

審議結果報告書

令和 8 年 2 月 2 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ボンベンディ静注用1300
[一 般 名] ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 10 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は 6 年 1 日とされた。

[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。

審査報告書

令和8年1月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ボンベンディ静注用 1300
[一般名] ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和7年6月10日
[剤形・含量] 1バイアル中にボニコグ アルファ（遺伝子組換え）1300国際単位を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（24薬）第268号、平成24年3月19日付け薬食審査発0319第1号）
[審査担当部] ワクチン等審査部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の18歳未満の von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

(変更なし)

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/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 1 kg 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。

(取消線部削除)

[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。

審査報告(1)

令和7年12月12日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ボンベンディ静注用 1300

[一般名] ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)

[申請者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和7年6月10日

[剤形・含量] 1バイアル中にボニコグ アルファ (遺伝子組換え) 1300 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/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 1 kg 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。

(取消線部削除)

[目次]

| | |
|---|----|
| 1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略..... | 2 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 3 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 10 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断..... | 25 |
| 9. 審査報告(1)作成時における総合評価 | 25 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

von Willebrand (フォン・ヴィレブランド) 因子 (VWF) は、血液凝固因子の一つであり、血管障害部位に血小板が粘着・凝集する初期止血反応 (一次止血) での接着因子として機能するとともに、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) のキャリア蛋白としてその凝固活性の発現・保持に関与している。VWF は約 260 kDa の糖タンパク質であり、血漿中では種々の大きさ (500~20,000 kDa) の多量体として存在する。

von Willebrand 病 (VWD) は VWF の質的異常又は量的欠損に起因する遺伝性出血性疾患であり、鼻出血や皮下出血などの症状を呈し、VWF と血小板との結合に基づくリストセチンコファクター活性 (VWF:RCo)、VWF の抗原量 (VWF:Ag)、多量体構造の解析等により 1~3 型の病型¹⁾に分類される。本邦における VWD 患者数は 2024 年 5 月時点で 1,744 人 (男性: 745 人、女性: 999 人) であり、このうち 20 歳までの年齢分布は、0~5 歳: 34 人、6~10 歳: 59 人、11~15 歳: 105 人、16~20 歳: 111 人と報告されている (血液凝固異常症全国調査令和 6 年度報告書)。VWD の治療の原則は不足する凝固因子 (VWF 及び FVIII) の補充であり、18 歳未満の患者に対しては、細胞内区画からの VWF の放出を促進するデスモプレシン酢酸塩水和物 (販売名: デスモプレシン静注 4 µg 「フェリング」) 及び VWF を含有する血漿由来の乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子製剤 (pdVWF/FVIII 製剤、販売名: コンコエイト-HT 及びコンファクト F 静注用 250 単位他) が承認されている。

ボンベンディ静注用 1300 (以下、「本剤」) は遺伝子組換えヒト VWF 製剤であり、「von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として、18 歳以上の患者に対する「出血時の止血治療と管理」、「周術期の止血管理」及び「出血傾向の抑制のための定期的な投与」に係る用法・用量が承認されている。

今般、18 歳未満の VWD 患者を対象とした海外第 III 相試験 (071102 試験及び SHP677-304 試験) の成績に基づき、本剤の 18 歳未満の患者に対する「出血時の止血治療と管理」及び「周術期の止血管理」に係る用法・用量を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。本剤は 2025 年 10 月時点で米国、欧州を含む 30 以上の国又は地域で承認されており、このうち米国では 2025 年 9 月に 18 歳未満の患者に対する「出血時の止血治療と管理」及び「周術期の止血管理」についても適応が追加されている。また、欧州でも 18 歳未満の患者に対する「出血時の止血治療と管理」に関する適応追加について審査中である。

なお、本剤の有効成分であるボニコグ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、「フォンビルブランド病患者に対し、血漿中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希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (24 薬) 第 268 号、平成 24 年 3 月 19 日付け薬食審査発 0319 第 1 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 量的に低下する 1 型、質的異常が認められる 2 型、完全に欠損する 3 型に大別され、2 型はさらに VWF の異常形態により 2A、2B、2M 及び 2N の 4 つに分類される。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中 VWF:RCo は血小板凝集反応により、VWF のコラーゲン結合活性 (VWF:CB) 及び VWF:Ag は ELISA により、FVIII 活性 (FVIII:C) は凝固一段法により測定された。

また、免疫原性評価について、ヒト VWF に対するヒト抗体、ヒト FVIII に対するヒト IgG 抗体、ヒト FVIII に対するヒト IgM 抗体、CHO 細胞由来タンパク質に対するヒト抗体、遺伝子組換えヒトフューリン (rFurin) に対するヒト抗体及びマウス IgG に対するヒト抗体は、いずれも ELISA により測定された。VWF に対するヒト中和抗体及び FVIII に対するヒト中和抗体はベセスダ法に基づく測定法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外第Ⅲ相試験 (071102 試験及び SHP677-304 試験)、PPK 解析等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を示す。

6.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 071102 試験、実施時期 : 2017 年 11 月～実施中 (データカットオフ日 : 2023 年 12 月 1 日))

18 歳未満の重度 VWD 患者 (VWF:RCo < 20 IU/dL) 22 例²⁾を対象に、本剤 50 ± 5 IU/kg が単回静脈内投与された。採血の負担を軽減するため、被験者ごとに以下のいずれかのパターン (本剤投与前の 1 時点及び本剤投与後 96 時間までの 3 時点、計 4 時点) で採血され、PK の評価指標として、VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB が、PD の評価指標として FVIII:C が測定された。

| |
|---|
| パターン 1 : 本剤投与前 0～30 分、並びに本剤投与後 60 ± 5 分、24 ± 2 時間及び 72 ± 2 時間 |
| パターン 2 : 本剤投与前 0～30 分、並びに本剤投与後 15 ± 2 分、12 ± 2 時間及び 48 ± 2 時間 |
| パターン 3 : 本剤投与前 0～30 分、並びに本剤投与後 6 ± 2 時間、30 ± 2 時間及び 96 ± 2 時間 |

VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の経時推移は図 1 のとおりであり、18 歳以上の VWD 患者でこれまでに得られている成績とおおむね同様であった (令和 2 年 2 月 6 日付け「ボンベンディ静注用 1300」審査報告書)。

²⁾ 年齢区分別の内訳は次のとおり。6 歳未満 : 5 例、6～11 歳 : 10 例、12～17 歳 : 7 例

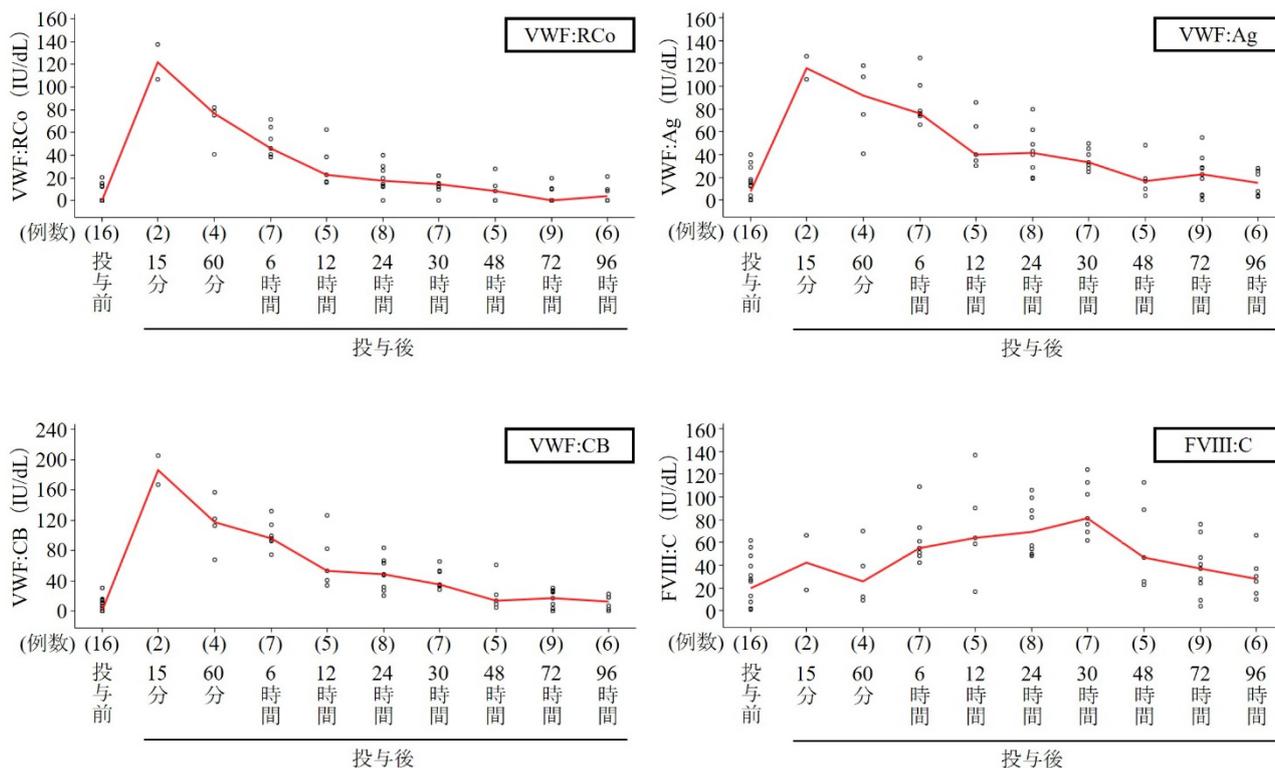


図1 中央値の推移及び実測値のプロット
赤線：中央値の推移、○：各評価時点における実測値のプロット

PK 及び PD パラメータは、全例のデータから各評価時点の血漿中濃度の中央値を求めた後、その中央値を用いて NCA により算出され、結果は表 1 のとおりであった。FVIII:C の C_{max} を除き、いずれのパラメータの AUC_{0-96h} 及び C_{max} も 6 歳未満のコホートでは、それ以外のコホートと比較してやや低い傾向が認められた。

