (宿主細胞由来 DNA)、残留フェーリン、残留 FVIII、 β -D-グリカン、熱ショックタンパク質 70 (HSP 70、BIP)、マウスモノクローナル抗体
	化学的不純物	Triton X-100、リン酸トリブチル、HEPES、ポリソルベート 80
	その他の不純物	培地中の大豆加水分解物、培地中のポロキサマー
目的物質由来不純物		VWF プロペプチド、プロ VWF、凝集体、微粒子、酸化体、脱アミド体及び分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	実施期間	保存形態	結果
長期保存試験	30±2℃ 65±5%RH	36 ヶ月	ゴム栓及びガラスバイアル	実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。
加速試験	40±2℃ 75±5%RH	6 ヶ月		
溶解後安定性試験 (製造直後及び 30±2℃で 24 ヶ月保存後の製剤で試験)	25±2℃	溶解して 24 時間		24 時間安定であった。
苛酷試験 (光安定性)	15±2℃	総照度： 125 万 lx・h 総紫外放射エネルギー： 520W・h/m ² 以上	ゴム栓及びガラスバイアル (紙箱有又は無)	光に不安定であった。 紙箱有の保存条件下では安定であった。

測定項目：性状、再溶解時間、確認試験、純度試験、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、タンパク質含量、比活性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

■調製法

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

■溶解後の安定性

溶解後は3時間以内に使用すること。また、溶解後3時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」及び「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他の製剤と混合しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ボンベンディ静注用 1300 : 1300 国際単位 [1 バイアル]

添付溶解液（日局 注射用水 10mL） [1 バイアル]

ボンベンディ溶解器 [1 個]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

ガラスバイアル：Type I ホウケイ酸ガラス

巻き締めキャップ：アルミニウムキャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

<解説>

von Willebrand 病（フォン・ヴィレブランド病、以下「VWD」）患者に対する最も効果的な治療法はVWF補充療法であり、血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第VIII因子（以下「pdVWF/FVIII」、VWF と FVIII の両方を含む）製剤又は遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）製剤が利用可能である。

本剤は、重度の VWD 患者を対象とした海外第 I 相試験（070701 試験）、重度の 3 型 VWD 患者及び重度の非 3 型 VWD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（071001 試験）¹⁾、大手術又は小手術を受ける重度の VWD 患者を対象とした海外第 III 相試験（071101 試験）²⁾ の 3 つの試験結果に基づき、VWD 患者に対し、血漿中の VWF を補い、その出血傾向を抑制するための有効性が確認され、さらに、VWD 患者の周術期の止血管理に関する有効性が確認された。

本剤の臨床試験は重度の VWD 患者を対象に実施している。また、1 型、2A 型のような軽症・中等症の VWD の場合にはデスマプレシン酢酸塩水和物の適応なども考慮し、患者の重症度や病型等を踏まえて本剤の投与可否を慎重に判断すること。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。通常、18 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

<解説>

本剤の国際共同第 III 相試験（071001 試験）¹⁾ で用いた投与方法に基づき、患者への投与時の負担を考慮して、本剤の投与速度は「4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する」と設定した。また、本剤の承認申請に用いた 3 つの臨床試験では、18 歳以上の VWD 患者を対象としたことから、18 歳以上の患者を適応とした。

用量については、重度の 3 型 VWD 患者及び重度の非 3 型 VWD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（071001 試験）¹⁾ 及び大手術又は小手術を受ける重度の VWD 患者を対象とした海外第 III 相試験（071101 試験）²⁾ 等に基づいて設定した。

<出血時の止血治療と管理>

出血事象の治療のために必要な pdVWF/FVIII 製剤の用量（個別又は 1 日用量）は、初回が 20～60 IU/kg VWF リストセチンコファクター活性（以下、VWF:RCo）（最大 40～80 IU/kg VWF:RCo）、その後は 20～40 IU/kg VWF:RCo（最大 40～80 IU/kg VWF:RCo）と報告されている。これらの報告を踏まえて実施した国際共同第 III 相試験（071001 試験）¹⁾ では、出血事象に対する初回用量を 40～60 IU/kg VWF:RCo（大出血事象の場合は最大 80 IU/kg VWF:RCo）とし、大出血事象の場合には 3 日間の VWF:RCo のトラフ値を 50%超で維持し、それ以降も治験責任医師が必要と判断した期間維持することを推奨して検討したところ、主要評価項目の出血事象に対する止血治療が奏効した患者の割合は 100%であり、本投与方法による有効性が示された。

<周術期の止血管理>

待期手術では、薬物動態（以下、PK）に基づく補充療法が推奨され、大手術の場合、術後3日間の目標トラフ値を50%超とすることが推奨されている。待期手術患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（071101試験）²⁾では、本剤単剤又はrFVIII製剤との併用による術前投与前に、内因性血漿第Ⅷ因子活性（FVIII:C）を推奨目標値（小手術及び口腔外科手術：30%以上、大手術：60%以上）に上昇させるために、術前12～24時間に本剤のプライミング投与を実施した。手術開始前3時間以内に血漿中FVIII:C値を測定し、推奨目標値に達していた場合は、術前投与量の本剤を単独投与して、FVIII:Cが推奨目標値に達していなかった場合には、術前1時間以内に本剤とrFVIII製剤を併用投与した。その結果、主要評価項目である全般的止血効果は、本剤単剤又はrFVIII製剤との併用投与された患者15例すべてで「著効」又は「有効」であり、本投与方法による有効性が示された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<用法の設定経緯・根拠>

本剤の承認申請に用いた主要な3つの臨床試験では、18歳以上のVWD患者を対象としたことから、18歳以上の患者に適応とした。

また、臨床試験で用いた投与方法として、本剤は4mL/分以下の注入速度で投与されたことから「4mL/分を超えない速度で注入する」と設定した。

<用量の設定経緯・根拠>

出血事象の治療のために必要なpdVWF/FVIIIの用量（個別又は1日用量）は、初回が20～60 IU/kg von Willebrand因子リストセチンコファクター活性（以下、VWF:RCo）（最大40～80 IU/kg VWF:RCo）、その後は20～40 IU/kg VWF:RCo（最大40～80 IU/kg VWF:RCo）と報告されている。これらの報告を踏まえて実施した国際共同第Ⅲ相試験（071001試験）¹⁾では、出血事象に対する初回用量を40～60 IU/kg VWF:RCo（大出血事象の場合は最大80 IU/kg VWF:RCo）とし、大出血事象の場合には3日間のVWF:RCoのトラフ値50%超を維持し、それ以降も治験責任医師が必要と判断した期間維持することを推奨して検討したところ、主要評価項目の出血事象に対する治療が奏効した患者の割合は100%であり、本投与方法による有効性が示された。

この臨床試験成績に基づき、用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 患者の血漿第 VIII 因子活性 (FVIII:C) を測定し、必要に応じて、本剤と血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) 製剤を併用投与すること。血液由来の FVIII (乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子) 製剤を併用する場合は、当該製剤の von Willebrand 因子 (VWF) 含有量に留意して本剤の用量を調整すること。[7.4.2 参照]

<解説>

7.1 出血事象に対する治療では、ベースラインの血漿中 FVIII:C が 40%を下回る場合、速やかに止血に必要な FVIII:C (40%以上) を得るため、本剤初回投与時に FVIII 製剤を併用する必要がある。

国際共同第 III 相試験 (071001 試験)¹⁾ では、出血事象に対して初回に本剤と rFVIII 製剤を 1.3 : 1 ± 0.2 の比で併用投与し、その後は FVIII:C に応じて本剤を rFVIII 製剤と併用投与又は単独投与した。なお、初回投与は、VWF:RCo > 60%、かつ FVIII:C > 40% を目標とした。

同試験では、初回投与で本剤が単独投与された 3 例 10 件の出血事象は、すべての止血効果が「著効」又は「有効」と判定されたことから、血漿中 FVIII:C の速やかな上昇が必要でない場合やベースラインの FVIII:C が止血に十分である場合には、FVIII 製剤を併用せずに本剤を単独で投与することが可能と考えられる。

なお、本剤と pdFVIII (乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子) 製剤を併用した臨床試験は実施されていないことから、「血液由来の FVIII (乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子) 製剤を併用する場合は、当該製剤の von Willebrand 因子 (VWF) 含有量に留意して本剤の用量を調整すること」と設定した。

- ・患者のベースラインの FVIII:C に応じて、本剤の単回投与により、大半の患者では 6 時間以内に内因性 FVIII:C が 40%超上昇する。
- ・FVIII:C を速やかに上昇させる必要がない場合、又はベースラインの FVIII:C が確実な止血を得るに十分である場合、FVIII 製剤との併用は必要ない。
- ・頻回投与が必要な、大出血事象あるいは大手術の場合、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) の過剰な上昇を避けるため、FVIII の観察を行い、本剤の 2 回目投与以降に FVIII 製剤併用の必要性を判断すること。

「V. 3. 用法及び用量」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.4.2」の項参照

7.2 出血時の止血治療と管理

7.2.1 軽度出血及び大出血治療時の推奨用量を以下に示す。

軽度出血及び大出血治療時の推奨用量

出血の種類	初回投与量	初回以降の投与量 (又は、臨床的に必要とされる期間)
軽度出血 (鼻出血、口腔出血、月経過多など)	40~50 IU/kg	40~50 IU/kg を 8~24 時間ごと
大出血 (重度又は難治性の鼻出血、月経過多、消化管出血、中枢神経系の外傷、関節出血、外傷性出血など)	50~80 IU/kg	40~60 IU/kg を約 2~3 日間、8~24 時間ごと

7.2.2 出血事象に対し、FVIII:C が 40%未満あるいは不明の場合は、本剤を初回投与後、10 分以内に FVIII 製剤を投与すること。[7.4.2 参照]

7.2.3 初回投与後の von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性 (VWF:RCo) 及び FVIII:C の補充レベルは、それぞれ、60%超及び 40%超を達成するようにすること。大出血事象の場合、臨床的に必要とされる期間、VWF:RCo のトラフ値 50%超を維持すること。

<解説>

欧州医薬品庁の医薬品委員会（COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE）のヒト由来 pdVWF に対する Core SPC（製品概要の主要共通部分）ガイドラインにおける臨床特性の用法及び用量の項目には「一般的に、1 IU/kg VWF:RCo は VWF:RCo の循環レベルを 2% 上昇する。VWF:RCo 値を 60% 超、かつ FVIII:C 値を 40% 超に到達すべきである」と記載されている。

本剤の国際共同第Ⅲ相試験（071001 試験）¹⁾における出血事象治療では、これを踏まえて、初回投与として VWF:RCo を 60% 超、かつ FVIII:C を 40% 超を目標とし、治療期間中に FVIII:C が 30% を下回った場合には、本剤と併用して rFVIII 製剤を追加投与した。また、大出血事象の場合、3 日間は VWF:RCo のトラフ値 50% 超を維持し、それ以降も治験責任医師が必要と判断した期間維持することを推奨した結果、良好な成績が得られた。したがって、VWF:RCo を 60% 超、かつ FVIII:C を 40% 超とするために、本剤の初回投与量を 40～80 IU/kg とし、軽度出血と大出血の推奨用量を上表のように設定した。

「V. 3. 用法及び用量」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.1 及び 7.4.2」の項参照

7.3 周術期の止血管理

7.3.1 手術前に本剤及び必要に応じ FVIII 製剤を投与すること。用量は、術中及び術後の過度な出血を予防するための、血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標値から算出する。手術の種類ごとの推奨目標ピーク値は以下のとおり。

手術の種類	血漿中目標ピーク値	
	VWF:RCo (%)	FVIII:C (%)
小手術	50～60	40～50
大手術	100	80～100

7.3.2 手術 1 時間前の本剤の投与量は以下の式で算出すること。

$$\text{必要量 [IU]} = \frac{[(\text{VWF:RCo の目標血漿レベル}) - (\text{VWF:RCo のベースライン血漿レベル})] \times \text{体重 (kg)}}{\text{IR}^{\ast}}$$

※上昇回収率 (IR) : 患者の既存の薬物動態 (PK) データより算出する。もし PK データ不明な場合あるいは緊急手術の場合には本剤の IR を 2.0 (IU/dL) / (IU/kg) として算出すること。

7.3.3 FVIII:C を目標値まで上昇させるために、FVIII 製剤の追加投与が必要となることがある。用量の算出は、FVIII 製剤の IR 及び電子添文に基づくこと。

7.3.4 手術開始後も、VWF:RCo 及び FVIII:C をモニタリングすること。術中及び術後の投与量と投与頻度は、患者の PK の測定結果、必要とされる止血効果とその期間、及び治療施設の標準治療に基づいて個別に考慮すること。

<解説>

大手術又は小手術を受ける重度の VWD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（071101 試験）²⁾の結果に基づき設定した。

7.3.2 緊急手術の場合の本剤の IR を 2.0 (IU/dL) / (IU/kg) とした根拠は、本剤の VWF:RCo の PK 評価における C_{max} 時点の IR の平均値が 50 (n=14) 及び 80 (n=15) IU/kg で、それぞれ 1.9 及び 2.0 (IU/dL) / (IU VWF:RCo/kg) であったことに基づく。

- 7.3.3 VWF:RCo 及び FVIII:C の両レベルを速やかに修正することは、急性出血の症状を管理する上で、重要である。
- 7.3.4 FVIII:C の止血可能な血漿レベルへの速やかな修正を要するすべての状況（緊急手術、急性出血、又は重度の外傷に対する治療など）において、出血抑制のため、FVIII:C が 40%未満又は不明の場合は、FVIII 製剤を併用すること。

「V.3. 用法及び用量」、「V.4. 用法及び用量に関連する注意 7.1」及び「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

7.3.5 待期的手術の場合

- (1) 本剤の単回投与により、内因性の FVIII:C が 24 時間後まで経時的に安定して上昇することが示されている。したがって、FVIII:C を術前に推奨目標値（小手術の場合：30%、大手術の場合：60%）以上に上昇させるため、手術を開始する 12~24 時間前に本剤を 40~60 IU/kg の用量で投与してもよい。[16.8.1 参照]
- (2) 手術開始前の 3 時間以内に血漿中 FVIII:C を測定することが推奨される。FVIII:C が推奨目標値以上の場合は、手術開始 1 時間前までに本剤を単剤で投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C を適切なレベルに維持すること。FVIII:C が推奨目標値未満の場合は、本剤に加えて、FVIII 製剤を投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C を上昇させること。

7.3.6 緊急手術の場合

- (1) 可能であれば、手術前 3 時間以内にベースライン VWF:RCo 及び FVIII:C を測定すること。もし測定できず、VWF:RCo 及び FVIII:C が不明な場合、手術 1 時間前の本剤の投与量は 40~60 IU/kg が推奨される。
- (2) 手術の 1 時間前に本剤を単剤で、又は FVIII 製剤と併用して初回投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C が適切な止血レベルまで上昇するよう投与量を調節すること。

<解説>

大手術又は小手術を受ける重度の VWD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（071101 試験）²⁾ の結果に基づき設定した。

7.3.5 待期的手術患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（071101 試験）²⁾ では以下の方法で投与した。