表 1 本剤を単回静脈内投与したときの PK 及び PD パラメータ

| | | 6 歳未満 (5 例) | 6~11 歳 (10 例) | 12~17 歳 (7 例) | 全体集団 (22 例) |
|---------|-------------------------|----------------|------------------|------------------|----------------|
| VWF:RCo | AUC_{0-96h} (h·IU/dL) | 857.1 | 1,211.0 | 904.8 | 952.0 |
| | C_{max} (IU/dL) | 60.5 | 106.6 | 78.5 | 62.3 |
| | t_{max} (h) | 1 | 0.25 | 1 | 1 |
| VWF:Ag | AUC_{0-96h} (h·IU/dL) | 1,752.8 | 2,046.4 | 2,267.4 | 1,974.8 |
| | C_{max} (IU/dL) | 78 | 93 | 91 | 84 |
| | t_{max} (h) | 1 | 0.25 | 1 | 0.25 |
| VWF:CB | AUC_{0-96h} (h·IU/dL) | 1,944.4 | 2,771.1 | 2,774.9 | 2,408.5 |
| | C_{max} (IU/dL) | 90.3 | 166.4 | 149.1 | 117.2 |
| | t_{max} (h) | 1 | 0.25 | 1 | 0.25 |
| FVIII:C | AUC_{0-96h} (h·IU/dL) | 1,766.3 | 3,425.5 | 3,418.8 | 3,216 |
| | C_{max} (IU/dL) | 87 | 75 | 86.5 | 66 |
| | t_{max} (h) | 0.25 | 12 | 30 | 30 |

被験者ごとの各評価時点における実測値をベースライン値で補正し、当該補正值に基づき年齢区分ごとに各評価時点の中央値が算出され、NCA が実施された。本剤の投与量は、12~17 歳：45.73~58.75 IU/kg、6~11 歳：35.45~56.84 IU/kg、6 歳未満：45.48~50.47 IU/kg であった。

6.2.2 海外第Ⅲb 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : SHP677-304 試験、実施時期：2019 年 4 月~2025 年 1 月)

12 歳以上の重度 VWD 患者 (VWF:RCo < 20 IU/dL) を対象としたコホート 4 において、本剤 50 ± 5 IU/kg

が単回静脈内投与され、本剤投与前から投与後 96 時間までの計 12 点で 071102 試験と同様の PK/PD に係る評価指標が測定された。コホート 4 に組み入れられた 18 歳未満の被験者は 2 例（いずれも 12 歳）であり、NCA により算出された当該被験者の PK 及び PD パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 本剤を単回静脈内投与したときの PK 及び PD パラメータ（コホート 4 における 18 歳未満の被験者 2 例の個別値）

| | VWF:RCo | VWF:Ag | VWF:CB | FVIII:C |
|--|---------------|---------------|---------------|-------------|
| C _{max} (IU/dL) | 71.4/66.6 | 64/62 | 85.7/93.4 | 56/65 |
| t _{max} (h) | 0.43/1.07 | 0.43/0.32 | 0.43/0.57 | 9.18/23.82 |
| IR at C _{max} ((IU/dL)/(IU/kg)) | 1.45/1.34 | 1.30/1.25 | 1.74/1.88 | — |
| AUC _{0-96h} (h·IU/dL) | 1,300/731.6 | 2,146/1,308 | 2,669/1,667 | 3,538/2,694 |
| AUC _{0-∞} (h·IU/dL) | 1,425/896.8 | 3,070/1,346 | 3,262/1,785 | — |
| CL (dL/h/kg) | 0.0345/0.0554 | 0.0160/0.0369 | 0.0151/0.0278 | — |
| V _{ss} (dL/kg) | 1.28/0.86 | 1.29/0.88 | 0.83/0.80 | — |
| MRT (h) | 37.1/15.5 | 80.7/24.0 | 55.2/28.6 | — |
| t _{1/2α} (h) | 28.9/11.1 | 64.1/17.1 | 45.2/19.8 | — |

各評価時点における実測値をベースライン値で補正し、NCA が実施された。

被験者 2 例における本剤の投与量はそれぞれ 49.12/49.64 IU/kg であった。なお、後者の被験者では、本剤の周術期投与は実施されず、定期的投与のみが実施された。

—：算出なし

6.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1、5.3.3.5-2 (参考))

6.3.1 VWF:RCo の PPK モデル (手術の影響を除外したモデル³⁾) (run012)

海外第 I 相試験 (070701 試験)、国際共同第 III 相試験 (071001 試験)、海外第 III 相試験 (071101 試験、071102 試験及び 071301 試験) 及び海外第 IIIb 相試験 (SHP677-304 試験) で得られた計 134 例⁴⁾ (3,404 測定点) の血漿中 VWF:RCo を用いて、NONMEM (version 7.4) による PPK 解析が実施された。VWF:RCo の PPK モデルは、VWF:RCo のベースライン値 (VWD の病型別) を考慮した 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルを用いて記述された。CL に対する共変量として体重、年齢、製剤の種類 (組換え VWF 製剤/pdVWF/FVIII 製剤) が、V_c に対する共変量として体重がモデルに組み込まれた。

構築されたモデルを用いて、本剤の臨床試験 (071001 試験、071102 試験、071301 試験又は SHP677-304 試験) で本剤が 1 回以上投与された被験者を対象に、本剤 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの VWF:RCo 曝露量パラメータの推定値 (事後推定) は表 3 のとおりであった。

表 3 本剤 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの VWF:RCo 曝露量パラメータの推定値

| 上段：平均値±標準偏差 中段：中央値 下段：[範囲] | | 6 歳未満 (5 例) | 6~11 歳 (11 例) | 12~17 歳 (12 例) | 18 歳未満 (28 例) | 18 歳以上 (62 例) |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| ベースライン (IU/dL) | | 8.29±7.73 9.17 [0.5, 17.7] | 5.63±6.29 3.8 [0.5, 17.7] | 4.29±4.76 2.95 [0.5, 12.7] | 5.53±5.9 3.25 [0.5, 17.7] | 2.66±4.94 0.5 [0.5, 26.3] |
| 本剤 50 IU/kg 単回投与 | AUC _{0-72h} (h·IU/dL) | 1,302±509 1,056 [872, 2,134] | 1,445±631 1,329 [674, 2,742] | 1,385±462 1,296 [869, 2,281] | 1,394±525 1,322 [674, 2,742] | 1,695±587 1,692 [593, 3,443] |
| | C _{max} (IU/dL) | 70.7±18.3 63.9 [50.6, 90.3] | 82.3±20.8 80.7 [53.4, 124] | 81.3±13.5 77.9 [64.9, 115] | 79.8±17.4 79.4 [50.6, 124] | 92.3±23.9 89.5 [35.2, 154] |
| | C _{last} (IU/dL) | 9.14±7.41 9.3 [1.80, 18.8] | 7.26±6.69 5.1 [1.10, 20.2] | 5.98±5.05 4.95 [1.20, 15.2] | 7.05±6.03 5.25 [1.10, 20.2] | 6.73±5.57 5.45 [0.8, 27.6] |

³⁾ 本モデルでは手術の影響を除くため、手術が行われた被験者では、手術開始から 48 時間後までに取得された PK データは除外された。

⁴⁾ 年齢区分別の内訳は次のとおり。6 歳未満：5 例、6~11 歳：11 例、12~17 歳：12 例、18 歳以上：106 例

AUC_{0-72h} 及び C_{max} のいずれについても、中央値は 18 歳以上と比較して 18 歳未満でやや低い傾向が認められたが、18 歳未満における個別値の範囲は 18 歳以上における個別値の範囲内であった。また、18 歳未満の年齢区分間では、中央値は 6 歳以上と比較して 6 歳未満でやや低い傾向がみられたものの、個別値の範囲はおおむね重なっていた。以上より、申請者は、18 歳以上と 18 歳未満及び 18 歳未満の年齢区分間で VWF:RCo の曝露量 (AUC_{0-72h} 及び C_{max}) に臨床的に意味のある差はない旨を説明している。

また、本剤の添付文書において、出血時には初回投与後の VWF:RCo が 60% (60 IU/dL) 超を達成することが推奨されているが、C_{max} の中央値は、いずれの年齢区分においても 60 IU/dL 超であった。12～17 歳を除き C_{max} の最小値は 60 IU/dL 以下であったが、申請者は、現在の用法・用量では患者の状態に応じて投与量を調節可能であり、18 歳未満の患者についても 18 歳以上の患者と同様に投与量の調節を可能とすることで、いずれの患者においても目標とする VWF:RCo の活性値を達成することができる旨を説明している。

さらに、構築されたモデルを用いて、071102 試験に組み入れられた 18 歳未満の外国人患者を対象に、本剤 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときの VWF:RCo の PK パラメータの推定値 (事後推定) は表 4 のとおりであった。6 歳以上と比較して、6 歳未満の t_{1/2z}、C_{max} に基づく IR 及び AUC_{0-∞} は中央値でやや低い傾向がみられ、体重あたりの CL は中央値でやや高い傾向がみられたものの、個別値の範囲はおおむね重なっていた。

表 4 本剤 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときの VWF:RCo の PK パラメータの推定値 (071102 試験)

| 上段：平均値±標準偏差 中段：中央値 下段：[範囲] | 6 歳未満 (5 例) | 6～11 歳 (10 例) | 12～17 歳 (9 例) | 全体集団 (24 例) |
|---|--|---|--|--|
| t _{1/2z} (h) | 12.4±2.90 13.7 [8.96, 15.7] | 14.5±1.47 14.7 [12.3, 16.7] | 15.1±1.50 14.9 [13.0, 17.4] | 14.3±2.03 14.3 [8.96, 17.4] |
| CL/kg ([dL/kg] /h) | 0.0825±0.0406 0.0576 [0.0479, 0.141] | 0.0514±0.0160 0.0516 [0.0316, 0.0773] | 0.0432±0.00753 0.0431 [0.0344, 0.0547] | 0.0548±0.0251 0.0495 [0.0316, 0.141] |
| C _{max} に基づく IR ([IU/dL] / [IU/kg]) | 1.25±0.378 1.17 [0.828, 1.78] | 1.54±0.378 1.50 [1.06, 2.13] | 1.58±0.225 1.52 [1.29, 2.06] | 1.49±0.339 1.50 [0.828, 2.13] |
| AUC _{0-∞} (h·IU/dL) | 1,260±654 1,070 [811, 2,390] | 1,630±882 1,400 [697, 3,360] | 1,600±704 1,230 [961, 2,760] | 1,540±757 1,280 [697, 3,360] |

6.3.2 VWF:RCo の PPK モデル (手術の影響を考慮したモデル) (run017)

6.3.1 項の PPK モデルを用いて、手術の影響を除くために除外された PK データ (計 17 例⁵⁾) をデータセットに追加し、VWF:RCo の CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮したモデルが構築された。得られたモデルで手術の影響を評価したところ、小手術で CL の 9%低下及び V_c の 27%増加、大手術で CL の 24%低下及び V_c の 7%増加が示唆された。

構築されたモデルを用いて以下の検討を行った結果、小手術/大手術によらず、手術前及び手術中の VWF:RCo の AUC_{0-72h} 及び C_{max} のいずれについても、中央値は 18 歳以上と比較して 18 歳未満でやや低い傾向がみられたものの、18 歳未満における個別値の範囲は 18 歳以上における個別値の範囲とおおむね重なっていた。

⁵⁾ 年齢区分別の内訳は次のとおり。6 歳未満：0 例、6～11 歳：1 例、12～17 歳：2 例、18 歳以上：14 例

- 手術を実施した患者を対象に、手術前及び手術中に本剤 50 IU/kg（小手術）又は 80 IU/kg（大手術）を投与したときの VWF:RC₀ 曝露量パラメータの推定
- 臨床試験では大手術を実施した 18 歳未満の患者がいなかったことを考慮し、小手術を実施した 18 歳未満の患者が大手術を実施したと仮定し、当該患者が手術前及び手術中に本剤 80 IU/kg を投与したときの VWF:RC₀ 曝露量パラメータの推定

6.3.3 FVIII:C の PPK/PD モデル (run010)

PPK/PD 解析のデータセットには、071001 試験、071102 試験、071301 試験又は SHP677-304 試験に組み入れられ、本剤投与後に定量可能な FVIII:C の値を 1 つ以上有する計 89 例⁹⁾が含まれた。FVIII:C の PPK/PD モデルは、VWF と FVIII の結合による FVIII の安定化を考慮し、FVIII:C の分解速度定数を K_{out} として、最大阻害効果 (I_{max}) モデルを組み込んだ間接反応モデルを用いて記述された。共変量として、Hill 係数に対する VWD の病型、及び K_{out} に対する年齢がモデルに組み込まれた。

構築されたモデルを用いて、本剤の臨床試験（071001 試験、071102 試験、071301 試験又は SHP677-304 試験）で本剤が 1 回以上投与された被験者を対象に、本剤 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの FVIII:C 曝露量パラメータの推定値（事後推定）は表 5 のとおりであった。

表 5 本剤 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの FVIII:C 曝露量パラメータの推定値

| 上段：平均値±標準偏差 中段：中央値 下段：[範囲] | | 6 歳未満 (5 例) | 6~11 歳 (11 例) | 12~17 歳 (12 例) | 18 歳未満 (28 例) | 18 歳以上 (61 例) |
|----------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|--|
| | | ベースライン (IU/dL) | 22.3±21.1 20.7 [1.99, 50.6] | 22.9±22 12.1 [2.10, 54.9] | 24.1±20.5 26.1 [1.90, 67.1] | 23.3±20.4 22.1 [1.90, 67.1] |
| 本剤 50 IU/kg 単回投与 | AUC _{0-72h} (h·IU/dL) | 3,374±1,240 3,060 [1,924, 4,770] | 5,025±1,830 4,497 [2,101, 9,169] | 4,546±1,401 4,484 [2,636, 7,443] | 4,525±1,617 4,370 [1,924, 9,169] | 4,930±1,364 4,830 [2,189, 8,265] |
| | C _{max} (IU/dL) | 68.2±12.8 62.3 [57.5, 86.6] | 94.6±23.9 97.6 [47.9, 137] | 91.7±29.2 84.4 [58.7, 151] | 88.6±26.1 86.2 [47.9, 151] | 85.0±23.7 83.3 [43.8, 167] |
| | C _{last} (IU/dL) | 28.0±17.1 22.4 [8.00, 52.9] | 42.4±37.3 34.4 [3.90, 136] | 32.8±21.1 33.8 [7.00, 74.4] | 35.7±27.8 34 [3.90, 136] | 48.0±20.6 43.8 [5.50, 105] |
| | 40 IU/dL を 超える期間 (day) | 1.68±1.1 1.4 [0.200, 3.00] | 2.47±0.605 2.8 [1.20, 3.00] | 2.40±0.558 2.45 [1.50, 3.00] | 2.30±0.727 2.45 [0.200, 3.00] | 2.57±0.479 2.80 [0.800, 3.00] |

AUC_{0-72h}、C_{max} 及び 40 IU/dL を超える期間のいずれについても、中央値は 18 歳以上と比較して 18 歳未満で同程度又はやや低い傾向が認められたが、18 歳未満における個別値の範囲はおおむね 18 歳以上における個別値の範囲内であった。また、18 歳未満の年齢区分間では、中央値は 6 歳以上と比較して 6 歳未満でやや低い傾向がみられたものの、個別値の範囲はおおむね重なっていた。以上より、申請者は、18 歳以上と 18 歳未満及び 18 歳未満の年齢区分間で FVIII:C の曝露量 (AUC_{0-72h} 及び C_{max}) 及び 40 IU/dL を超える期間に臨床的に意味のある差はない旨を説明している。

また、本剤の添付文書において、出血時には初回投与後の FVIII:C が 40% (40 IU/dL) 超を達成することが推奨されているが、C_{max} の最小値は全ての年齢区分で 40 IU/dL 超であった。申請者は、これに加え、現在の用法・用量では患者の状態に応じて投与量を調節可能であり、18 歳未満の患者について

⁹⁾ 年齢区分別の内訳は次のとおり。6 歳未満：5 例、6~11 歳：11 例、12~17 歳：12 例、18 歳以上：61 例

も 18 歳以上の患者と同様に投与量の調節を可能とすることで、いずれの患者においても目標とする FVIII:C の活性値を達成することができる旨を説明している。

6.4 曝露－反応解析 (CTD 5.3.3.5-1)

071001 試験、071102 試験又は SHP677-304 試験において、出血時の止血治療と管理のため本剤が投与され有害事象を発現した 56 例⁷⁾及び周術期の止血管理のため本剤が投与され有害事象を発現した 23 例⁸⁾を対象に安全性の曝露－反応解析が実施され、PPK モデルに基づく VWF:RC₀ 曝露量 (AUC_{0-72h} 及び C_{max}) と有害事象の発現割合の関連が評価された。いずれの投与目的についても、VWF:RC₀ の AUC_{0-72h} 及び C_{max} の推定値の第 3 四分位群及び第 4 四分位群において有害事象の発現割合が高い傾向は認められず、VWF:RC₀ の曝露量と安全性の間には関連がないことが示唆された。

6.5 免疫原性

071102 試験では、VWF に対する結合抗体又は中和抗体が陽性と判定された被験者、FVIII に対する中和抗体が陽性と判定された被験者、マウス IgG、CHO 細胞由来タンパク質又は rFurin に対する抗体が陽性と判定された被験者は認められなかった。

SHP677-304 試験では、071102 試験から移行し、出血時の止血治療と管理のために本剤が投与されたコホート 5 の被験者 1 例で、SHP677-304 試験での本剤の初回投与前となる 18 カ月目及び 21 カ月目 (それぞれ、071102 試験での直近の本剤投与から 756 日後及び 861 日後)、並びに初回投与後となる 24 カ月目、33 カ月目及び試験終了来院時に FVIII に対する結合抗体が陽性と判定された。当該被験者に対して両試験でアドベイト⁹⁾は投与されていない。当該被験者において、FVIII に対する結合抗体発現による本剤の有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかった。その他の被験者では、FVIII に対する結合抗体は認められなかった。VWF、マウス IgG、CHO 細胞由来タンパク質又は rFurin に対する抗体が陽性と判定された被験者及び VWF 又は FVIII に対する中和抗体が陽性と判定された被験者は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 18 歳未満の用法・用量について

申請者は、18 歳未満の用法・用量について以下のように説明している。

071102 試験及び SHP677-304 試験における PK 及び PD プロファイル評価、PPK 解析、PPK/PD 解析、並びに曝露－反応解析の結果、本剤投与後の PK 及び PD プロファイルは 18 歳以上と 18 歳未満の患者で同様であり、本剤を同一の体重換算用量で投与したときの VWF:RC₀ 及び FVIII:C について、18 歳以上と 18 歳未満及び 18 歳未満の年齢区分間で臨床上問題となる差はないと考える (6.3.1～3 項)。また、PPK 及び PPK/PD 解析の結果、出血時投与及び周術期投与¹⁰⁾のいずれについても、個々の患者の臨床状態に応じて 18 歳以上と同様に用量調節を可能とすることで、18 歳未満の患者においても 18 歳以上で推