- ・プライミング投与：プライミング用量として本剤 40~60 IU/kg を術前 12~24 時間に投与した。術前投与開始時点の内因性 FVIII:C を 30%以上（小手術/口腔外科手術）又は 60%以上（大手術）に上昇させることを目的とした。
- ・術前投与の 3 時間前の FVIII:C 値が 30%未満（小手術/口腔外科手術）又は 60%未満（大手術）の場合、FVIII:C 値を推奨レベルに上昇させるため、本剤と rFVIII 製剤を投与した。
- ・術前投与：術前 1 時間以内に実施した。投与量は、血漿中 VWF:RCo の目標ピーク値とベースライン値との差を IR で除して算出した。

本臨床試験では、50±5 IU/kg 投与の 12~24 時間後の内因性 FVIII:C は高い上昇を示した。

■内因性 FVIII:C

測定時点	例数	FVIII:C (%)
本剤投与前	11 例	20.6±23.65
投与 6 時間後	11 例	67.5±18.35
投与 12 時間後	11 例	86.9±16.15
投与 24 時間後	11 例	90.6±20.17
投与 48 時間後	11 例	79.5±21.90
投与 72 時間後	10 例	56.5±25.36

平均値±標準偏差

「V.3. 用法及び用量」、「V.4. 用法及び用量に関連する注意 7.1、7.3.1~7.3.4」及び「VII.11. その他」の項参照

7.3.7 手術後の管理

- (1) 手術後も血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C を継続的にモニタリングすること。
- (2) 通常、術後の補充療法における、手術の種類ごとの推奨目標トラフ値、及び維持投与の頻度とその最短投与期間について以下に示す。

推奨される血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の目標トラフ値並びに
維持投与の頻度とその最短投与期間

手術の種類	血漿中目標トラフ値				最短投与期間	投与頻度
	VWF:RCo (%)		FVIII:C (%)			
	術後 72 時間 まで	術後 72 時間 以降	術後 72 時間 まで	術後 72 時間 以降		
小手術	≥30	—	>30	—	48 時間	12~24 時間 ごとから隔日
大手術	>50	>30	>50	>30	72 時間	

<解説>

大手術又は小手術を受ける重度の VWD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (071101 試験)²⁾ の結果に基づき設定した。

7.3.7 定期的手術患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (071101 試験)²⁾ では以下の方法で投与した。

- ・小手術を受けた被験者は、VWF:RCo は 30%以上、FVIII:C は 30%超を目標として、少なくとも術後 48 時間、本剤を 12~24 時間ごとから隔日で投与された。
- ・口腔外科手術を受けた被験者は、VWF:RCo は 30%以上、FVIII:C は 30%超を目標として、術後 8~12 時間以内に本剤を少なくとも 1 回投与された。
- ・大手術を受けた被験者は、VWF:RCo 及び FVIII:C とも 50%超を目標として、少なくとも術後 72 時間、本剤を 12~24 時間ごとから隔日で投与され、その後は VWF:RCo 及び FVIII:C とも 30%超で維持されるよう、治験責任医師が必要と判断する限り投与した。
- ・本剤単剤及び rFVIII 製剤との併用投与のいずれの場合も、VWF:RCo 及び FVIII:C に基づき用量を設定した。

「V.3. 用法及び用量」、「V.4. 用法及び用量に関連する注意 7.1、7.3.1~7.3.4」の項参照

7.4 出血傾向の抑制のための定期的な投与

7.4.1 通常、1 回あたり本剤 40~60 IU/kg を週 1~3 回投与する。患者の状態に応じて、1 回あたり 80 IU/kg を超えない範囲で適宜増減できる。[17.1.2 参照]

7.4.2 定期補充療法中に破綻出血が発現し、内因性 FVIII:C が 40%未満又は不明な場合には、本剤投与後に FVIII 製剤を併用投与すること。[7.1、7.2.2 参照]

<解説>

定期補充療法に係る海外第Ⅲ相試験 (071301 試験)³⁾ の結果に基づき設定した。

「V.3. 用法及び用量」、「V.4. 用法及び用量に関連する注意 7.1、7.2.2」の項参照

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40~80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域	相試験番号	対象(例数)	目的	デザイン	用法及び用量	評価/参考
海外	第I相 070701	重度のVWD患者 (32例)	薬物動態 安全性 忍容性	多施設共同、 無作為化、 単盲検、 用量漸増	単回投与 ・コホート1： 2 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII ・コホート2： 7.5 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII ・コホート3： 20 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII ・コホート4： 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII 及び 50 IU/kg VWF:RCo の pdVWF/FVIII	評価
	第III相 071001	重度の3型 VWD患者 及び重度の 非3型VWD 患者(37例、 日本人3例 含む)	薬物動態 安全性 有効性	多施設共同、 部分的無作為 化	1日1~3回投与、最長7 日間 ・第1群及び第2群： 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII 又は生理食塩 液(プラセボ)のいず れかを併用 ・第3群： 80 IU/kg VWF:RCo の rVWF	評価
	第III相 071101	手術を受け る重度の VWD患者 (15例)	有効性 安全性	多施設共同、 前向き、 非盲検、 非対照、 非無作為化、	rVWFをrFVIIIと併用又 は単独 用量及び投与頻度は、手 術の種類、PKの結果、 並びにVWF及びFVIII の濃度に基づいて決定 した。	評価
	第I相 071104	重度の血友 病A患者 (12例)	薬物動態 安全性 忍容性	多施設共同、 前向き、 非対照、 非無作為化、	8~14日の間隔で治験 薬を静脈内に合計3回 投与 ・50 IU/kg のrFVIIIを単 独投与(1回目) ・50 IU/kg のrFVIIIと10 IU/kg VWF:RCo の rVWFとの併用投与 (2回目) ・50 IU/kg のrFVIIIと50 IU/kg VWF:RCo の rVWFとの併用投与 (3回目)	参考

注意：本剤の承認された効能又は効果は、「von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制」である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18歳以上の患者には、体重1kg当たり40~80国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(2) 臨床薬理試験

海外第 I 相試験 (070701 試験) (外国人データ)

重度の von Willebrand 病 (VWD) 患者 (32 例) に 2、7.5、20、及び 50 IU/kg VWF:RCo の遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子と遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子を併用 (以下「rVWF:rFVIII」) 投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象は 4 例に 8 件認められ、いずれも投与後 72 時間以内に発現した。これら 8 件の rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の内訳は、「高血圧」(2 件)、「振戦」(1 件)、「全身性そう痒症」(1 件)、「悪心」(1 件)、「医薬品副作用」(可溶性 P-セレクトチンの変化) (1 件)、「浮動性めまい」(1 件) 及び「精神運動亢進」(1 件) であった。VWF 又は FVIII 投与に関連した理論上のリスク (アレルギー型の過敏症反応、血栓性事象、VWF 又は FVIII に対するインヒビター) の発現は認められなかった。また、rVWF:rFVIII 投与時の VWF:RCo、von Willebrand 因子抗原 (VWF:Ag) 及び von Willebrand 因子コラーゲン結合活性 (VWF:CB) の PK パラメータの解析結果から、単調な用量依存性が示唆され、AUC、AUMC 及び C_{max} では、高用量の 2 群間 (20 IU/kg と 50 IU/kg) での差がより顕著であった。

■ rVWF+rFVIII の用量比例性

		rVWF+rFVIII 7.5 IU/kg	rVWF+rFVIII 20 IU/kg	rVWF+rFVIII 50 IU/kg
VWF:RCo	AUC _{0-inf} [h・IU/dL]	233.51	620.82	1373.82
	AUMC _{0-inf} [h ² ・IU/dL]	3037.29	13131.05	33775.1
	C _{max} [IU/dL]	18	30.5	66
VWF:Ag	AUC _{0-inf} [h・IU/dL]	381.03	827.61	2134.74
	AUMC _{0-inf} [h ² ・IU/dL]	15516.37	24434.84	76293.37
	C _{max} [IU/dL]	14	33	76
VWF:CB	AUC _{0-inf} [h・IU/dL]	458.68	885.74	2903.34
	AUMC _{0-inf} [h ² ・IU/dL]	15193.25	19016.74	81717.76
	C _{max} [IU/dL]	13	43.5	130

AUMC : モーメント曲線下面積

中央値

(承認時資料 : 2020 年 3 月)

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40~80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(3) 用量反応探索試験

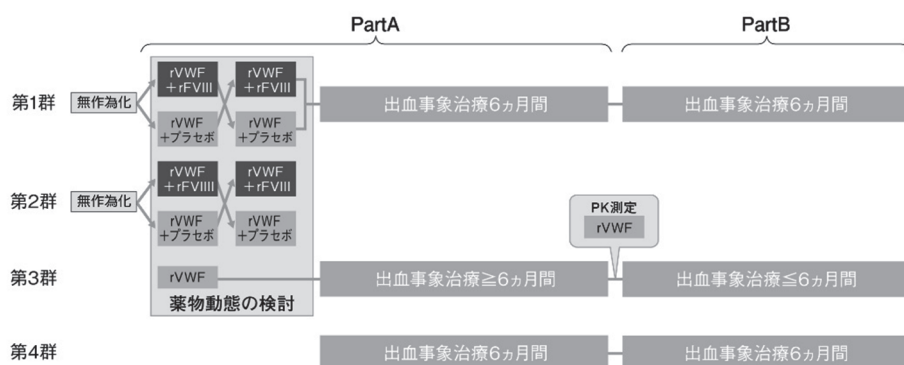
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相試験 (071001 試験) ¹⁾²⁾

目的	von Willebrand病 (VWD) 患者の出血事象に対するrVWF+rFVIII投与及びrVWF単独投与の止血効果、安全性及び忍容性の評価及び健康に関連した生活の質の変化の評価 等
評価例数	重度の VWD 患者 37 例 (日本人 3 例を含む)
試験デザイン	多施設共同、部分的無作為化試験
主な選択基準	以下のいずれかに診断された重度 VWD 患者 : 1) 1 型 VWD (VWF:RCo < 20 IU/dL) 2) 2A 型 (VWF:RCo < 20 IU/dL)、2B 型 (遺伝子型による診断)、 2N 型 (FVIII:C < 10%かつ過去の遺伝学的情報の記録がある)、2M 型 VWD 3) 3 型 VWD (VWF:Ag ≤ 3 IU/dL) 4) 過去に出血管理のため VWF 濃縮製剤による補充療法を必要とした重度の VWD
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ pseudo VWD と診断された又は VWD 以外の遺伝性若しくは後天性凝固障害と診断された患者 ・ 過去に VWF:RCo の半減期が 6 時間未満であった記録がある患者 ・ VWF に対するインヒビターが出現したことがある又はスクリーニング時に出現している患者 ・ FVIII に対するインヒビター (Nijmegen 変法で 0.4 BU 以上、Bethesda 法で 0.6 BU 以上) が出現したことがある又は出現している患者
試験方法	<p>Part A 及び Part B の 2 部構成とし、Part A では対象を以下 4 群に割り当てた。薬剤は静脈内投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 1 群 : PK50+出血事象治療 / 第 2 群 : PK50 のみ 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII の併用投与、又は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF とプラセボの併用投与のいずれかに無作為化した。クロスオーバー法によって、最初に rVWF と rFVIII の併用投与に無作為化された被験者は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF とプラセボの併用投与、rVWF と rFVIII の併用投与に無作為化された被験者には 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII を併用投与した。その後、第 1 群のみ出血事象治療をし、合計の出血事象治療期間は rVWF 初回投与後 12 ヶ月間とした。 ・ 第 3 群 : PK80+出血事象治療 80 IU/kg VWF:RCo の rVWF 投与後、出血事象治療を 6 ヶ月間受けた。その後、80 IU/kg VWF:RCo の rVWF の 2 回目の投与をし、さらに出血事象治療を 6 ヶ月間実施した。合計の出血事象治療期間は rVWF 初回投与後 12 ヶ月間であった。 ・ 第 4 群 : 出血事象治療のみ Part A の 6 ヶ月間及び Part B の 6 ヶ月間、出血事象治療のみを実施した。



<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する治療が奏効した被験者^{※1}の割合（消化管出血を除く、奏効率） <p>副次評価項目：</p> <p>【有効性】止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合（止血効果判定）、出血事象 1 件あたりの投与回数、止血効果判定ごとの出血事象の件数及びその割合</p> <p>【安全性】VWF に対する全抗体及び中和抗体の出現、FVIII に対する中和抗体の出現、CHO 由来タンパク質・マウス IgG 及び遺伝子組換えフェーリンに対する抗体の出現、血栓性事象の発現 等</p> <p>【PK】超高分子量（ULMW）VWF 多量体濃度 等</p> <p>探索的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主観的止血効果判定 等 <p>※1：ボンベンディによる治療を受けた出血事象に対する平均止血効果判定スコア<2.5の被験者を治療が奏効した被験者と定義した。ボンベンディによる治療を受けた出血事象が 1 件のみの被験者は、その 1 件の出血事象に対する止血効果判定スコアを用いた（止血効果判定スコアは下記※2 参照）。</p> <p>※2：治療の奏効の評価に用いた止血効果判定スコア</p> <table border="1" data-bbox="438 817 1388 1361"> <thead> <tr> <th rowspan="2">判定</th> <th colspan="2">基準</th> </tr> <tr> <th>軽度及び中等度の出血事象</th> <th>大出血事象</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>著効 (=1)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 </td> </tr> <tr> <td>有効 (=2)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数よりも 1~2 回多い ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍未満 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 </td> </tr> <tr> <td>やや有効 (=3)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数よりも 3 回以上多い ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍以上 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 </td> </tr> <tr> <td>無効 (=4)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要 </td> </tr> </tbody> </table>	判定	基準		軽度及び中等度の出血事象	大出血事象	著効 (=1)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 	有効 (=2)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数よりも 1~2 回多い ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍未満 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 	やや有効 (=3)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数よりも 3 回以上多い ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍以上 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 	無効 (=4)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要
判定	基準																	
	軽度及び中等度の出血事象	大出血事象																
著効 (=1)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 																
有効 (=2)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数よりも 1~2 回多い ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍未満 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 																
やや有効 (=3)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数よりも 3 回以上多い ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍以上 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 																
無効 (=4)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要 																
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目：</p> <p>・ ボンベンディにより出血事象が治療された全被験者のうち、全般的止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合（P）を点推定値として算出した。また、算出された点推定値に対応する Clopper-Pearson の正確な両側 90%信頼区間（CI）を算出し、その 90%CI の下側信頼限界を帰無仮説（$P \leq 0.65$）と比較することにより、暗示的に仮説検証を行った。なお、本試験では止血効果判定に用いた有効性評価スコアの平均値が 2.5 未満であった場合に治療が奏効したと定義した。</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ボンベンディによる治療を受けたすべての出血事象のうち、止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合（90%CI）を、一般化推定方程式を用いて算出することとした。本モデルでは、被験者の反復効果を考慮することとした。 ・ 各出血事象を独立した事象とみなし、すべての出血事象のうち止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90% CI を算出した。これらの解析をすべての出血事象を対象とした場合と、消化管出血以外の出血事象を対象とした場合の 2 回に分けて実施した。 <p>サブグループ解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 奏効率については、VWD の病型、出血部位、出血の原因、出血事象の重症度、ボンベンディの投与方法別にサブグループ解析を行う。 																	

a) 患者背景（安全性解析対象集団）

背景因子		本剤投与症例 (N=37)
スクリーニング時の年齢（歳）	平均値±標準偏差 中央値 [最小値, 最大値]	36.9±12.5 37.0 [18, 64]
性別	男性 女性	17 例 (45.9%) 20 例 (54.1%)
体重 (kg)	平均値±標準偏差 中央値 [最小値, 最大値]	75.95±19.96 72.00 [44.0, 142.7]
身長 (cm)	平均値±標準偏差 中央値 [最小値, 最大値]	169.69±10.70 168.00 [153.0, 196.0]
人種	白人 アジア人	32 例 (86.5%) 5 例 (13.5%)
民族	ヒスパニック系/ラテン系 非ヒスパニック系/ラテン系	2 例 (5.4%) 35 例 (94.6%)
VWD の病型	1 型 2A 型 2B 型 2M 型 2N 型 3 型	2 例 (5.4%) 5 例 (13.5%) 0 例 0 例 1 例 (2.7%) 29 例 (78.4%)

b) 有効性の結果

i) 出血事象に対する治療が奏効した被験者の割合（奏効率）（主要評価項目）

本剤による治療を受けた出血事象に対して止血効果判定の結果が 1 回以上得られた 22 例を Full Analysis Set (FAS) とした。FAS の 22 例のうち、消化管出血を認めた症例を除く 18 例を対象として、事前に投与回数が推定された出血事象を解析した結果、治療が奏効した被験者の割合（治療奏効率）は 100.0%（18/18 例、Clopper-Pearson の正確な両側 90%CI : 84.7~100）であった。90%CI の下限値が事前に規定した帰無仮説の 0.65 を上回ったことから、本剤による治療は有意であることが示された。