⁷⁾ 年齢区分別の内訳は次のとおり。18 歳未満：21 例、18 歳以上：35 例

⁸⁾ 年齢区分別の内訳は次のとおり。18 歳未満：6 例、18 歳以上：17 例

⁹⁾ 071102 試験及び SHP677-304 試験において本剤と併用可能とされた rFVIII 製剤

¹⁰⁾ 周術期投与の PD について、VWF:RC₀ の CL 及び V_e に対する手術の影響を考慮した場合の PPK/PD モデルに基づく FVIII:C の曝露量パラメータの推定がなされ、FVIII:C の AUC_{0-72h} 及び C_{max} について 18 歳未満における個別値の範囲はおおむね 18 歳以上における個別値の範囲内であった。

奨されている VWF:RCo 及び FVIII:C の目標活性値を達成することができると思われる。

PK 及び PD の民族差については、以下の点を踏まえると、臨床的に意味のある差はないと考える。

- 18 歳未満の患者を含む 071102 試験及び SHP677-304 試験のデータを追加した PPK モデル (run012、6.3.1 項) 及び PPK/PD モデル (run010、6.3.3 項) を用いて、18 歳以上の患者における PK 及び PD パラメータを推定した結果、人種 (アジア人/非アジア人) 間で顕著な差は認められなかった (表 6 及び表 7)。

表 6 PPK モデル (run012) に基づく 18 歳以上の患者における VWF:RCo の PK パラメータの推定値

| | 1 型 VWD | | 2 型 VWD | | 3 型 VWD | |
|---|---------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | アジア人 (1 例) | 非アジア人 (9 例) | アジア人 (1 例) | 非アジア人 (12 例) | アジア人 (7 例) | 非アジア人 (75 例) |
| CL/kg (dL/h/kg) | 0.0226 | 0.0346±0.0108 | 0.0354 | 0.0298±0.0125 | 0.0306±0.014 | 0.0354±0.0121 |
| V _c /kg (dL/kg) | 0.435 | 0.629±0.145 | 0.69 | 0.528±0.163 | 0.580±0.245 | 0.610±0.171 |
| t _{1/2α} (h) | 21.9 | 18.7±2.97 | 19.4 | 19.4±3.77 | 19.9±2.79 | 18.0±3.45 |

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値)

表 7 PPK/PD モデル (run010) に基づく 18 歳以上の患者における FVIII:C の PD パラメータの推定値

| | 1 型 VWD | | 2 型 VWD | | 3 型 VWD | |
|----------------------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | アジア人 (1 例) | 非アジア人 (6 例) | アジア人 (1 例) | 非アジア人 (11 例) | アジア人 (5 例) | 非アジア人 (72 例) |
| PD _{endo} (IU/dL) | 38.1 | 42.7±15.9 | 35.2 | 36.8±11.8 | 3.26±1.08 | 5.77±5.86 |
| K _{out} (1/h) | 2.47 | 2.56±0.917 | 2.25 | 2.60±1.33 | 3.39±1.96 | 2.14±1.8 |
| V _{FVIII:C} (dL) | 29.3 | 33.6±3.95 | 25.7 | 38.6±8.18 | 32.7±2.07 | 35.7±7.49 |
| Hill | 1.3 | 0.993±0.163 | 1.92 | 1.09±0.239 | 1.82±0.24 | 1.95±1.4 |
| I _{max} | 0.971 | 0.968±0.0137 | 0.97 | 0.960±0.0266 | 0.968±0.0166 | 0.962±0.0246 |

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値)

- PPK モデル及び PPK/PD モデルにおいて人種は共変量として含まれなかった。
- PPK モデル及び PPK/PD モデルに基づく 18 歳未満の日本人仮想患者集団を用いたシミュレーションの結果、18 歳未満の日本人患者 (仮想集団) と外国人患者 (臨床試験に組み入れられた患者集団) の PK 及び PD パラメータに顕著な違いは認められなかった。

以上より、本剤の出血時投与及び周術期投与における 18 歳未満の用法・用量について、人種によらず 18 歳以上と同一の用法・用量を設定することが可能と考える。

機構は、提出された臨床試験成績、母集団解析結果及び以下の検討を踏まえ申請者の説明を了承し、18 歳未満の患者に対して 18 歳以上の患者と同じ用法・用量を設定することは、臨床薬理の観点からは受入れ可能と考える。ただし、18 歳未満の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の内容については、臨床試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて議論が必要であるため、7.R.4 項で議論したい。

- 本剤の用法・用量は、VWF:RCo、FVIII:C 等の数値に基づき適宜増減可能であること。
- 周術期投与について、提出された 071102 試験及び SHP677-304 試験の成績に含まれるデータは小手術 (口腔外科手術を含む) 6 例 7 件のみであり、6 歳未満のデータ及び大手術のデータは含まれていない。そのため、手術の影響を考慮した PPK モデル (run017) では 18 歳未満の患者の年齢、手術の種類等のデータが偏っており、当該モデルを用いた解析結果の解釈には限界がある。しかしながら、以下の点を踏まえると、大手術/小手術及び 6 歳以上/6 歳未満で PK や PD が大きく異なる可能性は高くないと考えられること。

➤ VWD の病因及び病態は成人と小児患者で同様であり (Paediatr Child Health 2002; 7: 245-9)、凝

固線溶系の多くの因子は1歳までに成人と同等のレベルに達すること（J Thromb Haemost 2013; 11: 1850-4）。

- 手術時の出血の程度はVWDの病型と重症度に影響を受けるものの年齢には依存せず、手術中の臨床状態については小児と成人で大きな違いはないと考えられること。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表8に示す2試験の成績が提出された。

表8 評価資料として提出された臨床試験の一覧

| 実施地域 | 試験番号 | 相 | 対象 | 投与被験者数 | 用法・用量の概略 (全て静脈内投与) | 主な評価項目 |
|------|------------|------|---|---|--|------------------|
| 海外 | 071102 | III | 18歳未満の重度のVWD患者 | 出血時投与群：25例 ^{a)} 待機的手術群：1例 緊急手術群：1例 | PK評価 【本剤】50±5 IU/kgを単回投与 出血時投与群 【本剤】40～80 IU/kg 【アドベイト】30～45 IU/kg (必要な場合) 2回目以降の投与は8～24時間ごと 待機的手術群及び緊急手術群 手術の種類等により規定されたVWF:RCo及びFVIII:Cの目標値を達成するよう本剤を単回投与又はアドベイトと併用投与 | 有効性 安全性 PK |
| 海外 | SHP677-304 | IIIb | 【コホート1/2/6】 071301試験を完了した被験者 【コホート3/5】 071102試験を完了した被験者 【コホート4】 12歳以上の重度のVWD患者 | コホート1：10例 コホート2：1例 コホート3：1例 コホート4：5例 コホート5：16例 コホート6：2例 (18歳未満の被験者) 出血時投与：16例 周術期の止血管理：4例 | PK評価 (コホート4のみ) 【本剤】50±5 IU/kgを単回投与 出血時投与、周術期の止血管理 本剤及びアドベイトの用法・用量は、被験者の体重、病型、出血の重症度、手術の種類等により調節することとされたが、一般的な投与指針として071102試験とほぼ同様の内容が示された。 | 有効性 安全性 PK |

a) 緊急手術群と1例重複あり。

臨床試験の概略を以下に示す。なお、PK及びPDの主な検討結果については6.2項に記載した。

7.1 海外第III相試験 (CTD 5.3.5.2-1：071102試験、実施期間：2017年11月～実施中(データカットオフ日：2023年12月1日¹¹⁾)

18歳未満の重度のVWD患者¹²⁾(目標例数：出血時投与(OD)群24例以上¹³⁾、待機的手術群・緊急手術群10例以上¹⁴⁾を対象に、本剤の有効性、安全性及びPKを検討する非盲検非対照試験が海外13カ国45施設で実施された。

本試験は、OD群、待機的手術群及び緊急手術群の3群から構成され、本剤及びアドベイトの用法・

¹¹⁾ OD群又は待機的手術群・緊急手術群のいずれかが完了した時点で中間解析を実施することとされ、本申請ではOD群が完了した時点での成績が提出された。2025年12月現在、待機的手術群・緊急手術群は継続中である。

¹²⁾ VWF:RCo<20 IU/dLとされた。

¹³⁾ 3つの年齢コホート(コホート1：12～17歳、コホート2：6～11歳、コホート3：6歳未満)が設定され、各コホート8例以上とされた。被験者登録が極めて難渋したため目標例数について海外規制当局と相談が実施され、相談時点での登録例数(本申請で提出された成績における登録例数と同じ)でOD群の登録を完了することとされた。これに伴い、2024年8月5日付けで治験実施計画書が改訂され、目標例数は21例(コホート1：8例、コホート2：8例、コホート3：5例)以上に変更された。

¹⁴⁾ 3つの年齢コホート(コホート1：12～17歳、コホート2：6～11歳、コホート3：6歳未満)が設定され、12件以上の手術(大手術：任意のコホートで3件以上、小手術：最大9件(各コホート3件))が含まれることとされた。脚注13と同様に海外規制当局との相談を実施の上で、2024年8月5日付けで治験実施計画書が改訂され、目標例数に変更はないが、コホートごとの要件が、コホート1：3例以上(うち大手術を受ける3型VWD患者1例以上)、コホート2：コホート1と同じ、コホート3：3例以上(うち3型VWD患者1例以上、大手術を受ける患者1例以上、2歳未満の被験者1例以上)に変更された。

用量は表9のとおりとされた。また、いずれの投与群においても、PK評価のため本剤 50±5 IU/kg が単回静脈内投与された¹⁵⁾。

表9 071102試験における本剤及びアドベイトの用法・用量

| 投与群 | | 出血エピソード／投与タイミング | | 用法・用量（全て静脈内投与） | | |
|-------------------------------|---|--|--|--|------------------|---------------------|
| | | | | OD群：本剤を単独投与又はアドベイトと投与 待機的／緊急手術群：外科的／侵襲的処置の種類、投与時期、VWF:RCo及びFVIII:Cにより被験者ごとに決定 | | |
| OD群 | 1回目投与 | 初回出血エピソード | 【本剤】40～80 IU/kg 【アドベイト】30～45 IU/kg（ベースラインのFVIII:Cが止血効果の得られる値である場合を除く） ※在宅自己投与不可 | | | |
| | | その後の出血エピソード | 【本剤】40～60 IU/kg（大出血の場合、最大80 IU/kg） 【アドベイト】30～45 IU/kg（FVIII:C<30 IU/dLの場合） ※在宅自己投与可 | | | |
| | 2回目以降の投与 | | 【本剤】40～60 IU/kg（大出血の場合、最大80 IU/kg） 【アドベイト】30～45 IU/kg（FVIII:C<30 IU/dLの場合） ※治験担当医師が必要と判断した期間に8～24時間ごと、在宅自己投与可 | | | |
| 待機的 手術群 及び 緊急 手術群 | 手術12～24時間前 ※待機的手術群のみ | | 【本剤】FVIII:Cが30 IU/dL（小手術及び口腔外科手術）又は60 IU/dL（大手術）以上となるように投与（priming dose） | | | |
| | 手術前3時間以内 （loading dose） 及び 手術中 | | 【本剤】右の目標ピーク値に達するように投与（loading doseでは通常40～60 IU/kg） 【アドベイト】30～45 IU/kg（FVIII:Cが目標ピーク値未満の場合）※緊急手術群でpriming dose未実施の場合は治験担当医師の判断で増量可 | 手術の種類 | 血漿中目標ピーク値（IU/dL） | |
| | | | | | VWF:RCo | FVIII:C |
| | | | | 小手術 | 50～60 | 40～50 |
| | 口腔外科手術 | 50～60 | 40～50 | | | |
| | 大手術 | 100 | 80～100 | | | |
| | 手術後 | 【本剤】以下の目標トラフ値を維持するように投与 【アドベイト】2回目以降の本剤投与時には併用可 | | | | |
| | | 手術の種類 | 血漿中目標トラフ値（IU/dL） | | 最短投与期間 | 投与頻度 |
| | | | VWF:RCo | FVIII:C | | |
| | | 小手術 | ≥30 | ≥30 | 48時間 | 12～24時間ごとに1回から隔日に1回 |
| | 口腔外科手術 | ≥30 | ≥30 | 術後8～12時間の間に少なくとも1回 | | |
| | 大手術 | >50 （術後96時間以降は≥30） | >50 （術後96時間以降は≥30） | 96時間 | 12～24時間ごとに1回 | |

本試験に組み入れられ、本剤を一部でも投与された26例（OD群：25例¹⁶⁾、待機的手術群：1例、緊急手術群：1例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、選択除外基準を満たし1回以上本剤投与後24時間以内に止血評価が実施された19例（OD群：18例、待機的手術群：1例、緊急手術群：1例）がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

FASである19例の病型は、OD群で1型2例、2A型3例、2B型2例及び3型11例、待機的手術群の1例は1型、緊急手術群の1例は3型であった。

OD群18例における104件の手術以外の出血事象に対して本剤が投与された。出血事象の内訳は、重症度別に軽度48件、中等度31件、重度2件、不明23件、原因別に自然出血（月経過多含む）33件、外傷性出血52件、月経出血11件、原因不明8件、部位別に鼻粘膜25件、関節17件、歯肉粘膜11件、筋肉7件、皮膚4件、軟部組織3件、口腔粘膜3件、部位不明1件、多発／その他33件であった。出血事象1件あたりの本剤の総投与量の平均値±標準偏差は64.40±48.35 IU/kg、中央値〔範囲〕は51.03〔17.6, 365.9〕IU/kgであった。

主要評価項目は、手術以外の出血事象に対する治療が奏功¹⁷⁾（止血効果の判定基準は表10参照）した被験者数及び割合とされ、100%（18/18例）であった。104件の出血事象のうち、止血効果判定が得ら

¹⁵⁾ OD群及び待機的手術群ではスクリーニング後42日以内に、緊急手術群では本剤最終投与から168時間後以降に実施された。

¹⁶⁾ 緊急手術群と1例重複あり。

¹⁷⁾ 治療が奏効した被験者とは、当該被験者における出血事象に対する止血効果の判定スコアの平均値が2.5未満の場合と定義された。

れたのは 98 件であり¹⁸⁾、著効 97 件 (99.0%)、有効 1 件 (1.0%) であった。

表 10 手術以外の出血事象に対する止血効果の判定基準

| 判定 (スコア) | 軽度又は中等度の出血事象 | 大出血事象 ^{a)} (重度の事象を含む) |
|----------|--|---|
| 著効 (1) | <ul style="list-style-type: none"> • 実際の本剤投与回数が予測投与回数以下 • VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要 | <ul style="list-style-type: none"> • 実際の本剤投与回数が予測投与回数以下 • 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"> • 実際の本剤投与回数が予測投与回数より 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"> • 実際の本剤投与回数が予測投与回数の 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"> • 実際の本剤投与回数が予測投与回数より 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"> • 実際の本剤投与回数が予測投与回数の 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 |

a) 予測投与回数が 1 回又は 2 回の場合には有効と判定する回数が存在しなくなることから、以下のとおり評価することとされた。
 予測投与回数が 1 回の場合：1 回→著効、2 回→有効、3 回以上→やや有効又は無効
 予測投与回数が 2 回の場合：1~2 回→著効、3 回→有効、4 回以上→やや有効又は無効

周術期の止血管理に対する有効性として、周術期における本剤最終投与の 24 時間後又は術後 14 日のいずれか早い時点での全般的止血効果 (判定基準は表 11 参照) が評価され、待機的手術群 1 例における小手術 1 件 (口腔粘膜を用いた第 2 期粘膜尿道下裂再建術) 及び緊急手術群 1 例における小手術 1 件 (トンネル型中心静脈カテーテル及び皮下ポート除去) のいずれも著効と判定された。

表 11 周術期における止血効果の判定基準

| 判定 | 基準 |
|------|--|
| 著効 | 本剤投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な被験者に対して同じ種類の手術を実施したときに期待される止血効果と同じ又はそれ以上 (アドベイト投与の有無を問わない) |
| 有効 | 本剤投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な被験者に対して同じ種類の手術を実施したときに期待される止血効果とおそらく同じ (アドベイト投与の有無を問わない) |
| やや有効 | 本剤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の最善の止血効果より明らかに劣るものの、止血の維持に本剤投与の変更は不要 (アドベイト投与の有無を問わない) |
| 無効 | 止血効果は本剤の適切な投与にもかかわらず不十分で、出血は管理不能となり、本剤投与の変更が必要 |

安全性について、有害事象は 24/26 例 (92.3%) 125 件 (OD 群：23/25 例 (92.0%) 122 件、待機的手術群：2/2 例 (100%) 3 件) 認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

¹⁸⁾ 評価不実施又は原資料の紛失のため 2 例 6 件の成績が得られなかったが、いずれの出血事象も 1 回の本剤投与により回復したことが記録されている。

表 12 全体集団で 2 例以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

| 事象名 | 全体集団 (26 例) | OD 群 (25 例) | 待機的／緊急手術群 (2 例) |
|---------|----------------|----------------|--------------------|
| 嘔吐 | 4 (15.4) | 4 (16.0) | 0 |
| 発熱 | 4 (15.4) | 4 (16.0) | 0 |
| 上気道感染 | 4 (15.4) | 4 (16.0) | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 3 (11.5) | 3 (12.0) | 0 |
| 下痢 | 3 (11.5) | 3 (12.0) | 0 |
| 中耳炎 | 3 (11.5) | 2 (8.0) | 1 (50.0) |
| 咳嗽 | 3 (11.5) | 3 (12.0) | 0 |
| 発疹 | 3 (11.5) | 3 (12.0) | 0 |
| 貧血 | 2 (7.7) | 2 (8.0) | 0 |
| 小球性貧血 | 2 (7.7) | 2 (8.0) | 0 |
| 便秘 | 2 (7.7) | 2 (8.0) | 0 |
| 腹痛 | 2 (7.7) | 2 (8.0) | 0 |
| 悪心 | 2 (7.7) | 2 (8.0) | 0 |
| インフルエンザ | 2 (7.7) | 2 (8.0) | 0 |
| 上咽頭炎 | 2 (7.7) | 2 (8.0) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 2 (7.7) | 2 (8.0) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 2 (7.7) | 2 (8.0) | 0 |

例数 (%)

MedDRA/J ver.27.0

副作用¹⁹⁾は、1/26 例 (3.8%) 1 件 (OD 群：悪心 1 例 1 件) 認められたが、転帰は回復であった。重篤な有害事象は 5/26 例 (19.2%) 6 件 (OD 群：発熱、尿路感染、血管デバイス感染、エルシニア感染、外傷性血腫、強迫性障害各 1 例 1 件) 認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 海外第Ⅲb 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : SHP677-304 試験、実施期間：2019 年 4 月～2025 年 1 月)

071301 試験若しくは 071102 試験を完了した被験者又は 12 歳以上の重度の VWD 患者 (目標例数：最大 71 例 (071301 試験からの移行例：最大 22 例、071102 試験からの移行例：最大 34 例、コホート 4 : 7 ~15 例 (うち 3 型 VWD 患者を最低 5 例))) を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK を検討する非盲検非対照試験が海外 9 カ国 33 施設で実施された (表 13)。以降、特段の記載がない場合、コホート 3 ~5 の 18 歳未満の被験者に係る内容 (定期的投与に関するものを除く) を記載する。