■ 治療が奏効した被験者数及び被験者の割合

出血事象	治療が奏効した被験者数	治療が奏効した被験者の割合 (90%CI ^a)
消化管出血を除く	18/18 例	100.0% (84.7~100)
消化管出血を含む	20/20 例	100.0% (86.1~100)

a : Clopper-Pearson の正確な CI（信頼区間）

注：被験者 1 例の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で Antihemophilic Factor/von Willebrand Factor Complex (Human) (HAEMATE[®]-P、本邦未承認) が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

ii) 止血効果判定が「著効」又は「有効」の出血事象の割合（止血効果判定）（副次評価項目）
 事前に投与回数が推定された出血事象（消化管出血を除く）のうち、止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合は 100.0%（126/126 件、Clopper-Pearson の正確な両側 90% CI：97.7~100）であった。

■止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数及びその割合

出血事象	「著効」又は「有効」であった出血事象の件数	「著効」又は「有効」であった出血事象の割合（90%CI ^b ）
消化管出血を除く	126/126 ^a 件	100.0%（97.7~100）
消化管出血を含む	130/130 ^a 件	100.0%（97.7~100）

a：止血効果判定の結果が得られた出血事象の件数

b：Clopper-Pearson の正確な CI（信頼区間）

注：各出血事象を独立した事象とみなして解析した。

注：被験者 1 例の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で Antihemophilic Factor/von Willebrand Factor Complex（Human）（HAEMATE[®]-P、本邦未承認）が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

■患者背景別の止血効果判定（全止血件数：192 件）（副次評価項目のサブグループ解析）

		止血効果判定スコア ^a			
		著効 n (%)	有効 n (%)	やや有効 n (%)	無効 n (%)
VWD の病型	2 型 (N=17)	15 (88.2)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 型 (N=175)	171 (97.7)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血部位 ^b	関節 (N=59)	57 (96.6)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化管 (N=6)	5	1	0	0
	その他 (N=141)	137 (97.2)	4 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血の原因	自然 (N=165)	160 (97.0)	5 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外傷性 (N=26)	26 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明 (N=1)	0	1	0	0
出血事象の重症度	軽度 (N=122)	119 (97.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度 (N=61)	59 (96.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大出血/重度 (N=7)	6	1	0	0
	不明 (N=2)	2	0	0	0
投与方法 ^c	プレミックス (N=76)	73 (96.1)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	連続投与 (N=107)	104 (97.2)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

a：治験責任医師による評価

b：同一の出血事象が複数の部位に分類された場合もある。

c：同一の出血事象に対してプレミックス投与と連続投与の両方が実施された被験者は解析から除外された。

注：N=対象出血事象件数

注：被験者 1 例の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で Antihemophilic Factor/von Willebrand Factor Complex（Human）（HAEMATE[®]-P、本邦未承認）が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

iii) 止血効果判定^aごとの出血事象の件数及びその割合（副次評価項目）

事前及び事後に治験責任医師が投与回数を推定した消化管出血を含む出血事象 192 件のうち、止血効果判定が「著効」であった出血事象は 186 件（96.9%）、「有効」であった出血事象は 6 件（3.1%）であった。

a：治験責任医師による評価

注：被験者 1 例の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で Antihemophilic Factor/von Willebrand Factor Complex（Human）（HAEMATE[®]-P、本邦未承認）が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

iv) 出血事象 1 件あたりの投与回数 (副次評価項目)

出血事象 1 件あたりの投与回数は、1 回が 81.8% (157/192 件)、2 回が 13.0% (25/192 件)、3 回が 4.7% (9/192 件)、4 回が 0.5% (1/192 件) であった。

注：被験者 1 例の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で Antihemophilic Factor/von Willebrand Factor Complex (Human) (HAEMATE®-P、本邦未承認) が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

v) 主観的止血効果判定 (探索的評価項目)

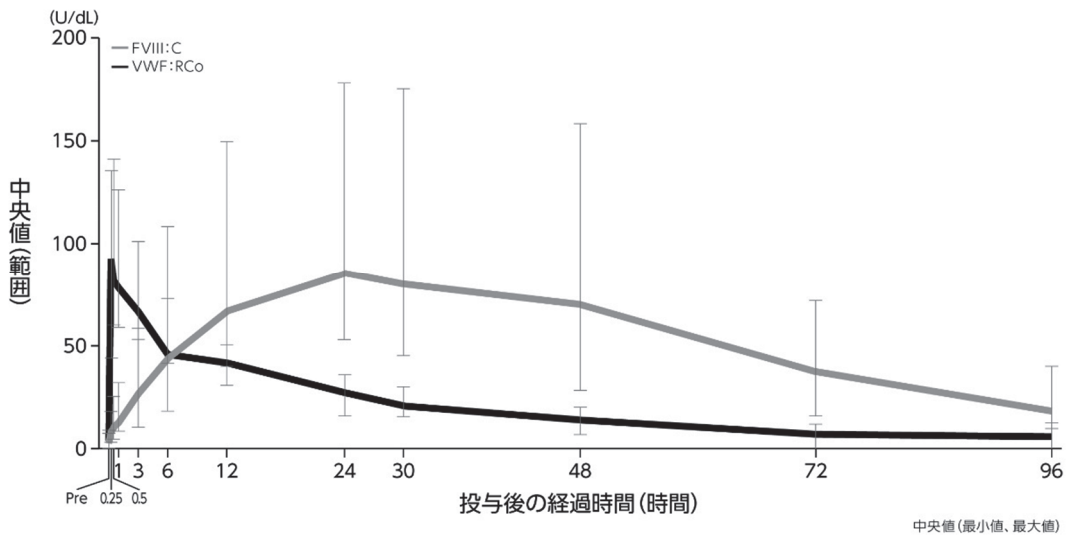
■ 本剤初投与後 8 時間以内の主観的止血効果判定

出血事象	著効	有効	やや有効
134 件	125 件 (93.3%)	8 件 (6.0%)	1 件 (0.7%)

vi) PK の結果 (副次評価項目)

rVWF 単独投与後の FVIII:C の中央値は、投与後 3 時間に 27.0 U/dL (14 例)、投与後 6 時間に 44.0 U/dL (13 例)、投与後 12 時間に 67.0 U/dL (13 例)、投与後 24 時間に最高値である 86.0 U/dL (13 例)、投与後 72 時間に 37.0 U/dL (14 例)、投与後 96 時間に 18.0 U/dL (14 例) を示した。

■ rVWF 単独投与後の内因性 FVIII レベル

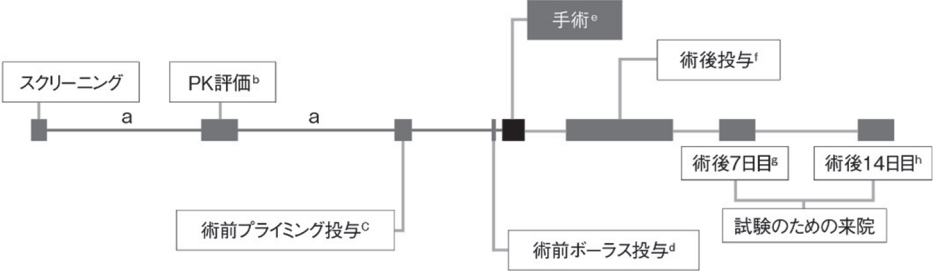


c) 安全性の結果※

- i) 安全性解析対象 37 例中 5 例 (副作用発現率は 13.5%) に 8 件の副作用が報告された。副作用は、胸部不快感、心拍数増加、頻脈、注入部位異常感覚、味覚異常、心電図 T 波逆転、全身性そう痒症、ほてりが各 1 例 (2.7%) みられた。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は、胸部不快感及び心拍数増加 (同一症例に発現) が 1 例にみられた。
- ii) VWF に対する全抗体及び中和抗体の出現は認められなかった。
- iii) FVIII に対する中和抗体の出現は認められなかった。
- iv) CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び遺伝子組換えフェーリンに対する抗体の出現は認められなかった。
- v) 血栓性事象の発現は認められなかった。

※ii) ~v) は副次評価項目

② 海外第Ⅲ相試験 (071101 試験) ³⁾⁴⁾ (外国人データ)

目的	大手術又は小手術を受ける18歳以上の遺伝性かつ重度のvon Willebrand病 (VWD) 患者に、rVWFをrFVIIIと併用投与したとき又はrVWFを単独投与したときの全般的止血効果及び安全性評価 等
評価例数	重度のVWD患者15例
試験デザイン	非盲検、非対照、非無作為化、国際多施設共同試験
主な選択基準	待期手術を実施予定で、過去に出血管理のためVWF濃縮製剤による補充療法を必要とした、以下のいずれかの重度VWD患者 1) 1型 (VWF:RCo < 20 IU/dL) 2) 2A型 (多量体のパターンによって確認)、2B型 (遺伝子型によって診断)、2N型 (FVIII:C < 10%かつ過去に遺伝学的に証明されている)、2M型 3) 3型 (VWF:Ag ≤ 3 IU/dL) 等
主な除外基準	・pseudo VWDと診断された又はVWD以外の遺伝性若しくは後天性凝固障害と診断された患者 ・VWF又はFVIIIに対するインヒビターが出現したことがある又は出現している患者 等
試験方法	<p>rVWFをrFVIIIと併用又は単独で静脈内にボラス投与した。rVWFをrFVIIIと併用投与する場合は連続投与を推奨したが、予め混合(プレミックス)して投与することも可とした。投与期間は同意説明文書への署名時点から術後14日目の追跡調査期間終了までの8~15週間とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・VWF:RCo値が、大手術では正常値の100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の50~60%まで上昇するように用量を調整した。 ・ボンベンディの用量及び投与頻度は、手術の種類、PKの結果、並びにVWF及びFVIIIの濃度に基づいて決定した^{※1}。  <p>a: 42日以内に実施 b: 大手術患者のみ実施 (VWF最終投与後5日以上経過) c: rVWF単独 (手術前12~24時間) d: 手術前1~2時間 e: 必要に応じて追加投与 (術中評価) f: 退院時まで評価 g: 術後7±1日目 h: 術後14±2日目</p> <p>※1: ボンベンディの用量及び投与頻度 術前PK評価時の投与: 大手術の実施が予定された被験者でのみ、術前のプライミング用量を決定するため、手術実施前42日以内にPK評価を実施し、50±5 IU/kg VWF:RCoのrVWFを投与した。 術前プライミング投与: 術前ボラス投与の開始時点での内因性FVIII活性を30 IU/dL以上 (小手術又は口腔外科手術) 又は60 IU/dL以上 (大手術) まで上昇させるため、被験者ごとにrVWF及びrFVIIIのIR及びt_{1/2}から算出したrVWFのプライミング用量を術前12~24時間に静脈内投与した。一般的なガイダンスに従い、プライミング用量として40~60 IU/kg VWF:RCoを投与した。</p>

注意: 本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40~80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

試験方法	<p>術前ボラス投与：術前1時間以内にrVWFをrFVIIIと併用又は単独でボラス投与した。術前ボラス投与の開始前に内因性FVIII活性が30 IU/dL未満（小手術又は口腔外科手術）又は60 IU/dL未満（大手術）であった場合、FVIII:C値を推奨レベルまで上昇させるため、rVWFに加えてrFVIIIを静脈内投与した。</p> <p>血漿中VWF:RCoの目標ピーク値とベースライン値との差をIRで除してrVWFのボラス投与量を算出した。</p> <p>小手術及び口腔外科手術を受ける被験者に対しては、術前のプライミング投与で得られたIRを用いて算出した（下表）。</p>																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>手術の種類</th> <th>血漿中VWF:RCo 目標ピーク値</th> <th>血漿中FVIII:C 目標ピーク値^a</th> <th colspan="2">rVWFボラス投与量の算出式 (術前1時間以内に投与) (IU VWF:RCo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小手術/ 口腔外科手術^a</td> <td>50~60 IU/dL</td> <td>40~50 IU/dL</td> <td colspan="2">$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{体重 (kg)} / \text{IR}^c$</td> </tr> <tr> <td>大手術</td> <td>100 IU/dL</td> <td>80~100 IU/dL</td> <td colspan="2">$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{体重 (kg)} / \text{IR}^c$</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：血漿中FVIII:Cを目標ピーク値まで上昇させるためにrFVIIIの追加投与が必要となる場合がある。</p> <p>b：Δ=血漿中VWF:RCo値の目標ピーク値 - ベースラインの血漿中VWF:RCo値</p> <p>c：被験者ごとに測定されるIR。測定値が得られない場合は、IRを1.7 (IU/dL) / (IU/kg) と仮定し、初回用量を以下の式を用いて算出した：</p> $(100 - \text{ベースラインの血漿中VWF:RCo値}) \times \text{体重 (kg)} / 1.7$ <p>術中及び術後の維持投与：術前ボラス投与後に、VWF:RCo及びFVIII:C値が目標値に達しなかった被験者には、VWF:RCo及びFVIII:C値に応じて、rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与を継続した。</p> <p>術中及び術後の維持投与のレジメンは、PKの結果、出血の程度と止血が困難であった期間、並びに施設の標準治療に基づき、被験者ごとに決定された。維持投与の頻度は、目標トラフ値を維持することを目的として、被験者ごとにPKデータに基づき決定された。投与頻度は8、12又は24時間を基準とした（下表）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">手術の種類</th> <th colspan="2">血漿中VWF:RCo 目標トラフ値</th> <th colspan="2">血漿中FVIII:C 目標トラフ値</th> <th rowspan="2">最短投与期間 /投与頻度</th> </tr> <tr> <th>術後72時間 まで</th> <th>術後72時間 以降</th> <th>術後72時間 まで</th> <th>術後72時間 以降</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>大手術</td> <td>> 50 IU/dL</td> <td>> 30 IU/dL</td> <td>> 50 IU/dL</td> <td>> 30 IU/dL</td> <td>72時間/12~ 24時間ごと 又は隔日</td> </tr> <tr> <td>小手術</td> <td>≥ 30 IU/dL</td> <td>—</td> <td>> 30 IU/dL</td> <td>—</td> <td>48時間/12~ 24時間ごと 又は隔日</td> </tr> <tr> <td>口腔外科手術</td> <td>≥ 30 IU/dL</td> <td>—</td> <td>> 30 IU/dL</td> <td>—</td> <td>8~12時間/12 ~24時間ごと 又は隔日</td> </tr> </tbody> </table>					手術の種類	血漿中VWF:RCo 目標ピーク値	血漿中FVIII:C 目標ピーク値 ^a	rVWFボラス投与量の算出式 (術前1時間以内に投与) (IU VWF:RCo)		小手術/ 口腔外科手術 ^a	50~60 IU/dL	40~50 IU/dL	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{体重 (kg)} / \text{IR}^c$		大手術	100 IU/dL	80~100 IU/dL	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{体重 (kg)} / \text{IR}^c$		手術の種類	血漿中VWF:RCo 目標トラフ値		血漿中FVIII:C 目標トラフ値		最短投与期間 /投与頻度	術後72時間 まで	術後72時間 以降	術後72時間 まで	術後72時間 以降	大手術	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	72時間/12~ 24時間ごと 又は隔日	小手術	≥ 30 IU/dL	—	> 30 IU/dL	—	48時間/12~ 24時間ごと 又は隔日	口腔外科手術	≥ 30 IU/dL	—	> 30 IU/dL	—
手術の種類	血漿中VWF:RCo 目標ピーク値	血漿中FVIII:C 目標ピーク値 ^a	rVWFボラス投与量の算出式 (術前1時間以内に投与) (IU VWF:RCo)																																												
小手術/ 口腔外科手術 ^a	50~60 IU/dL	40~50 IU/dL	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{体重 (kg)} / \text{IR}^c$																																												
大手術	100 IU/dL	80~100 IU/dL	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{体重 (kg)} / \text{IR}^c$																																												
手術の種類	血漿中VWF:RCo 目標トラフ値		血漿中FVIII:C 目標トラフ値		最短投与期間 /投与頻度																																										
	術後72時間 まで	術後72時間 以降	術後72時間 まで	術後72時間 以降																																											
大手術	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	72時間/12~ 24時間ごと 又は隔日																																										
小手術	≥ 30 IU/dL	—	> 30 IU/dL	—	48時間/12~ 24時間ごと 又は隔日																																										
口腔外科手術	≥ 30 IU/dL	—	> 30 IU/dL	—	8~12時間/12 ~24時間ごと 又は隔日																																										

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40~80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全般的止血効果※2 <p>周術期のボンベンディ最終投与の 24 時間後又は術後 14 日目の試験最終来院時のいずれか早い時点で、rVWF+rFVIII 投与又は rVWF 単独投与の全般的止血効果を、治験責任医師（血友病専門医）が評価した。</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 術中の推定失血量と実際の失血量との比較、術中の止血効果※2、体重調整した 1 日あたりの rVWF 投与量（術中及び術後の rVWF+rFVIII 投与又は rVWF 単独投与）、安全性（有害事象、血栓性事象の発現頻度、重度のアレルギー反応の発現頻度（アナフィラキシー等）、VWF に対するインヒビター及び全抗体、並びに FVIII に対するインヒビターが出現した被験者の割合、CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び遺伝子組換えフェューリンに対する抗体が出現した被験者の割合） <p>※2：主要評価項目及び副次評価項目の評価基準</p> <table border="1" data-bbox="454 638 1380 1489"> <thead> <tr> <th rowspan="2">判定</th> <th colspan="2">基準</th> </tr> <tr> <th>全般的止血効果 (主要評価項目)</th> <th>術中の止血効果 (副次評価項目)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>著効 (=1)</td> <td>rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果と同じかそれ以上であった。</td> <td>rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果と同じかそれ以上であった。</td> </tr> <tr> <td>有効 (=2)</td> <td>rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果とおおむね同じであった。</td> <td>rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果とおおむね同じであった。</td> </tr> <tr> <td>やや有効 (=3)</td> <td>rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、同じ種類の手術を実施した際に推定される最善の止血効果よりは明らかに劣るものの、止血の維持にrVWF投与の変更は不要であった。</td> <td>rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中の止血効果は、同じ種類の手術を実施した際に推定される最善の止血の程度よりは明らかに劣るものの、止血を維持するためのrVWF投与の変更は不要であった。</td> </tr> <tr> <td>無効 (=4)</td> <td>止血効果は適切な投与にもかかわらず不十分であった。そのため、出血は管理不能であり、rVWFの投与に変更が生じた。</td> <td>止血効果は適切な投与にもかかわらず不十分であった。そのため、出血は管理不能であり、rVWFの投与に変更が生じた。</td> </tr> </tbody> </table>	判定	基準		全般的止血効果 (主要評価項目)	術中の止血効果 (副次評価項目)	著効 (=1)	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果と同じかそれ以上であった。	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果と同じかそれ以上であった。	有効 (=2)	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果とおおむね同じであった。	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果とおおむね同じであった。	やや有効 (=3)	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、同じ種類の手術を実施した際に推定される最善の止血効果よりは明らかに劣るものの、止血の維持にrVWF投与の変更は不要であった。	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中の止血効果は、同じ種類の手術を実施した際に推定される最善の止血の程度よりは明らかに劣るものの、止血を維持するためのrVWF投与の変更は不要であった。	無効 (=4)	止血効果は適切な投与にもかかわらず不十分であった。そのため、出血は管理不能であり、rVWFの投与に変更が生じた。	止血効果は適切な投与にもかかわらず不十分であった。そのため、出血は管理不能であり、rVWFの投与に変更が生じた。
判定	基準																	
	全般的止血効果 (主要評価項目)	術中の止血効果 (副次評価項目)																
著効 (=1)	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果と同じかそれ以上であった。	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果と同じかそれ以上であった。																
有効 (=2)	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果とおおむね同じであった。	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果とおおむね同じであった。																
やや有効 (=3)	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、同じ種類の手術を実施した際に推定される最善の止血効果よりは明らかに劣るものの、止血の維持にrVWF投与の変更は不要であった。	rVWF+rFVIII投与又はrVWF単独投与によって得られた術中の止血効果は、同じ種類の手術を実施した際に推定される最善の止血の程度よりは明らかに劣るものの、止血を維持するためのrVWF投与の変更は不要であった。																
無効 (=4)	止血効果は適切な投与にもかかわらず不十分であった。そのため、出血は管理不能であり、rVWFの投与に変更が生じた。	止血効果は適切な投与にもかかわらず不十分であった。そのため、出血は管理不能であり、rVWFの投与に変更が生じた。																
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目：</p> <p>周術期のボンベンディ最終投与の 24 時間後又は術後 14 日目の試験最終来院時のいずれか早い時点で、全般的止血効果判定の結果が「著効」及び「有効」であった被験者の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90%CI を算出する。</p> <p>副次評価項目：</p> <p>手術完了時に止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90%CI を算出する。</p>																	

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。
通常、18 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

a) 患者背景（安全性解析対象集団）

背景因子		本剤投与症例 (N=15)
スクリーニング時の年齢（歳）	平均値±標準偏差	39.3±12.84
	中央値 [最小値, 最大値]	40.0 [20, 70]
体重（kg）	平均値±標準偏差	78.6±21.85
	中央値 [最小値, 最大値]	73.5 [52.0, 127.2]
身長（cm）	平均値±標準偏差	173.1±10.03
	中央値 [最小値, 最大値]	171.0 [157.0, 194.0]
性別	男性	7例（46.7%）
	女性	8例（53.3%）
	妊娠可能な女性	7例（87.5%）
人種	白人	12例（80.0%）
	アジア人	3例（20.0%）
民族	ヒスパニック系/ラテン系	1例（6.7%）
	非ヒスパニック系/ラテン系	14例（93.3%）
VWDの病型	1型	3例（20.0%）
	2A型	2例（13.3%）
	2B型	1例（6.7%）
	2M型	1例（6.7%）
	3型	8例（53.3%）

b) 有効性の結果

i) 全般的止血効果（主要評価項目）

周術期に本剤を投与された15例すべての患者の全般的止血効果は「著効」又は「有効」であり（Clopper-Pearsonの正確な90%CI: 81.9~100）、「著効」が11例（73.3%）、「有効」が4例（26.7%）であった。

■全般的止血効果

パラメータ		手術したすべての被験者（15例） n（%）		信頼区間
判定	著効	11（73.3）	15（100.0）	（81.9~100）
	有効	4（26.7）		
	やや有効	0（0.0）	0（0.0）	NA
	無効	0（0.0）		

[NA] 該当せず

注：％は解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

注：止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合の90%CIをClopper-Pearson正確検定に基づき算出し、パーセントで示した。

ii) 術中の止血効果（副次評価項目）

術中の止血効果は、15例中「著効」が13例（86.7%）、「有効」が2例（13.3%）であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液10mLで溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18歳以上の患者には、体重1kg当たり40~80国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

c) 安全性の結果（副次評価項目）

- i) 安全性解析対象 15 例中、副作用の報告はなかったが、試験依頼者により深部静脈血栓症（1 件）が重篤な副作用として再評価された。
- ii) 血栓性事象の発現頻度は 6.7%（1/15 例）であった。
- iii) 試験期間中に重度のアレルギー反応と判定された有害事象は報告されなかった。
- iv) 3 型 VWD 患者 1 例において抗 VWF 結合・非中和抗体の出現が認められた。VWF 又は FVIII に対する中和抗体が出現した被験者は報告されなかった。
- v) CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び遺伝子組換えフェーリンに対する抗体の出現は認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

③ 海外第Ⅲ相試験（071301 試験）⁵⁾（外国人データ）

目的	重度の von Willebrand 病（VWD）患者を対象に、rVWF を定期補充療法として投与したときの有効性、並びに免疫原性、血栓形成性及び過敏症反応などを含む安全性の評価 等
評価例数	重度の VWD 患者 23 例
試験デザイン	非盲検、国際多施設共同試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去に出血管理のため VWF 濃縮製剤による補充療法を必要とした病歴を有し、以下のいずれかに診断された重度 VWD 患者（ベースライン時の VWF:RC₀ が 20 IU/dL 未満）： <ul style="list-style-type: none"> a. 1 型 VWD（VWF:RC₀ が 20 IU/dL 未満） b. 2A 型（多量体のパターンによって確認）、2B 型（遺伝子型により診断）、2M 型 VWD c. 3 型 VWD（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下） ・前出血時補充療法群（前 OD 群）では、治験責任医師により定期補充療法が推奨され、出血事象の治療を受けている患者 ・血漿由来 von Willebrand 因子（pdVWF）製剤からの切替え群（切替え群）では、スクリーニング前の 12 ヶ月間に pdVWF 濃縮製剤による定期補充療法を受けた患者 ・前 OD 群では、登録前 12 ヶ月間に 3 回以上、VWF 補充療法を必要とする自然出血（ただし月経過多は除く）の記録がある患者 ・スクリーニング時に 18 歳以上であり、BMI は 15～40kg/m² 未満の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・2N 型 VWD、pseudo VWD、VWD 以外の遺伝性もしくは後天性の血液凝固障害と診断された患者 ・定期補充療法の回数が週に 5 回を超える、又は用量が 240 IU/kg/週を超える患者 ・VWF に対するインヒビターが出現したことがある、又はスクリーニング時に出現している患者 ・FVIII に対するインヒビター（Nijmegen 変法で 0.4BU 以上、Bethesda 法で 0.6BU 以上）が出現したことがある、又はスクリーニング時に出現している患者 ・インフォームドコンセントの提出前 30 日以内に免疫調節薬による治療（局所投与は除く）を受けた患者 ・手術の予定がある患者 等

試験方法

VWD に対する本試験登録前の前治療に基づき、対象を以下の 2 群のいずれかに組み入れた。

- ・前 OD 群：前治療として VWF 製剤による出血時補充療法を受けていた患者群
 - ・切替え群：前治療として pdVWF 製剤による定期補充療法を受けていた患者群
- 両群とも 12 ヶ月間 rVWF による定期補充療法を実施し、試験期間を通じて有効性及び安全性を評価した。

PK 及び PD は、前 OD 群で rVWF 投与開始前、切替え群で投与開始 5~6 回目（約 11 日後）と試験終了時に評価した。



・前 OD 群

rVWF:RCo として 50±10 IU/kg を週 2 回、医療機関又は自宅にて静脈内注射した。

・切替え群

rVWF の週あたりの用量 (IU/kg) は、pdVWF の定期補充療法で投与された週あたりの pdVWF と同量とした (±10%)。rVWF は週あたり 2 回投与し、1 回あたりの最大用量は 80 IU/kg とした。また、これまでに pdVWF の週 1 回投与レジメンを受けていた場合にのみ、rVWF の週 1 回投与レジメンを可とした。

・両群の用量及び投与頻度は、80 IU/kg、週 3 回までの範囲とし、以下に基づいて個別化できることとした。

- ・利用可能な過去の薬物動態データ
- ・被験者が試験前（過去）に経験した出血事象の種類及び重症度
- ・適切な臨床的及び臨床検査値のモニタリング
- ・以前の VWF 含有製剤の定期補充療法の用量及び頻度

・出血事象の治療

用量は、被験者の体重、出血事象の種類及び重症度、並びに適切な臨床測定値及び臨床検査値のモニタリングに基づいて個別に決定した。一般に、初回投与量として 40~60 IU/kg の VWF:RCo を単独投与するか、30~45 IU/kg の rFVIII 製剤 [アドベイト (ルリオクトコグ アルファ)] との併用投与が推奨された (rVWF : rFVIII=1.3 : 1±0.2)。大出血事象の場合、最高で 80 IU/kg の VWF:RCo を投与してもよいこととし、その後の投与では、VWF:RCo を単独投与するか、治験責任医師が必要と判断した場合は rFVIII 製剤との併用投与を行い、VWF:RCo 及び FVIII 濃度を維持した。