表 13 SHP677-304 試験の対象被験者及び本剤投与の概要

| 先行試験 | SHP677-304 試験 (周術期投与は全てのコホートで実施可能) |
|--|--|
| <071301 試験> 18 歳以上の重度 VWD 患者 (VWF:RCo<20 IU/dL) 定期的投与・周術期投与 | 【コホート 1】 071301 試験と同じ用法・用量で定期的投与 |
| | 【コホート 2】 過去 6 カ月間に臨床的に重要な出血事象がなく、071301 試験よりも低用量及び／又は低頻度の用法・用量で定期的投与 |
| | 【コホート 6】 出血時投与 |
| <071102 試験> (7.1 項参照) 18 歳未満の重度 VWD 患者 (VWF:RCo<20 IU/dL) 出血時投与・周術期投与 | 【コホート 3】 過去 12 カ月に VWF 製剤による治療が必要な出血事象が 3 回以上認められた 12~17 歳の被験者を対象に定期的投与 |
| | 【コホート 5】 出血時投与 |
| | 【コホート 4】 12 歳以上の重度 VWD 患者 (VWF:RCo<20 IU/dL) を対象に定期的投与 |

¹⁹⁾ 本剤との因果関係が否定できない有害事象を記載した。なお、アドベイトとの因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

本剤及びアドベイトの出血時投与及び周術期投与における用法・用量は、被験者の体重や病型、出血の重症度、手術の種類等により調節することとされたが、一般的な投与指針として、表9とほぼ同様²⁰⁾の内容が示された。また、コホート4ではPK評価のため、本剤の定期的投与に先立ち、本剤50±5 IU/kgが単回静脈内投与された。

本試験に組み入れられ、本剤（治験薬として提供されたものに限る）を一部でも投与された18例（コホート3：1例、コホート4：1例、コホート5：16例）が安全性解析対象集団とされた。このうち選択除外基準を満たした全例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

FASである18例の病型は、コホート3の1例が3型、コホート4の1例が1型、コホート5で1型4例、2A型1例、2B型3例、3型8例であった。

コホート5の16例に167件の出血が認められた。出血事象の内訳は、重症度別に軽度91件、中等度68件、重度6件、欠測2件、原因別に自然出血（月経過多含む）73件、外傷性出血85件、月経出血5件、欠測4件、部位別に鼻粘膜43件、関節36件、口腔粘膜28件、皮膚21件、軟部組織13件、筋肉11件、月経9件、体腔4件、中枢神経系3件、血尿1件、その他48件であった。出血事象1件あたりの本剤の総投与量の平均値±標準偏差は56.11±33.13 IU/kg、中央値〔範囲〕は49.76〔28.68, 391.67〕IU/kgであった。167件の出血事象に対する本剤の止血効果が071102試験の表10と同様の基準に基づき評価され、著効163件（97.6%）、有効3件（1.8%）、欠測1件²¹⁾（0.6%）であった。

本剤による周術期の止血管理は、4例（コホート3：1例、コホート4：1例、コホート5：2例）における5件の手術（小手術4件（生検を伴う上部消化管内視鏡検査、部分半月板切除を伴う関節鏡検査、左膝関節鏡視下外側半月板部分切除、再発性鼻出血に対する粘膜下グルブラン注射）、口腔外科手術1件（乳歯の抜歯））で実施された。周術期の止血管理に対する有効性として、周術期における本剤最終投与の24時間後又は術後14日のいずれかの早い時点での全般的止血効果が071102試験の表11と同様の基準に基づき評価され、1件（左膝関節鏡視下外側半月板部分切除）が欠測であった以外は、全て著効であった。全般的止血効果が欠測であった1件についても、術中の止血効果は著効であった。

また、この他に治験薬ではなく市販の本剤を用いて大手術1件（コホート3で小手術が実施された1例、4本の第三大臼歯の抜歯）が実施された。治験薬以外の薬剤で治療されたため、全般的止血効果は評価されなかったが、術中の止血効果は有効であった。

安全性について、コホート5における有害事象は15/16例（93.8%）117件認められ、主な事象は表14のとおりであった。

表14 2例以上発現した有害事象（コホート5、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 本剤投与例（16例） | 事象名 | 本剤投与例（16例） |
|-----------|------------|--------|------------|
| COVID-19 | 8 (50.0) | サンバーン | 2 (12.5) |
| 上気道感染 | 6 (37.5) | 鼻閉 | 2 (12.5) |
| 嘔吐 | 4 (25.0) | 鉄欠乏 | 2 (12.5) |
| 咳嗽 | 4 (25.0) | 鉄欠乏性貧血 | 2 (12.5) |
| コロナウイルス感染 | 3 (18.8) | 発熱 | 2 (12.5) |
| 口腔咽頭痛 | 3 (18.8) | 四肢痛 | 2 (12.5) |
| ウイルス感染 | 2 (12.5) | ALT増加 | 2 (12.5) |
| 四肢損傷 | 2 (12.5) | 頭痛 | 2 (12.5) |

例数 (%)

MedDRA/J ver.27.1

²⁰⁾ 主な相違点は以下の2点であった。①初回出血エピソードに対する1回目投与の用法・用量も、その後の出血エピソードに対する1回目投与の用法・用量とする（在宅自己投与は最低1回医療機関で本剤投与を実施した後に可能）、②大手術後における本剤の最短投与期間を72時間とし、術後72時間以降のVWF:RCo及びFVIII:Cの血漿中目標トラフ値を30 IU/dL以上とする。

²¹⁾ 評価不実施又は原資料の不記載により成績が得られなかったが、1回の本剤投与により回復したことが記録されている。

副作用¹⁹⁾は認められなかった。重篤な有害事象は3/16例(18.8%)5件(転倒、医療機器使用部位溢出、コロナウイルス感染、低血圧、脊椎圧迫骨折)認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

周術期の止血管理を受けた4例における有害事象は、コホート5の1例に1件(交通事故)認められた。副作用¹⁹⁾、重篤な有害事象、死亡及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

本申請における臨床データパッケージについて、申請者は以下のように説明している。

本申請の目的は、VWD患者における出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理に対する本剤の18歳未満の用法・用量を追加することである。今回の申請にあたり、18歳未満のVWD患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(071102試験、7.1項参照)及び海外第Ⅲb相試験(SHP677-304試験、7.2項参照)の結果に基づき、有効性及び安全性を評価することとした。

臨床データパッケージに日本人患者は含まれていないが、以下の理由から071102試験及びSHP677-304試験での本剤の有効性及び安全性の評価は、日本人患者にも適用できると考える。

- VWDは病型別の発生頻度やその病態及び疾患経過に国内外で大きな差はなく、診断基準及びVWDの病型や重症度により治療法を選択する出血時投与の治療方針も国内外で同様である(血栓止血誌2021;32:413-81、Blood Adv 2021;5:280-300等)。また、周術期の治療方針についても国内外で違いはない。したがって、疾患特性における民族的要因は、本剤の有効性及び安全性に大きく影響しないと考えること。
- 18歳以上の重度のVWD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である071001試験では、手術以外での出血事象に対する止血効果について、全体集団と日本人部分集団で同様の成績が得られたこと。また安全性についても、日本人患者の安全性プロファイルに、外国人患者との違いを示唆する所見は認められなかったこと。
- 18歳以上の日本人患者と外国人患者のPKパラメータに民族差は示唆されなかったこと(令和2年2月6日付け「ボンベンディ静注用1300」審査報告書)。

機構は、以下のように考える。

初回審査時の判断と同様に、18歳未満においてもVWD患者の病型別発生割合等の疫学的背景、病態は国内外で大きな違いはなく、また、VWDの病型により選択する治療法が変わるため(1型及び一部の2型には酢酸デスマプレシンを投与)病型診断が重要であるが、重度の出血を引き起こす3型及び2型(特に2A型)VWD患者の出血時の止血管理としてVWFを補充する治療コンセプト等は国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本剤の有効性及び安全性への影響は大きくないことが想定される(血栓止血誌2008;19:311-8、N Engl J Med 2016;375:2067-80等)。

初回の審査では、18歳以上のVWD患者を対象とした本剤の臨床試験において、全体集団と日本人部分集団のPKに異なる傾向は認められていないこと、及び日本人被験者数は極めて限られていたものの止血効果について全体集団と日本人部分集団で同様の成績が得られていることを踏まえ、周術期投与を実施した日本人被験者の成績は得られていなかったが、周術期投与も含めて本剤の有効性は期待できる

として承認されている。

以上の検討内容、申請者の説明及び本邦において本剤の投与対象となる 18 歳未満の VWD 患者は極めて限られていることも考慮すると、071102 試験及び SHP677-304 試験に日本人被験者は含まれていないものの、当該試験成績を利用し、18 歳未満の日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 評価指標について

有効性の評価指標について、申請者は以下のように説明している。

071102 試験の主要評価項目は、初回申請時の主要な試験である 071001 試験と同様に（令和 2 年 2 月 6 日付け「ボンベンディ静注用 1300」審査報告書）、本剤の止血効果とした。止血効果は手術以外の出血事象に対する治療が奏効した被験者数及び割合について 4 段階評価（表 10）を用いて評価した。出血事象の治療奏効は 4 段階評価の判定スコアの平均値が 2.5 未満と定義した。統計学的検定は実施しなかった。主要な有効性評価は被験者単位で実施したが、副次評価項目として出血事象ごとの止血効果も評価した。また、周術期の止血管理に対する有効性については、治験担当医師による周術期における本剤最終投与 24 時間後又は術後 14 日のいずれか早い時点での 4 段階評価（表 11）を用いた全般的止血効果を副次評価項目として評価した。