評価項目	主要評価項目： 年間自然出血率（sABR）（前 OD 群／切替え群別） 副次評価項目： 【有効性】 ・前 OD 群における sABR の減少達成割合 ・切替え群における sABR の維持達成割合 ・sABR の分類（前 OD 群／切替え群別） 等 【安全性】 ・有害事象 ・血栓塞栓症の発現 ・過敏症反応の発現 ・VWF 及び FVIII に対する中和抗体の発現 ・VWF 及び FVIII に対する総結合抗体の発現
解析計画	正式な統計学的検定は計画しなかった。すべての評価項目について記述統計を行った。すべての比率はパーセンテージ（%）で表し、信頼区間（CI）は Clopper-Pearson（正確な二項）の両側 95%CI とした。

a) 患者背景（安全性解析対象集団）

背景因子		本剤投与症例		
		前 OD 群 (N=13)	切り換え群 (N=10)	合計 (N=23)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	38.0±17.6	43.9±21.8	40.6±19.3
	中央値 [最小値, 最大値]	30.0 [20, 67]	34.0 [18, 77]	31.0 [18, 77]
性別	男性	5 例 (38.5%)	7 例 (70.0%)	12 例 (52.2%)
	女性	8 例 (61.5%)	3 例 (30.0%)	11 例 (47.8%)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	64.84±8.94	70.34±13.63	67.23±11.29
	中央値 [最小値, 最大値]	65.00 [53.5, 84.2]	73.75 [47.4, 89.9]	66.70 [47.4, 89.9]
身長 (cm)	平均値±標準偏差	167.0±7.63	173.3±9.46	169.7±8.86
	中央値 [最小値, 最大値]	166.0 [156, 185]	172.5 [158, 188]	170.0 [156, 188]
人種	白人	13 例 (100%)	9 例 (90.0%)	22 例 (95.7%)
	報告なし	0 例	1 例 (10.0%)	1 例 (4.3%)
民族	ヒスパニック系/ラテン系	0 例	2 例 (20.0%)	2 例 (8.7%)
	非ヒスパニック系/ラテン系	13 例 (100%)	7 例 (70.0%)	20 例 (87.0%)
	報告なし	0 例	1 例 (10.0%)	1 例 (4.3%)
VWD の病型	1 型	2 例 (15.4%)	1 例 (10.0%)	3 例 (13.0%)
	2A 型	0 例	1 例 (10.0%)	1 例 (4.3%)
	2B 型	1 例 (7.7%)	0 例	1 例 (4.3%)
	3 型	10 例 (76.9%)	8 例 (80.0%)	18 例 (78.3%)

b) 有効性の結果

i) 年間自然出血率 (sABR) (前 OD 群/切替え群別 (主要評価項目))

前 OD 群における sABR (平均値) は、試験前 15.462 回/年、試験期間中 0.663 回/年であった。また、切替え群における sABR (平均値) は、試験前 5.000 回/年、試験期間中 1.692 回/年であった。

	前 OD 群 (13 例)	切替え群 (10 例)
試験前の sABR		
平均値 (標準偏差)	15.462 (41.9536)	5.000 (14.4222)
中央値 (範囲)	3.000 (3.00, 155.00)	0.000 (0.00, 46.00)
試験期間中の sABR		
平均値 (標準偏差)	0.663 (1.7266)	1.692 (3.8467)
中央値 (範囲)	0.000 (0.00, 5.78)	0.000 (0.00, 12.08)

ii) 前 OD 群における sABR の減少達成割合 (副次評価項目)

前 OD 群における試験期間中に認められた sABR の減少達成割合は 92.3% (12/13 例) であった。

iii) 切替え群における sABR の維持達成割合 (副次評価項目)

切替え群における試験期間中に認められた sABR の維持達成割合は 90.0% (9/10 例) であった。

iv) sABR の分類 (前 OD 群/切替え群別) (副次評価項目)

試験前に自然出血が発生した患者数は、前 OD 群で 13 例全例、切替え群で 4/10 例 (40.0%) であった。また、試験開始 12 ヶ月時点までに自然出血が発生した患者数は、それぞれ 2/13 例 (15.4%) 及び 3/10 例 (30.0%) であった。

c) 安全性の結果 (副次評価項目)

i) 安全性解析対象集団 23 例中、副作用は頭痛が 1 例 (4.3%) にみられた。重篤な副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は頭痛が 1 例にみられた。

ii) 血栓塞栓症の発現

本試験では、1 例に紫斑 (外傷による) の血栓塞栓症が発現したが、軽度かつ非重篤であり、rVWF 定期補充療法との因果関係はないと判断された。

iii) 過敏症反応の発現

本試験では、1 例がそう痒性皮疹の過敏症反応を発現したが、軽度かつ非重篤であり、rVWF 定期補充療法との因果関係はないと判断された。

iv) 抗原性

- ・ VWF や FVIII に対する総結合抗体は認められなかった。
- ・ VWF や FVIII に対する中和抗体は認められなかった。
- ・ CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び遺伝子組換えフェーリンに対する抗体の出現は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「V.5. (6)2 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：日本人での投与経験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、本剤の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。

実施予定の調査：一般使用成績調査（実施中）

本剤投与患者を対象に、全例調査方式にて、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子

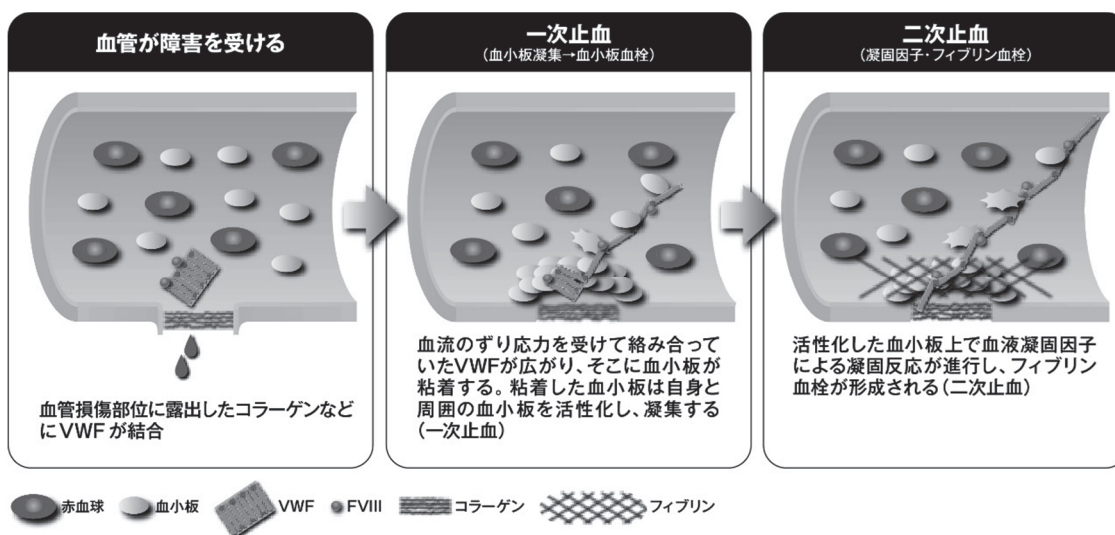
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の有効成分である rVWF は損傷を受けた血管内皮下基質（コラーゲンなど）への血小板粘着及び血小板凝集を介して止血を促進し、更に、止血の重要な補因子でありフィブリン塊の形成をもたらす FVIII のキャリアタンパク質として、FVIII を急速なタンパク質分解から保護する⁶⁾。

■作用機序概念図



監修：名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授 松下 正 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 薬理試験

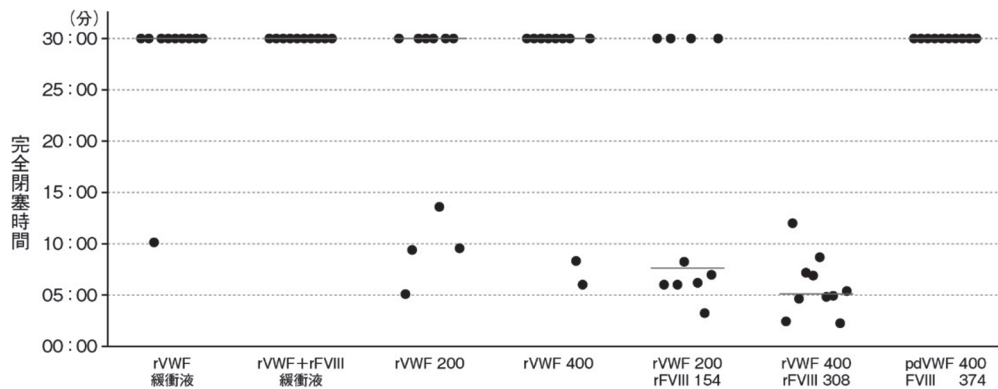
血小板のローリング凝集塊形成は、超巨大多量体含有 rVWF の存在下で促進され、本剤の止血作用は ADAMTS13（トロンボスポンジン 1 型モチーフ第 13 番を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ）による多量体の切断によって制御されることが示された⁷⁾。（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項参照）

2) *In vivo* 薬理試験

① 動脈血栓モデル (マウス)⁸⁾

VWF 欠損マウス (1 群当たり雌雄各 5 匹) の FeCl₃ 誘発性頸動脈閉塞モデルを用いて、rVWF を単独で (低用量 : 200 IU VWF:RCo/kg、高用量 : 400 IU VWF:RCo/kg) 及びルリオクトコグ アルファ (アドベイト) との併用 (低用量 : 200 IU VWF:RCo/kg+154 IU FVIII/kg、高用量 : 400 IU VWF:RCo/kg+308 IU FVIII/kg) により静脈内投与した結果、rVWF とルリオクトコグ アルファ との併用群で閉塞時間の有意な短縮が認められた (P<0.0001、高用量 rVWF+ルリオクトコグ アルファ群と製剤処方緩衝液群との比較)。これに対して、対照物質の Haemate® P^{*}(pdVWF/pdFVIII) 投与動物では、観察期間中に安定した血栓は形成されなかった。rVWF 単独投与動物の一部では安定した血栓の形成が認められたが、閉塞時間の中央値は製剤処方緩衝液投与群と差がなかった。

■ 完全閉塞時間



②rVWFの有効性に及ぼすヒト rADAMTS13の影響 (マウス)⁸⁾

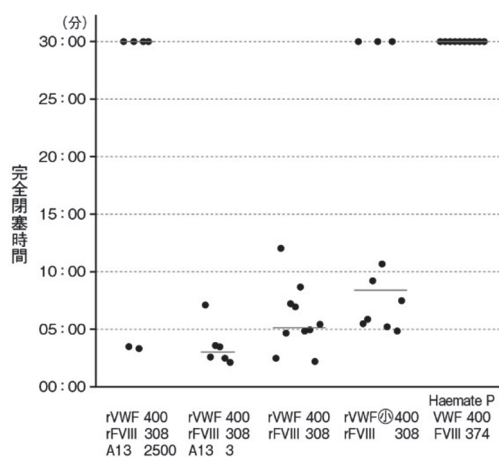
VWF欠損マウス (1群当たり6~10匹:雄3~5匹、雌3~5匹)のFeCl₃誘発性頸動脈閉塞モデルに対する異なる多量体構造を有する2種類のrVWF及びHaemate® P*の体循環 (頸動脈) 及び微小循環 (腸間膜細動脈) への投与における止血効力を検討した。

体循環へのrVWFとルリオクトコグ アルファとの併用投与 (400 IU VWF:RCo/kg+308 IU FVIII/kg)により、安定した閉塞性血栓が形成され (10匹中10匹)、rVWF II (多量体の少ないrVWF) では10匹中7匹に閉塞性血栓が形成された。Haemate® P* (400 IU VWF:RCo/kg+374 IU FVIII/kg) 投与動物に閉塞性血栓は認められなかった。また、rADAMTS13 2500 U/kgをrVWF+ルリオクトコグ アルファ (400 IU VWF:RCo/kg+308 IU FVIII/kg) と併用投与した結果、閉塞性血栓が形成された動物数が減少した (6匹中2匹)。

微小循環へのrVWFとルリオクトコグ アルファとの併用投与では6匹中6匹に、rVWF IIでは6匹中4匹に血管閉塞が認められた。rADAMTS13をrVWFとルリオクトコグ アルファと併用した場合、又はHaemate® P*では安定した閉塞性血栓は形成されなかった。

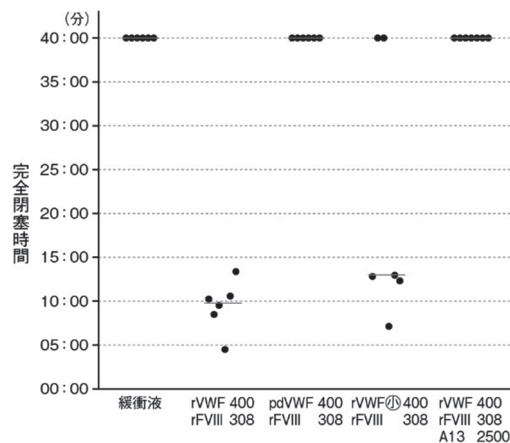
以上の結果から、rVWFの*in vivo*での有効性はVWFの多量体化の程度による影響を受けることが示唆された。更に、ヒト rADAMTS13は生体内でrVWFを切断することが確認された。

■体循環における作用



[rVWFⓂ] 多量体の少ないrVWF

■微小循環における作用

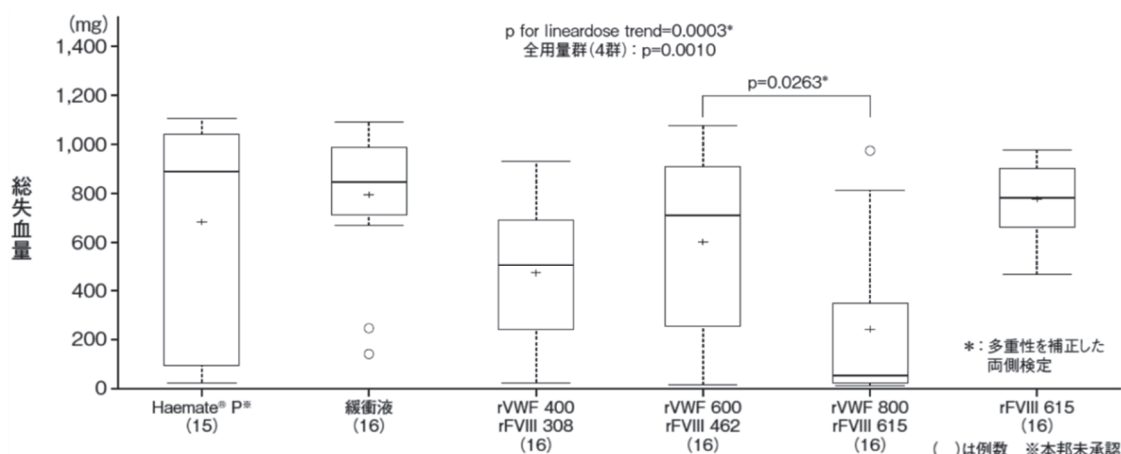


[rVWFⓂ] 多量体の少ないrVWF

③尾端出血モデルにおける rVWF の有効性 (マウス)⁸⁾

尾端出血モデルにおいて、rVWF (400、600 及び 800 IU VWF:RCo/kg) +ルリオクトコグ アルファ (308、462 及び 615 IU FVIII/kg) を併用により静脈内投与した VWF 欠損マウス (1 群当たり雌雄各 8 匹) では、線形性かつ用量依存性の失血量の減少が認められた (多重性を補正した両側検定による P 値は、用量依存性の線形傾向に関して P=0.0003、高用量群と中用量群の結果に関して P=0.0263、全用量群の結果に関して P=0.0010 であった)。高用量 rVWF+ルリオクトコグ アルファ投与動物の平均失血量 (239mg) は rVWF+ルリオクトコグ アルファ製剤処方緩衝液 (溶媒対照) 投与動物 (792mg) と比較して明らかに低かった。Haemate® P[※] (pdVWF/pdFVIII) 投与動物の平均失血量は 682mg であり、高用量 rVWF+ルリオクトコグ アルファ投与群 (239mg) と比較して有意に高かった (差の 95%信頼区間: 101~705)。高用量 rVWF を単独投与したマウスとその製剤処方緩衝液を投与したマウスとの間では失血量に差は認められなかった。