SHP677-304 試験では、071102 試験と同じ 4 段階の止血効果判定基準を用い、副次評価項目として出血事象ごとの止血効果、及び探索的評価項目として治験担当医師による周術期における本剤最終投与 24 時間後又は術後 14 日のいずれか早い時点での全般的止血効果等々を評価した。なお、主要評価項目は定期的投与に関する評価項目のため、本申請における有効性評価データには含めていない。

機構は、申請者の説明を了承するが、以下のように考える。

初回審査時における判断（令和 2 年 2 月 6 日付け「ボンベンディ静注用 1300」審査報告書）と同様に、止血効果の 4 段階評価を 071102 試験及び SHP677-304 試験の判定基準として用いたこと、止血効果の平均値が 2.5 未満を治療奏効と定義することは理解するものの、071102 試験及び SHP677-304 試験において設定された評価基準は確立されたものではないことから、071102 試験の主要評価項目として設定された治療奏効割合による被験者ごとの評価だけでなく、出血事象ごとの評価も重要である。したがって、治療奏効割合による被験者ごとの評価に加え、出血事象ごとの評価と合わせて有効性を確認する。

7.R.2.2 出血時の止血治療と管理に対する有効性について

申請者は、本剤の出血時投与の有効性について、以下のように説明している。

071102 試験において、主要評価項目である手術以外の出血事象に対する治療が奏効した被験者数及び割合〔両側 95%信頼区間〕は、100 [81.5, 100.0] % (18/18 例) であった。出血事象ごとの止血効果について、止血効果判定結果が得られた 98 件の出血事象のうち著効又は有効と判定された出血事象の割合は 100% (98/98 件) であった。

SHP677-304 試験における 16 例 167 件の出血事象ごとの止血効果は、著効 163 件 (97.6%)、有効 3 件 (1.8%)、欠測 1 件 (0.6%) であった。

また、本剤が本邦で販売開始された 2020 年 8 月から実施した一般使用成績調査²²⁾ (全例調査) では、承認用法・用量に 18 歳未満の記載はないものの 18 歳未満の患者も登録されており、18 歳未満の患者 4 例 17 件の出血事象に対して本剤が投与され、出血事象ごとの止血効果²³⁾は著効 14 件 (82.4%)、有効 3 件 (17.6%) であった。

以上より、18 歳未満の幅広い年齢層を含む被験者が登録された 071102 試験及び SHP677-304 試験において、年齢層、VWD の病型、出血の原因、出血の重症度及び出血部位を問わず、全ての被験者において治療が奏効し、止血効果判定結果が得られた全ての出血事象の止血効果が著効又は有効であったこと、一般使用成績調査でも本剤の有効性を示唆する成績が得られていることから、本剤は 18 歳未満の患者においても 18 歳以上の患者と同様に有効性が認められたと考える。

機構は、7.R.1 項で述べたとおり、071102 試験で主要評価項目とされた治療奏効割合による症例ごとの評価は止血効果の評価として確立した方法とまではいえないものの、071102 試験、SHP677-304 試験及び一般使用成績調査における出血事象ごとの評価も合わせて検討すると、18 歳未満の患者での本剤の出血時投与における止血効果は示されており、18 歳未満の日本人患者においてもその有効性は期待できると判断した。

7.R.2.3 周術期の止血管理に対する有効性について

申請者は、本剤の周術期投与の有効性について、以下のように説明している。

071102 試験における 2 例 2 件の手術 (小手術 2 件 (「口腔粘膜を用いた第 2 期粘膜尿道下裂再建術」及び「トンネル型中心静脈カテーテル及び皮下ポート除去」各 1 件)) について、周術期の全般的止血効果判定は、いずれも著効であった。また、中間解析後に登録された 3 例 3 件の手術 (大手術 1 件 (アデノイド切除)、小手術 2 件 (包皮切除 2 件)) について、周術期における全般的止血効果は全て著効であった。

SHP677-304 試験における 4 例 5 件の手術 (小手術 4 件 (生検を伴う上部消化管内視鏡検査、部分半月板切除を伴う関節鏡検査、左膝関節鏡視下外側半月板部分切除、再発性鼻出血に対する粘膜下グルブラン注射各 1 件)、口腔外科手術 1 件 (乳歯の抜歯)) について、周術期の全般的止血効果は著効 4 件、欠測 1 件であった。なお、生検を伴う上部消化管内視鏡検査の小手術を受けた 1 例では、大手術 (4 本の第三大臼歯の抜歯) の際に市販の本剤による周術期の止血管理を受けており、治験薬以外の薬剤での治療であったため全般的止血効果の評価は実施されなかったが、術中の止血効果は有効であった。

また、本剤の一般使用成績調査 (全例調査) では、18 歳未満の患者 3 例 4 件の手術 (小手術 4 件 (歯肉切除・歯髄処置 1 件、腹腔鏡下虫垂切除術 1 件、抜歯 2 件)) に対して本剤が投与され、周術期の全般的止血効果²⁴⁾は著効 2 件、有効 2 件であった。

さらに、米国において 18 歳未満の VWD 患者を対象に本剤による周術期の止血管理に対する安全性及び有効性を検討したレトロスペクティブ研究 (CCR-2024-200475 試験) では、9 例の患者²⁵⁾で実施された 12 件の手術 (大手術 5 件 (「消化器及び泌尿生殖器」3 件、「耳、鼻及び喉」1 件、「関節関連」1 件)、

²²⁾ 目標症例数 75 例、本剤投与開始から 1 年間の観察期間とする調査で、2023 年 9 月 30 日までに本剤が処方された症例の情報が収集された。安全性評価対象症例が 128 例、有効性評価対象症例が 119 例であった (7.R.3.2 項参照)。

²³⁾ 表 10 と同じ評価基準が用いられた。

²⁴⁾ 表 11 と同じ評価基準が用いられた。

²⁵⁾ 年齢は 6~17 歳、病型は 1 型 6 例、2A 型 3 例、診断時の VWF:RCo は 4~55 IU/dL (20 IU/dL 未満は 4 例) であった。

小手術 7 件（「消化器及び泌尿生殖器」 2 件、「耳、鼻及び喉」 2 件、「皮膚関連」 1 件、「口腔内」 2 件）で本剤が投与された。12 件の手術のうち 8 件の手術（大手術 3 件、小手術 5 件）で手術の結果²⁶⁾が報告され、いずれも成功と報告された。

以上より、手術の種類によらず、本剤は 18 歳未満の患者においても 18 歳以上の患者と同様に有効性が認められたと考える。

機構は、VWD 患者における手術時の止血管理には VWF の補充が必要であること、また 071102 試験、SHP677-304 試験、一般使用成績調査及び CCR-2024-200475 試験の成績を踏まえると、18 歳未満の患者における本剤による周術期の止血効果は示されており、18 歳未満の日本人患者においてもその有効性は期待できると判断した。

以上の 7.R.2.2 及び 7.R.2.3 項に記載した機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について 7.R.3.1～7.R.3.2 項のように説明している。

7.R.3.1 臨床試験における安全性の成績について

071102 試験及び SHP677-304 試験において出血時投与又は周術期投与を実施した患者 27 例（出血時投与：25 例、周術期投与：6 例、重複あり）について、併合解析を行った（2 試験併合データ）。27 例に本剤が合計 413 回投与され、発現した有害事象の概要は表 15 のとおりであった。

表 15 有害事象の概要（2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| | 全体集団 (27 例) | 出血時投与 (25 例) | 周術期投与 (6 例) |
|-------------------------|----------------|-----------------|----------------|
| 全有害事象 | 25 (92.6), 238 | 24 (96.0), 234 | 3 (50.0), 4 |
| うち副作用 | 1 (3.7), 1 | 1 (4.0), 1 | 0 |
| 高度の有害事象 | 3 (11.1), 4 | 3 (12.0), 4 | 0 |
| うち副作用 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 6 (22.2), 11 | 6 (24.0), 11 | 0 |
| うち副作用 | 0 | 0 | 0 |
| 注目すべき有害事象 ^{a)} | 2 (7.4), 2 | 2 (8.0), 2 | 0 |

例数（%）、件数、副作用は本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。

a) 血栓塞栓性事象及び過敏症反応（アレルギー反応又はアナフィラキシー反応を含む）

出血時投与の 1 例で見られた 1 件の副作用（悪心）は、中等度²⁷⁾の事象であり転帰は回復であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、出血時投与の 3 例に 4 件（尿路感染、外傷性血腫、発熱、気道うっ血各 1 件）の高度の事象が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、出血時投与の 6 例に 11 件（コロナウイルス感染、尿路感染、血管デバイス感染、エルシニア感染、転倒、外傷性血腫、医療機器使用部位溢出、発熱、強迫性障害、低血圧、脊椎圧迫骨折各 1 件）認

²⁶⁾ 医師により「成功／失敗／合併症あり」のいずれかで評価された。

²⁷⁾ 重症度の判定基準は次のとおり。軽度：通常一過性であり、最小限の治療又は治療的介入を必要とする。一般的に、日常生活の通常の活動を妨げない。中等度：通常、特定の治療的介入によって軽減される。日常生活の通常の活動に支障をきたし、不快感を引き起こすが、重大な又は永続的な危害のリスクはない。高度：日常生活の通常の活動を中断させる、臨床状態に著しい影響を与える、又は集中的な治療的介入を必要とする。

められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

注目すべき有害事象は出血時投与の2例に2件（アレルギー性結膜炎、皮膚炎各1件）認められ、いずれも潜在的な過敏症反応として分類されたが、いずれも非重篤で本剤との因果関係は否定された。血栓塞栓性事象、高度の過敏症反応又はアナフィラキシー反応は認められなかった。