■rVWF+rFVIII 併用投与と対照群 (Haemate® P[※]) における総失血量の比較

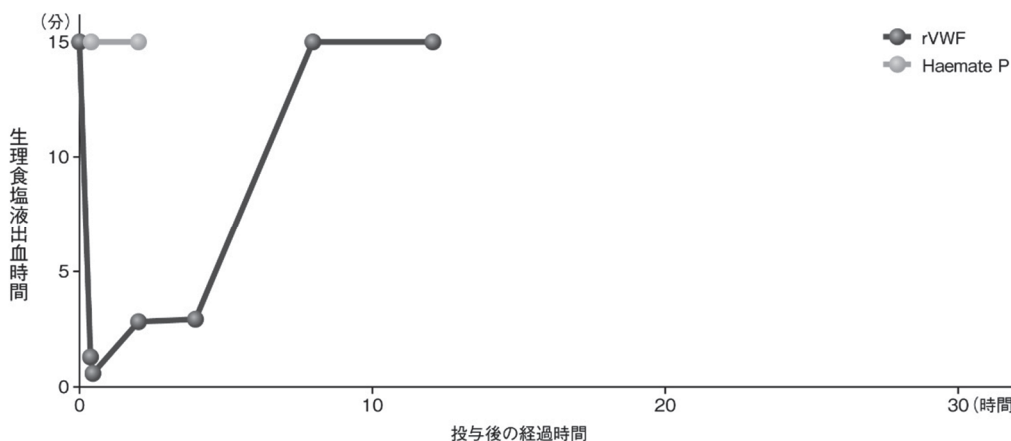


[箱ひげ図の縦棒の上端]最大値、[縦棒の下端]最小値、[+]平均値、[箱内の横棒]中央値、[箱の長さ]四分位範囲、[箱の上端]第3四分位数、[箱の下端]第1四分位数、[○]外れ値

④VWF 欠損イヌにおけるヒト rVWF と pdVWF との比較試験

VWF 欠損イヌ (2 匹) に、rVWF 単独又は Haemate® P[※] (pdVWF/pdFVIII) をそれぞれ 100 IU VWF:RCo/kg の用量で持続注入した結果、rVWF の持続注入後 4 時間で、VWF 欠損イヌの生理食塩液出血時間 (耳を切傷し生理食塩液槽に浸してから止血までの時間) の異常な延長が正常化した。Haemate® P[※]投与では出血時間は改善されなかった。

■rVWF 又は Haemate® P[※]投与後の VWF 欠損イヌにおける出血時間



(承認時資料: 2020 年 3 月)

※: 本邦未承認

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

■単回投与

von Willebrand 病を有する成人患者（日本人を含む）を対象に、本剤 50 又は 80 IU/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

■VWF:RCo の PK 評価

	50 IU/kg (14 例)	80 IU/kg (15 例)
t _{1/2} (h)	22.6±5.34	19.1±4.32
Cl ([dL/kg]/h)	0.025±0.005	0.029±0.009
C _{max} 時点の IR ([IU/dL]/[IU/kg])	1.9±0.41	2.0±0.39
AUC _{0-inf} (IU·h/dL)	2105.4±427.51	2939.0±732.72

平均値±標準偏差

■定期的な投与（定期補充療法）

071301 試験の最終投与後の VWF の薬物動態を検討した。VWF 製剤による出血時補充療法歴のある患者（前 OD 群）又は VWF 製剤による定期補充療法歴のある患者（切替え群）について、試験終了時の VWF:RCo の定常状態における薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁵⁾。

■定常状態の VWF:RCo の PK 評価

	前 OD 群 (9 例)	切替え群 (7 例)
投与量 (IU/kg)	41.2~55.5	24.4~77.3
C _{max} (IU/dL)	92.6±37.1	102.9±44.7
C _{max} /Dose ([IU/dL]/[IU/kg])	1.9±0.6	1.9±0.3
AUC _{0-96 hours} (IU·h/dL)	1561±1298	1662±675.0
AUC _{0-96 hours} /Dose ([IU·h/dL]/[IU/kg])	30.9±23.4	27.5±9.7
C _{max} 時点の IR ([IU/dL]/[IU/kg])	1.8±0.5	1.9±0.3

平均値±標準偏差

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40~80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

出血傾向の抑制のための定期的な投与の用法及び用量は、「通常、1 回あたり本剤 40~60 IU/kg を週 1~3 回投与する。患者の状態に応じて、1 回あたり 80 IU/kg を超えない範囲で適宜増減できる。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

von Willebrand 病を有する成人患者（日本人を含む）14 例を対象に、本剤 50 IU/kg を静脈内単回投与した際のクリアランス（平均値±標準偏差）は $0.025 \pm 0.005 \text{dL/kg/h}$ であった¹⁾。

(5) 分布容積

von Willebrand 病を有する成人患者（日本人を含む）14 例を対象に、本剤 50 IU/kg を静脈内単回投与した際の定常状態における分布容積（平均値±標準偏差）は $0.79 \pm 0.27 \text{dL/kg}$ であった¹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> *Ex vivo* ヒト胎盤通過試験

母体側及び胎児側の両回路に対してひとつの胎盤から分離したひとつの胎盤葉をもつ閉鎖系灌流システムを用いて、未希釈の rVWF を 0.9、4.5 又は 9.0mL の容量で灌流液（母体回路）に添加し、2 時間灌流した結果、母体回路の 3 群で全試料に VWF:Ag が検出された。これに対して、胎児回路の全試料には、母体回路の灌流液中 rVWF 濃度及び測定時点にかかわらず、VWF:Ag は検出されなかった。これらの結果から、rVWF はヒト胎盤を通過しないことが示された。

（承認時資料：2020 年 3 月）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> *In vivo* マウス ¹²⁴I-rVWF-microPET 試験

VWF 欠損マウス (1 群当たり雄 1~3 匹、雌 2 匹) に ¹²⁴I-rVWF (1.6mg/kg) を静脈内投与し、組織内分布を検討した。血液からの放射能の消失半減期は 3.05~5.19 時間と推定された。投与 1.5 時間後に、心臓及び脾臓に明らかな放射能の取り込みがみられた。心臓の時間-放射能曲線 (TAC) は投与後常に減少し、心筋自体への集積は生じていないことが示された。心臓の TAC は明らかに血液コンパートメントからの放射能の消失を反映していた。脾臓では、一定の放射能増加がみられ、投与 75 分後に最大値に達した。投与 5~6 時間後に心臓、脾臓、甲状腺及び胃に放射能が認められたが、甲状腺、唾液腺及び胃における放射能は遊離したヨウ素に関連している可能性が考えられた。

脾臓での放射能の増加は、ヒト rVWF に対する免疫反応 (例えば貪食反応) に関連する可能性が考えられる。他組織において rVWF の明らかな取り込みはみられなかった。

(承認時資料 : 2020 年 3 月)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

■海外第Ⅲ相試験

大手術又は小手術を受ける重度の von Willebrand 病患者に、手術前に本剤 50 IU/kg を単回静脈内投与した際の内因性 FVIII:C は、24 時間後まで経時的に安定して上昇することが認められた⁹⁾。
(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.3.5」の項参照)

■内因性 FVIII:C

測定時点	例数	FVIII:C (%)
本剤投与前	11 例	20.6±23.65
投与 6 時間後	11 例	67.5±18.35
投与 12 時間後	11 例	86.9±16.15
投与 24 時間後	11 例	90.6±20.17
投与 48 時間後	11 例	79.5±21.90
投与 72 時間後	10 例	56.5±25.36

平均値±標準偏差

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、止血障害の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

8.2 患者の血中に VWF 又は FVIII に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、上昇回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

8.3 インヒビターはアナフィラキシー反応に伴って発生することがある。アナフィラキシー反応の既往歴を有する患者においては、可能な限りインヒビターの有無を評価すること。

[11.1.1 参照]

8.4 血栓塞栓症が疑われる場合などには必要に応じ血液凝固系検査 (D-ダイマー等) のモニタリングを行うこと。[11.1.2 参照]

8.5 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分に説明し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

<解説>

8.1 本剤による VWF 補充療法は以下を考慮し、「止血障害の治療経験をもつ医師」によって開始すること。

- ・長期間の治療が想定される患者の必要な投与法を決定する。
- ・遺伝子組換えタンパク製剤を患者に初めて静脈内投与するに際し、潜在的な過敏症反応に対して適切なケアや予防対策のもとに投与を開始する。
- ・在宅自己注射が適応される場合、患者又は介護者に対してトレーニングを実施する。

なお、本剤の投与量及び投与頻度は、患者の体重、出血事象／外科的介入の病型と重症度、並びに適切な臨床的及び臨床検査値の観察に基づく臨床的判断に従い、個別に判断する必要がある。

また、出血事象の長期間にわたる治療又は管理をかかりつけ医等が引き継ぐ場合、必要に応じて止血障害の治療経験をもつ医師に相談することが推奨される。

- 8.2 VWF 及び FVIII に対するインヒビターに関する知見に基づき、注意喚起を目的に設定した。
VWF 含有 pdFVIII 製剤の投与を受ける患者の VWF に対する中和抗体（インヒビター）の発現は稀だが、重篤な合併症であり、主に 3 型 VWD 患者の 5～10% に出現すると報告されている。
- 8.3 インヒビターを発生した患者では、pdVWF の効果が減弱あるいは消失することがあり、ときにアナフィラキシー反応を伴う場合もある。
本剤は rVWF 製剤であり、内因性 VWF と同様に作用するが、外来性抗原として免疫反応のトリガーとなり、インヒビターが産生されて、本剤の臨床上的有効性欠如につながる可能性は否定できない。
本剤を重度の VWD 患者（80 例）に投与した 3 つの臨床試験のいずれにおいても rVWF に対するインヒビターの発生は認められていない。しかし、インヒビターの発生は重要な潜在的风险と考えられることから設定した。
- 8.4 ADAMTS13 低値の患者、手術予定患者等のリスク因子を有する患者への投与、及び FVIII 製剤との併用下における過剰な FVIII 及び／又は VWF レベルが持続した場合に、血栓塞栓症のリスクが上昇する可能性がある。本剤の血栓塞栓症リスクについては、血液凝固系検査によるモニタリングが重要である。血栓塞栓症が疑われる場合などには必要に応じ血液凝固系検査（D-ダイマー等）のモニタリングを行うこと。
- 8.5 本剤は在宅自己投与により使用される可能性がある。VWD の一部の中でも、大量の鼻出血・関節内出血など、自発的又は予期しない重度の出血が発生する可能性の高い患者に対して、処方する専門医のトレーニングを受けた後に、本剤を在宅で自己投与を行うことは有益と考えられることから、患者や介護者に対する在宅自己投与時の注意喚起として設定した。

VWD 患者では、個々の症例により、VWF だけでなく FVIII:C が様々なレベルに低下している。止血機序には FVIII:C も重要な役割を果たすため、FVIII:C の基礎値を測定しておくことは今後の止血治療の上で重要な情報になる。

FVIII:C が 40%未満の場合には、本剤を注射して VWF だけを補充しても十分な止血が得られない可能性がある。そのため、本剤の注射に引き続いて、（10 分以内に）FVIII 製剤を注射し、血液中の FVIII:C レベルも上げる必要がある。この際、本剤と他の FVIII 製剤を併用投与することになる。種々の FVIII 製剤が利用できるため、今後使用する予定の FVIII 製剤も含め、患者に十分な説明を行うこと。

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 及び 11.1.2」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者
[11.1.1 参照]

9.1.2 血栓塞栓性事象のリスクのある患者

ADAMTS13^{注)} 低値の患者、手術予定患者等では、本剤投与により、血栓塞栓症が起こる可能性がある。[11.1.2、18.2 参照]

注) ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13) : トロンボスポンジン1型モチーフ第13番を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ

<解説>

9.1.1 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣（以下 CHO）細胞株を用いて製造している。また、マウスモノクローナル抗体及び遺伝子組換えフェューリン（以下 rFurin）を使用していることから、注意喚起を目的として設定した。

von Willebrand 病患者を対象とした3つの臨床試験における免疫原性の評価として VWF 及び FVIII に対する中和抗体発現、並びに VWF、rFurin、CHO タンパク質及びマウス免疫グロブリン G（以下 IgG）に対する結合抗体について検討した。VWF 又は FVIII に対する中和抗体は認められなかったが、80 例中 1 例において濃厚赤血球の輸血後に VWF に対する結合・非中和抗体（1：80）が発現した（3 型 von Willebrand 病患者で、人工膝関節全置換術後 7 日目から試験終了まで陽性）。なお、本例で有害事象の報告はなかった。その他、本剤投与による rFurin、CHO タンパク質、マウス IgG などの混入する可能性がある不純物に対する結合抗体は認められなかった。

9.1.2 血栓塞栓性事象のリスクのある患者

本剤は、超巨大多量体（以下 ULM）を含有している。理論上、VWF に含有される ULM はコラーゲンと血小板の結合性を高めることによって、血管内の血栓を生じるリスクがあると考えられる。ULM は通常、患者の血漿中のメタロプロテアーゼである ADAMTS13 により速やかに切断される。ADAMTS13 の健康成人の基準範囲は 50～160% である。これを下回る症例や手術予定患者などの血栓塞栓症のリスクのある患者には、VWF:RCo や D-ダイマー等のモニタリングを行い、血栓症の初期兆候及び症状の有無を観察すること。なお、海外第Ⅲ相試験において、深部静脈血栓症が 1 例に報告されている。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 及び 11.1.2」及び「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 1)」の項参照

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

<解説>

本剤を妊婦に投与した場合の生殖能に対する影響又は胎児に対する影響は不明である。本剤の非臨床生殖毒性試験及び発生毒性試験は実施されていない。

本剤の臨床試験において、投与開始後に妊娠が判明した症例が1例報告されている。本例は40代のペルシャ人女性で、本剤及び rFVIII（ルリオクトコグ アルファ）が投与されたのちに妊娠が判明した。本例は経口避妊薬を複数併用していたが、妊娠反応が陽性となった。受胎の種類は正常と報告された。その後、本例に自然流産が認められたが、本事象は本剤との関連なしと判定された。

VWF が欠損している女性が妊娠している場合には、必要な場合に限り本剤を投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

授乳に対する本剤の影響に関する試験は実施されていない。また、授乳中の婦人への投与に関するデータはなく、本剤が乳汁中に移行するかどうかは不明である。

VWF が欠損している女性が授乳中である場合には、必要な場合に限り本剤を投与すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

<解説>

18歳未満の小児等を対象とした本剤による臨床試験成績は得られていない。

(8) 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

<解説>

本剤の臨床試験に参加した65歳以上の被験者の数は少なかったため（1例のみ）、高齢被験者の薬剤反応性について、若年被験者との比較は実施されていない。

高齢患者は、一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、胸部不快感、呼吸困難、悪心等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3、9.1.1 参照]

11.1.2 血栓塞栓症（1.4%）

[8.4、9.1.2 参照]

<解説>

11.1.1 これまで実施された本剤による4つの臨床試験（070701、071001、071101及び071104試験の計92例）において、重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の発現はみられなかったが、過敏症の可能性のある症状（例：全身性そう痒症、悪心、胸部不快感）が報告されている。また、海外の副作用自発報告等にてアナフィラキシー発現例が報告されている。

11.1.2 海外第Ⅲ相試験（071101試験）³⁾において、深部静脈血栓症（1例）が報告されていることから設定した。本試験（対象：15例）において、人工股関節全置換術を受けた1例に2件の血栓性有害事象（術後4日目に非重篤な非閉塞性血栓症として1件、術後8日目に重篤な深部静脈血栓症として1件、6.7%）が報告された。

また、ADAMTS13低値やその他のリスク因子を有する患者への投与、及びFVIII製剤との併用下における過剰なFVIII及び／又はVWFレベルが持続した場合に、血栓塞栓症のリスクが上昇する可能性がある。

「血栓塞栓症（1.4%）」は1/71例より算出した。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3 及び 8.4」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 及び 9.1.2」及び「■承認時までの副作用プロファイル」の項参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類 \ 頻度	2%以上	2%未満	頻度不明
神経系障害	浮動性めまい、回転性めまい	味覚異常、頭痛	
心臓障害		頻脈	
血管障害		深部静脈血栓症、高血圧、ほてり	
胃腸障害	嘔吐、悪心		
皮膚および皮下組織障害		そう痒症	
一般・全身障害および投与部位の状態		胸部不快感、注入部位異常感覚	注入に伴う反応
臨床検査		心電図 T 波逆転、心拍数増加	

<解説>

臨床試験／製造販売後調査成績等に基づき設定した。

発現頻度は VWD 患者を対象とした、1 つの海外第 I 相試験 (070701 試験) 及び 2 つの第 III 相試験 [071001 試験¹⁾ (日本人を含む)、071101 試験³⁾] で用いられた推奨用量の範囲内*で発現した副作用発現頻度に基づいて記載した。また、定期補充療法に係る海外第 III 相試験 (071301 試験)⁵⁾ の追加に伴い、副作用発現状況を反映した。海外製造販売後に報告された副作用は、頻度不明として記載した。

※：推奨用量 40～80 IU/kg の本剤が 1 回以上投与された被験者を対象とした。また、周術期を対象とした 071101 試験³⁾ では血漿中目標トラフ値に基づき用量を決定したため、治験薬が投与された全被験者を対象とした。

推奨用量の範囲外で治療を受けた被験者 (1 例) で認められた「全身性そう痒症」及び「振戦」については、上記の副作用一覧表には掲載していない。

なお、071301 試験の追加集計時に使用した MedDRA バージョンの変更による基本語の読み替えのため、電子添文では「全身性そう痒症」が「そう痒症」に記載変更された。本 IF 内の各臨床試験の安全性結果及び副作用プロファイルにおける「全身性そう痒症」の記載は、集計時の記載のままとしている。

「■承認時までの副作用プロファイル」の項参照

■承認時までの副作用プロファイル

承認時までに von Willebrand 病患者を対象として実施した 3 つの臨床試験で認められた副作用は、71 例中 16 例 (22.54%) 23 件に発現した。

ボンベンディの初回投与中又は投与後に発現した副作用^a (070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性解析対象集団*)

器官別大分類	基本語	発現例数 (%) ^b (N ^c =71 例)	発現件数
副作用発現例		16 (22.54)	23
神経系障害	浮動性めまい	2 (2.82)	2
	回転性めまい ^d	2 (2.82)	3
	味覚異常	1 (1.41)	1
心臓障害	頻脈	1 (1.41)	1
血管障害	深部静脈血栓症	1 (1.41)	2
	ほてり	1 (1.41)	1
	高血圧	1 (1.41)	1
胃腸障害	悪心	3 (4.23)	3
	嘔吐	3 (4.23)	4
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	1 (1.41)	1
一般・全身障害および 投与部位の状態	胸部不快感	1 (1.41)	1
	注入部位異常感覚	1 (1.41)	1
臨床検査	心電図 T 波逆転	1 (1.41)	1
	心拍数増加	1 (1.41)	1

a：治験依頼者が治験薬との因果関係が否定できないと評価した事象を副作用として集計した。

b：発現割合は、副作用を発現した被験者数を総被験者数 (N) で除し 100 を乗じて算出した。

c：推奨用量 40～80 IU/kg の本剤が 1 回以上投与された被験者を対象とした。ただし、周術期を対象とした 071101 試験では血漿中目標トラフ値に基づき用量を決定したため、治験薬が投与された全被験者を対象とした。

d：当初、「回転性めまい」は「耳および迷路障害」(SOC) に分類された。しかし、Safety Review Team による評価結果に基づき、本表では「神経系障害」(SOC) として分類した。

注：同じデータが Integrated Summary of Safety (2nd version: 2017 APR 28) で使用されている。臨床試験はすべて完了している。

* 解析対象被験者は、070701 試験 (第 I 相) 及び 071001 試験 (第 III 相) で推奨用量 (40～80 IU/kg) の本剤が投与された被験者と 071101 試験 (第 III 相) で本剤が投与された全被験者。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の溶解液以外は使用しないこと。

14.1.2 他の製剤と混合しないこと。

14.1.3 冷蔵庫で保管した場合は、溶解前に本剤及び注射用水（溶解液）を室温に戻しておくこと。

14.1.4 溶解した液を注射器に吸引する際は、必ず付属の溶解器（ボンベンディ溶解器）を用いること。

14.1.5 溶解後及びボンベンディ溶解器によるろ過前に粒子が認められることがある。それらの粒子はボンベンディ溶解器に装着されたフィルターにより除去される。

14.1.6 本剤の1回の投与で複数バイアルを要する場合は、各バイアルを個別に新たなボンベンディ溶解器を使用して溶解すること。前回使用したボンベンディ溶解器は再使用せずに廃棄すること。

14.1.7 溶解後は3時間以内に使用すること。また、溶解後3時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時のシリンジ内に沈殿や粒子が認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 光の影響を避けるため、個装箱のまま室温（30℃以下）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用すること。冷蔵保管する場合、凍結させないこと。

<解説>

14.1.1 本剤には専用の溶解液が添付されており、添付の溶解液全量で溶解して使用すること。

14.1.2 本剤と他剤との配合に関するデータはない。本剤を調製する際、他剤との混合は避けること。本剤の投与に引き続き FVIII 製剤を投与することがある。その際には、本剤を投与後、翼状針のコネクタを FVIII 製剤が充填されたシリンジにつなぎ変えて投与する。

14.1.3 本剤を冷蔵庫から取り出してすぐに溶解した際に、薬剤がすべて溶け切らなかった事例が報告されている。本剤を冷所で保存していた場合には、調製前に本剤及び添付溶解液を室温に戻して使用すること。

14.1.4 薬剤と溶解液を混合した段階では粒子（ゼリー状物質等）が認められる場合や溶解後に無色澄明にならない場合がある。そのため溶解時には必ず 20 μ m のろ過フィルターを有するボンベンディ溶解器でろ過すること。もし、ボンベンディ溶解器でろ過後も粒子が認められる場合には使用しないこと。

ボンベンディ溶解器は「ボンベンディ静注用 1300 の使用方法」のリーフレットを参照して正しく使用すること。（「XIII.2. その他の関連資料」の項参照）

14.1.5 薬剤と溶解液を混合した段階で粒子（ゼリー状物質等）が認められた場合でも、ボンベンディ溶解器によるろ過後の力価に変化がないことが確認されている。したがって、ボンベンディ溶解器でろ過することによる投与量の調整は必要はない。

- 14.1.6 ボンベンディ溶解器は、単回使用の医療機器に該当する。そのため、本剤を2本以上使用する場合には、それぞれ別の溶解器を使用すること。なお、1本のシリンジには最大2バイアルまで吸引することができる。3バイアル以上を1つのシリンジに充填すると、粒子が形成されることがある。
- 14.1.7 本剤は、溶解後は速やか（3時間以内）に使用すること。なお、添付溶解液で溶解後室温にて24時間までの本剤の安定性が確認されているが、溶解後3時間以内の使用を推奨する。
- 14.2.1 本剤は溶解液を加えて溶かし、ろ過すると無色澄明の液となる。ボンベンディ溶解器を用いて薬剤を溶解・ろ過した後に、投与時のシリンジ内で沈殿や粒子が認められる場合や、無色澄明にならず混濁が認められる場合には使用しないこと。
- 14.3.1 本剤は室温（30℃以下）で36ヵ月の安定性が確認されている。本剤は室温（30℃以下）で保存すること。
なお、光の影響を避けるため、使用するまで個装箱のまま保管すること。
使用期限はバイアル（薬剤、添付溶解液）及びボンベンディ溶解器のそれぞれのラベルに印字している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系及び呼吸器系

① 単回投与（イヌ）

麻酔下のイヌ（1群当たり雌雄各2匹）に、rVWFを単独（240 IU VWF:RCo/kg）又はルリオクトコグ アルファとの併用（240 IU VWF:RCo/kg+185 IU FVIII/kg）により単回静脈内投与したときの心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に対する影響を評価した。rVWFの単独及びルリオクトコグ アルファとの併用投与の心血管系及び呼吸器系への作用は一過性で、rVWF+ルリオクトコグ アルファ製剤処方緩衝液と同様であった。rVWF投与動物の3匹、rVWF+ルリオクトコグ アルファ投与動物の4匹及びrVWF+ルリオクトコグ アルファ製剤処方緩衝液投与動物の1匹に過敏症様皮膚反応（腫脹及び膨疹）が認められた。この過敏症様反応は、イヌで誘発されることが知られており、両剤で共通に使用されている添加物のポリソルベート80に起因すると考えられた。rVWFの単独投与又はルリオクトコグ アルファとの併用投与後の血小板減少及びこれに合併するボトロセチンアゴニストに反応した血小板凝集低下は一過性であり、関連した有害作用は認められなかった。

（承認時資料：2020年3月）

② 4週間静脈内投与毒性試験及び2週間回復性試験（カニクイザル）

カニクイザル（1群当たり雌雄各3匹）にrVWFを100、300及び800 IU VWF:RCo/kgの用量で1日1回4週間反復静脈内投与し、投与23日目に心電図、血圧及び呼吸数に対する影響を評価した。800 IU VWF:RCo/kg群の動物は13日目に降投与されなかったため、本群の結果は得られていない。評価した投与群（最大300 IU VWF:RCo/kg）では、血圧、呼吸数及び心電図に被験物質に関連した影響は認められなかった。

（承認時資料：2020年3月）

2) 中枢神経系（カニクイザル）

カニクイザル（1群当たり雌雄各3匹）を用いた4週間静脈内投与毒性試験及び2週間回復性試験では、試験のいずれの時点でも、中枢神経系への影響を示唆する肉眼的又は顕微鏡的所見、若しくは一般状態変化は認められなかった。症状観察又は行動変化に関して、被験物質に関連した有害な影響は認められなかった。

（承認時資料：2020年3月）

3) 血栓形成性（ウサギ）

ウサギ（1群当たり雌雄各3匹）に、rVWFの単独（1262 IU VWF:RCo/kg）又はルリオクトコグ アルファとの併用〔812.5 IU VWF:RCo/kg+623.7 IU FVIII/kg（活性比=1.3：1）〕により、単回静脈内（結紮した頸静脈と反対側の耳静脈）投与した。また、活性対照物質として Haemate® P*（pdVWF/pdFVIII）を投与した。rVWF単独、rVWF+ルリオクトコグ アルファ又は対照物質〔溶媒対照又は活性対照物質（Haemate® P*）〕に、血栓形成性の徴候は認められなかった。

※：本邦未承認

（承認時資料：2020年3月）

4) アナフィラキシー様反応誘発性

① 自然発症高血圧ラットにおける血圧低下作用

麻酔下の自然発症高血圧 (SH) ラット (1 群当たり雄 6 匹) に、rVWF を単独 (240 IU VWF:RCo/kg) 又はルリオクトコグ アルファと併用 (240 IU VWF:RCo/kg+185 IU FVIII/kg) して、過酷条件下 (動脈内投与) で急速注入した結果、rVWF の単独投与により、6 匹中 1 匹に陽性反応 (投与後最初の 10 分以内に 1 分以上持続する平均動脈圧の 30%以上の低下) が認められた。rVWF+ルリオクトコグ アルファ又は溶媒対照を投与した動物に血圧低下反応は認められなかった。この陽性反応は、試験系の変動範囲内にあると考えられ、rVWF の単独又はルリオクトコグ アルファとの併用投与により、臨床において血圧低下反応は生じ難いと考えられた。

(承認時資料：2020 年 3 月)

② モルモット気管支攣縮性アナフィラキシー様反応

麻酔下のモルモット (1 群当たり雄 8 匹) に、rVWF を単独 (240 IU VWF:RCo/kg) 又はルリオクトコグ アルファと併用 (240 IU VWF:RCo/kg+185 IU FVIII/kg) により過酷条件下 (動脈内投与) で急速注入し、気管支攣縮性活性の指標である肺膨張圧に及ぼす影響を検討した。rVWF 単独、ルリオクトコグ アルファ単独又は製剤処方緩衝液を投与した動物に陽性反応 (投与後最初の 10 分以内に 1 分以上持続する 30%以上の肺膨張圧の増加) は認められなかった。rVWF の 2 ロットのうちの 1 ロットとルリオクトコグ アルファとの併用投与で陽性反応 (8 匹中 2 匹) が認められたが、rVWF の 2 ロットの評価結果を併合した結果、ルリオクトコグ アルファ製剤処方緩衝液と rVWF 製剤処方緩衝液とを併用投与したときの結果との有意差は認められなかった (p=0.5362、フィッシャーの両側正確確率検定、統計学的有意水準 5%)。

(承認時資料：2020 年 3 月)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性	投与経路	概略の致死量 IU VWF:RCo/kg
マウス (ADAMTS13 欠損)	雌雄	静脈内	2000 (雄) 4000 (雌)
マウス (C57BL/6J)	雌雄	静脈内	>4000 (雄雌)
マウス (VWF 欠損)	雌雄	静脈内	>4000 (雄雌)
ラット	雌雄	静脈内	>1400 (雄雌)
ウサギ	雌雄	静脈内	>1200 (雄雌)
カニクイザル	雌雄	静脈内	>1200 (雄雌)

(承認時資料：2020 年 3 月)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	性	投与経路	投与量 IU VWF:RCo/kg	無毒性量 IU VWF:RCo/kg	主な所見
ラット	14日間 (1日1回)	雌雄	静脈内	1400	<1400	軽度の再生性溶血性貧血、血小板減少、炎症性病変(心臓、肝臓、まれに唾液腺)及び髄外造血の増加(脾臓)。いずれも15日間の回復期間後に回復した。
カニクイザル	14日間 (1日1回)	雌雄	静脈内	50、100	100	なし
カニクイザル	28日間 (1日1回)	雌雄	静脈内	100、300、800	300	800 IU VWF:RCo/kg 群：生命を脅かすアナフィラキシー反応(1匹)及び比較的軽度のアレルギー反応(2匹)(これらの反応のみが毒性学的所見と考えられた) ^a 、並びにC反応性タンパク、BB及びSC5b-9の平均値高値 300及び800 IU VWF:RCo/kg 群：血小板数減少、網状赤血球数増加、aPTTの軽度延長。これらの変化は回復期間中に完全に回復した。

a: カニクイザルに異種タンパク質を反復投与したときに予想される免疫反応と考えられた

(承認時資料：2020年3月)

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験のいずれにおいても遺伝毒性を示さなかった。

(承認時資料：2020年3月)

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

ウサギ(1群当たり雌雄各2匹)の右耳に rVWF を単独又はルリオクトコグ アルファとの併用により静脈内(臨床投与経路)、動脈内又は静脈周囲に投与し、その局所刺激性を溶媒対照と比較した結果、静脈内投与時又は動脈内投与時には、被験物質又は溶媒対照のいずれにおいても、肉眼的変化は認められなかった。静脈周囲投与時には、投与部位の中心部に投与手技自体によって生じた小血腫のみが認められた。これ以外には、局所組織刺激に関する臨床所見はなかった。また、溶媒対照群との病理組織学所見の差は認められなかった。

(承認時資料：2020年3月)

(7) その他の特殊毒性

1) マウスにおけるヒト rVWF 及びヒト pdVWF の比較免疫原性試験

Balb/c マウス (1 群当たり雌雄各 5 匹) を用いて、rVWF 及び高純度ヒト pdVWF を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、比較免疫原性試験を実施した結果、低用量 (10 μ g/回) の VWF では、pdVWF により誘導された抗 VWF 抗体の力価は rVWF と比較して有意に低下 ($p=0.0012$ 、両側並べ替え検定) したが、高用量 (50 μ g/回) の VWF では rVWF と pdVWF により誘導された抗 VWF 抗体の力価に差は認められなかった。低用量の rVWF 群と pdVWF 群との間で認められた統計学的有意差は、rVWF と pdVWF の実組成の差に起因すると考えられる。また、rVWF 及び高純度 pdVWF は、いずれもルリオクトコグ アルファの免疫原性に影響を及ぼさなかった。

(承認時資料：2020 年 3 月)

2) 3 種類の異なる血友病モデルマウスにおけるルリオクトコグ アルファの免疫原性に対する VWF とルリオクトコグ アルファとの併用投与の影響

①E17 血友病 Balb/c マウス及び E17 血友病 C57BL/6J マウス

E17 血友病 Balb/c マウス (1 群当たり雄 9 匹) 及び E17 血友病 C57BL/6J マウス (1 群当たり雄 9 匹) に、ルリオクトコグ アルファ (200ng/匹) を単独又は VWF (ヒト rVWF、高純度ヒト pdVWF 又は海外既承認の pdVWF である Wilfactin、2 μ g/匹) との併用により 1 週間間隔で 8 回静脈内投与した結果、検討したいずれの VWF でもルリオクトコグ アルファとの併用投与においてルリオクトコグ アルファの免疫原性を増加させなかった。

(承認時資料：2020 年 3 月)

②E17 血友病ヒト F8 トランスジェニックマウス

E17 血友病ヒト F8 トランスジェニックマウス (1 群当たり雌雄各 5 匹) に rVWF (10 又は 50 μ g/匹) を単独で、ルリオクトコグ アルファ (464ng/匹) を単独又は rVWF とルリオクトコグ アルファとの併用 (50 μ g/匹+464ng/匹) により、1 週間間隔で 8 回静脈内投与した結果、ルリオクトコグ アルファの免疫原性は増加しなかった。

(承認時資料：2020 年 3 月)

3) ヒト rVWF の ADAMTS13 介在性タンパク質分解の動物種依存的変動性 (*in vitro*)

異なる動物種 (C57BL/6J マウス、VWF 欠損マウス、ADAMTS13 欠損マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタ及びサル) の血漿を用いて、ADAMTS13 に対する rVWF の感受性を *in vitro* で検討した結果、ウサギ及びサルの血漿中 ADAMTS13 は rVWF を切断でき、ブタ及びイヌの血漿中 ADAMTS13 は rVWF の切断程度がより弱く、一方、ラット、モルモット及びマウスの血漿には rVWF の切断活性が示されなかった。

(承認時資料：2020 年 3 月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ボンベンディ静注用 1300

生物由来製品

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）

生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・患者携帯カード
- ・家庭輸注マニュアル
- ・患者向け冊子
- ・投与記録ノート

（医療関係者向けホームページ：<https://www.takedamed.com/> 参照）

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：コンファクト F 注射用、コンコエイト-HT、デスモプレシン注 4 協和

7. 国際誕生年月日

2015 年 12 月 8 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価収載 年月日	販売開始 年月日
ボンベンディ 静注用 1300	2020年3月25日	30200AMX00424	2020年5月20日	2020年8月17日
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2020年10月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2020年3月25日～2030年3月24日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ボンベンディ 静注用 1300	6343455D1020	6343455D1020	199106201	629908001

14. 保険給付上の注意

ボンベンディ静注用 1300

- ①本製剤は、遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ②本製剤は針及び注入器付きの製品であるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

(令和2年5月19日付、保医発0519第3号)

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2）
- 2) Gill JC, et al.: *Blood*. 2015; 126(17): 2038-2046. (PMID : 26239086)
- 3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) Peyvandi F, et al.: *J Thromb Haemost*. 2019; 17(1): 52-62. (PMID : 30362288)
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（071301試験）
- 6) Stocksclaeder M, et al.: *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014; 25: 206-216. (PMID : 24448155)
- 7) 社内資料：*In vitro* 薬理試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 8) 社内資料：*In vivo* 薬理試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.3.1）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。通常、18 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

■外国における承認状況（2023 年 7 月現在）

国／地域名	販売名	承認取得日	効能又は効果
米国	VONVENDI	2015 年 12 月 8 日	VONVENDI [von Willebrand 因子（遺伝子組換え）] は、von Willebrand 病（VWD）と診断された成人（18 歳以上）における以下の目的に使用される遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（rVWF）である。 <ul style="list-style-type: none"> ・出血事象の on-demand 治療及び管理 ・周術期の止血管理 ・on-demand 治療を受けている重度の 3 型 VWD 患者における、出血エピソードの頻度を減らすための定期補充療法
EU	VEYVONDI	2018 年 8 月 31 日	本剤は、デスマプレシン（以下「DDAVP」）の単剤投与が無効であるか、又は適応とならない成人（18 歳以上） von Willebrand 病患者の以下の治療及び予防に適応とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・出血事象及び周術期の出血の治療 ・周術期の出血の予防 本剤は血友病 A の治療に使用しないこと。
スイス	VEYVONDI	2018 年 10 月 4 日	デスマプレシン（以下「DDAVP」）の単剤投与が無効又は禁忌の von Willebrand 病患者における出血事象若しくは周術期の出血の治療。 本剤は血友病 A の治療に使用しないこと。 （原文：“ Behandlung von Blutungen oder operationsbedingten Blutungen bei dervon-Willebrand-Krankheit, wenn eine alleinige Therapie mit Desmopressin (DDAVP) unwirksam oder kontraindiziert ist. VEYVONDI darf nicht zur Behandlung von Haemophilie A angewendet werden”）
カナダ	VONVENDI	2019 年 1 月 10 日	本剤（von Willebrand 因子（遺伝子組換え））は以下の治療及び管理に適応とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・ von Willebrand 病（VWD）と診断された成人（18 歳以上）における出血事象の治療及び管理 ・ VWD と診断された成人（18 歳以上）における周術期の止血管理
オーストラリア	VEYVONDI	2020 年 4 月 15 日	本剤は、デスマプレシン（以下「DDAVP」）の単剤投与が無効であるか、又は適応とならない成人（18 歳以上） von Willebrand 病患者の以下の治療及び予防に適応とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・出血事象及び周術期の出血の治療 ・周術期の出血の予防 本剤は血友病 A の治療に使用しないこと。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

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。生殖発生毒性試験は実施していない。

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。

■米国の添付文書（2023年3月改訂）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with VONVENDI have not been conducted in pregnant women. Animal developmental and reproductive toxicity studies have not been conducted with VONVENDI. It is not known whether VONVENDI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or whether it can affect reproduction capacity.

The background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown; however, in the US population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of VONVENDI in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VONVENDI and any potential adverse effects on the breastfed infant from VONVENDI or from the underlying maternal condition.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSmPCとは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年3月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 years have not been established.
欧州のSmPC (2023年1月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of VEYVONDI in children aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし


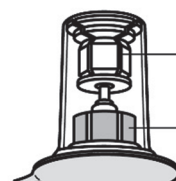
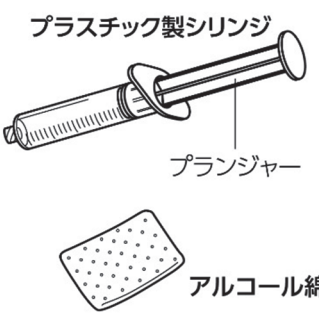
2. その他の関連資料

患者向け資材：

- ・患者携帯カード
- ・家庭輸注マニュアル
- ・患者向け冊子
- ・投与記録ノート

(医療関係者向けホームページ：<https://www.takedamed.com/> 参照)

ボンベンディ® 静注用1300の使用法


本品に含まれるもの		別途用意するもの
 <p>薬剤バイアル (ボンベンディ 1300IU)</p>	 <p>溶解液バイアル (日局注射用水 10mL)</p> <p>穿刺部(透明) 薬剤バイアルに穿刺する部分</p> <p>穿刺部(青色) 溶解液バイアルに穿刺する部分</p> <p>ボンベンディ溶解器 (プラスチック容器に封入)</p>	 <p>プラスチック製シリンジ</p> <p>プランジャー</p> <p>アルコール綿</p>


調製時の基本注意事項

- ・添付されている溶解液以外は使用しないでください。
- ・他の製剤と混合しないでください。
- ・ボンベンディおよび溶解液を冷蔵庫で保管した場合は、室温に戻してから使用ください。
- ・溶解液を注入する際には、必ず付属のボンベンディ溶解器を用いてください。
- ・ボンベンディ溶解器は、1回のみで使用してください。
- ・溶解後、投与時のシリンジ内に沈殿や粒子が認められるもの又は混濁しているものは使用しないでください。
- ・溶解後は3時間以内に使用してください。溶解後3時間以内に使用しなかった場合は破棄してください。


本品は下記の方法にしたがって使用してください。

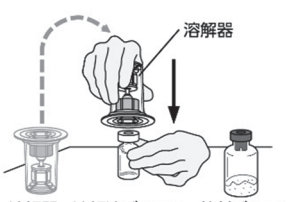
- 薬剤バイアルおよび溶解液バイアルのプラスチックキャップを外す。


- ゴム栓をアルコール綿で消毒する。

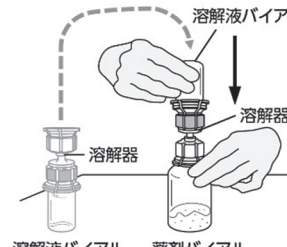


薬剤バイアル 溶解液バイアル
- ボンベンディ溶解器のプラスチック容器の上蓋を剥がす。
このとき容器内部には触れないようにし、ボンベンディ溶解器はプラスチック容器に入れたままにする。


- ボンベンディ溶解器の入ったプラスチック容器を逆さまにし、溶解液バイアルの上に置く。青色の穿刺部を溶解液バイアルのゴム栓の中心にまっすぐ下向きに刺し込み、プラスチック容器を外す。



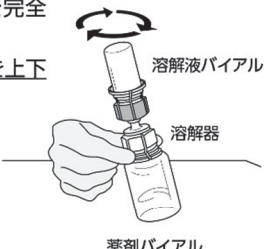
溶解器 溶解液バイアル 薬剤バイアル
- 溶解液バイアルを逆さまにし、透明の穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓の中心にまっすぐ下向きに刺し込む。溶解液が薬剤バイアルに流入し、すべての溶解液が移行したことを確認する。
溶解液が薬剤バイアルに流入しない場合は、使用しないこと。



溶解液バイアル 溶解器 溶解液バイアル 薬剤バイアル

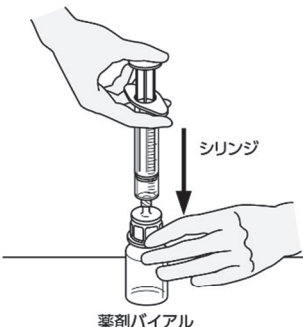
■使用方法（続き）

6 接続した状態のバイアルをゆるやかに回転、または5分間静置し薬剤を完全に溶解する。
このとき、バイアルを上下に振らないこと。



溶解液バイアル
溶解器
薬剤バイアル

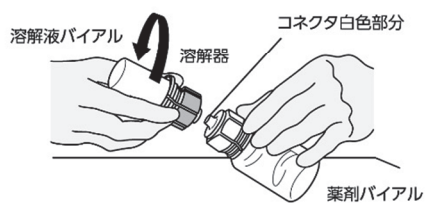
10 片手でバイアルを押さえ、もう片方の手でシリンジの空気をすべてバイアルに注入する。



シリンジ
薬剤バイアル

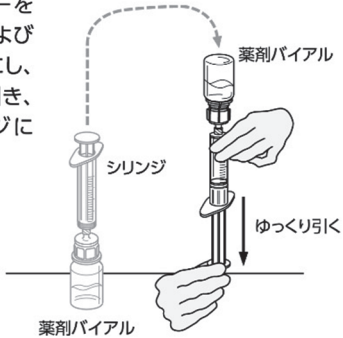
※2本目は薬剤バイアルを逆さまにして空気を注入する。

7 薬剤が完全に溶解したら、ボンベンディ溶解器の青色のプラスチック部を反時計方向に回し、2本のバイアルを静かに引き離す。
コネクタ白色部分には触れないこと。



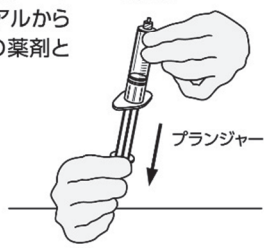
溶解液バイアル
溶解器
コネクタ白色部分
薬剤バイアル

11 シリンジのプランジャーを押したまま、シリンジおよび薬剤バイアルを逆さまにし、プランジャーをゆっくり引き、薬剤溶解液をシリンジに吸引する。



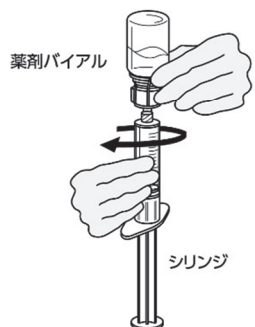
薬剤バイアル
シリンジ
ゆっくり引き
薬剤バイアル

8 シリンジのプランジャーを引いて、空気を吸引する。空気の量は、バイアルから吸引する溶解後の薬剤と同量とすること。



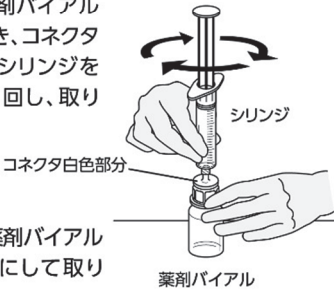
シリンジ
プランジャー

12 シリンジに薬剤溶解液を吸引したら、シリンジを時計方向に回し、取り外す。



薬剤バイアル
シリンジ

9 溶解後の薬剤バイアルを水平に置き、コネクタ白色部分にシリンジを時計方向に回し、取り付ける。



シリンジ
コネクタ白色部分
薬剤バイアル

※2本目は薬剤バイアルを逆さまにして取り付ける。

13 シリンジ内の薬剤溶解液の粒子の有無を目視で確認する。投与時のシリンジ内に沈殿や粒子が認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

※1つのシリンジに、2本分の薬剤溶解液を取ることができる。
1本目の薬剤溶解液をシリンジに吸入後、1本目と同様に薬剤を溶解し(①～⑦)、同シリンジに2本目の溶解液を吸引する(⑧～⑩)。なお、3本以上の薬剤溶解液を1つのシリンジにとると、粒子が形成されることがある。