071102 試験から SHP677-304 試験のコホート 5 に移行した 1 例で、071102 試験のベースライン時以降、36 カ月目、39 カ月目、42 カ月目、48 カ月目及び 51 カ月目に FVIII に対する結合抗体が陽性と判定された。当該被験者は 071102 試験で本剤の投与（アドベイトの併用なし）を計 7 回受けたが、SHP677-304 試験に移行した後に、FVIII に対する結合抗体が陽性と判定され、SHP677-304 試験で本剤の投与を 2 回受けた（アドベイトの併用なし）。治療による抗体増強反応は認められず、止血効果及び安全性への影響は認められなかった。

年齢区分別の有害事象の概要は表 16 のとおりであり、18 歳未満の患者において有害事象プロファイルに年齢区分による明らかな違いは認められなかった。

表 16 年齢区分別の有害事象の概要（2 試験併合データ、安全性解析対象集団）

| | 全体集団 (27 例) | 6 歳未満 (5 例) | 6～11 歳 (11 例) | 12～17 歳 (11 例) |
|-------------------------|----------------|----------------|------------------|-------------------|
| 全有害事象 | 25 (92.6), 238 | 5 (100), 106 | 10 (90.9), 67 | 10 (90.9), 65 |
| うち副作用 | 1 (3.7), 1 | 0 | 0 | 1 (9.1), 1 |
| 高度の有害事象 | 3 (11.1), 4 | 1 (20.0), 2 | 2 (18.2), 2 | 0 |
| うち副作用 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 6 (22.2), 11 | 3 (60.0), 7 | 3 (27.3), 4 | 0 |
| うち副作用 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注目すべき有害事象 ^{a)} | 2 (7.4), 2 | 0 | 2 (18.2), 2 | 0 |

例数（%）、件数、副作用は本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。

a) 血栓塞栓性事象及び過敏症反応（アレルギー反応又はアナフィラキシー反応を含む）

また、071102 試験の中間解析後に登録された 3 例 3 件の手術については、本剤が合計 14 回投与され、うち 1 例に 1 件の有害事象（真珠腫）が発現したが、中等度、非重篤な事象で、本剤との因果関係は否定された。

7.R.3.2 製造販売後の安全性データについて

本剤は 2015 年 12 月 8 日に米国で製造販売承認を取得した。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告書（調査単位期間：2024 年 1 月 1 日～12 月 31 日）では、2024 年 12 月 31 日までに本剤が投与された累積推定曝露期間は約 █████ 人・年であり、当該調査期間中に得られた情報からは新たな安全性情報は特定されなかったことから、引き続き本剤のベネフィット・リスクバランスは良好に保たれていると考える。

また、本邦で実施された本剤の一般使用成績調査（全例調査）では、調査票を収集した症例のうち本剤未投与及び有害事象の有無が不明であった 1 例を除いた 128 例において、有害事象は 23/128 例（18.0%）、副作用は 4/128 例（3.1%）に認められ、2 例以上に発現した有害事象及び副作用はなかった。重篤な有害事象は 10/128 例（7.8%）に認められ、形質細胞性骨髄腫の 1 例を除き、本剤との因果関係は否定された。また、死亡は当該形質細胞性骨髄腫 1 例に認められた。本剤の重要な特定されたリスクである「ショック・アナフィラキシー」に該当する有害事象は 1/128 例（0.8%）に認められた発疹 1 件で、本剤と関連ありと判断されたが、転帰は回復であった。「血栓塞栓症」に該当する有害事象は 1/128 例（0.8%）に認

められた深部静脈血栓症 1 件であり、重篤な事象であった。本事象は、大手術（変形性股関節症に対する両側人工股関節置換術）において、術後投与の最終日から 1 週間後に発現したことから手術の合併症と考えられ、本剤との関連はないと判断された。転帰は軽快であった。重要な潜在的リスクである「インヒビターの発生」に該当する有害事象の発現は認められなかった。なお、18 歳未満の患者が 6 例（6 歳未満：1 例、6～11 歳：1 例、12～17 歳：4 例）登録され、出血時投与が 4 例及び周術期投与が 3 例（重複例 1 例あり）で実施されたが、いずれの症例においても副作用の発現は認められなかった。

さらに、米国における本剤の周術期投与に係るレトロスペクティブ研究（CCR-2024-200475 試験）では 9 例²⁵⁾が登録され、安全性について、ヨーロッパ血友病安全性監視システムプログラムで定義した有害事象及び治療下で見られたその他の副作用（過敏症／アレルギー反応、血栓塞栓性事象、VWF に対するインヒビターの発生、治療下で見られた副作用、輸血感染症、悪性腫瘍、心血管イベント、神経学的事象及び死亡を含む）の発現は認められなかった。手術前の観察期間に、2 例で 3 件のアレルギー反応が認められたが、いずれも本剤ではなく血漿由来 VWF 濃縮製剤と関連したものであった。

以上より、既知の安全性プロファイルと比較して、18 歳未満の患者において、新たな安全性上の懸念は見られていないと考える。

機構は、提出された臨床試験の成績及び製造販売後の安全性情報からは、18 歳未満の患者において新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、本剤の安全性プロファイルは忍容可能と考える。なお、本剤の医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスクとされているショック・アナフィラキシー及び血栓塞栓症、並びに重要な潜在的リスクとされているインヒビターの発生は認められなかったが、実施中の臨床試験や製造販売後において新たな情報が得られた場合には、適切かつ速やかに医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 出血時投与に関する用法・用量について

出血時投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

071102 試験及び SHP677-304 試験の出血事象に対する止血治療での用法・用量は、既承認の 18 歳以上における用法・用量と同じ 40～80 IU/kg の範囲で出血事象の種類や重症度、投与前の VWF:RCo や FVIII:C など、各被験者の臨床状態を考慮して個別に設定することとした（詳細は表 9 参照）。その結果、全ての被験者で治療が奏効し、止血効果判定結果が得られた全ての出血事象の止血効果が著効又は有効であった（7.R.2.2 項参照）。また、安全性についても、各年齢層で臨床的に明らかな問題は見られなかった（7.R.3.1 項参照）。これらの有効性及び安全性の成績は、これまでに得られている 18 歳以上の患者における成績と同様であった。

臨床試験における本剤の投与回数及び投与量について検討するため、071102 試験の OD 群及び／又は SHP677-304 試験のコホート 5 で本剤による出血時投与を受け、少なくとも 1 回の止血効果判定結果を

有する 21 例における手術以外の出血事象 270 件²⁸⁾を対象に、併合解析を行った。多くの事象は本剤の 1 回投与で止血され (237 件 (87.8%))、それ以外は、2 回投与 19 件 (7.0%)、3 回投与 4 件 (1.5%)、5 回投与 1 件 (0.4%)、5 回超投与 3 件 (1.1%) 及び欠測 6 件 (2.2%) であった。出血事象 1 件あたりの本剤の投与量 (投与 1 回あたり) の中央値 [範囲] は、49.1 [17.6, 98.6] IU/kg であった。出血の重症度別の出血事象 1 件あたりの本剤の投与量 (投与 1 回あたり) の中央値 [範囲] は、軽度の出血 (139 件) では 49.2 [17.6, 98.6] IU/kg、中等度の出血 (98 件) では 49.2 [36.3, 66.7] IU/kg、大出血/重度の出血 (8 件) では 49.5 [36.3, 58.7] IU/kg 及び重症度不明の出血 (25 件) では 48.5 [46.9, 63.0] IU/kg であり、止血効果判定は中等度の出血で有効と判定された 4 件及び欠測 7 件 (中等度の出血 1 件及び重症度不明の出血 6 件) を除き、いずれも著効であった。VWD の病型別の出血事象 1 件あたりの本剤の投与量 (投与 1 回あたり) の中央値 [範囲] は、1 型 (83 件) では 51.0 [18.3, 98.6] IU/kg、2A 型 (46 件) では 48.5 [17.6, 61.8] IU/kg、2B 型 (18 件) では 50.3 [44.4, 58.9] IU/kg、3 型 (123 件) では 48.1 [25.5, 79.8] IU/kg であり、止血効果判定は有効と判定された 4 件 (1 型 1 件、3 型 3 件) 及び欠測 7 件 (2A 型 6 件、3 型 1 件) を除き、いずれも著効であった。アドベイトが併用投与された出血事象は 74 件であり、3 件を除きいずれの事象もアドベイト投与は 1 回のみであった。

また、PPK 及び PPK/PD モデルによる検討の結果、18 歳以上と 18 歳未満の患者で VWF:RCo の PK パラメータ及び FVIII:C の曝露量パラメータに臨床的に意味のある差はないと考えられることから (6.3.1 及び 6.3.3 項参照)、18 歳以上の患者と同様に、18 歳未満の患者においても 40~80 IU/kg の範囲で個々の患者の臨床状態に応じて投与量を調節することで、目標とする VWF:RCo 及び FVIII:C の活性値を達成することが可能と考える。

以上の点に加え、凝固線溶系システムは 18 歳以上と 18 歳未満で大きな違いはなく、VWD 患者における VWF 治療による反応性も 18 歳以上と 18 歳未満で大きな違いはないことも踏まえ、18 歳未満の VWD 患者における出血時の止血治療と管理に係る本剤の用法・用量は 18 歳以上と同一とした。なお、18 歳未満の患者を対象とした出血傾向の抑制のための定期的な投与に係る用法・用量については開発中であり、現時点では有効性及び安全性が確立していないことから、添付文書の用法・用量に関連する注意において、出血傾向の抑制のための定期的な投与は 18 歳以上を対象とする旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

VWD では、病型、出血事象の重症度、投与前の VWF:RCo 及び FVIII:C 等を考慮して個別の出血事象ごとに投与量を調整することが一般的であること、及び既承認の 18 歳以上と同様の用法・用量の設定で実施された臨床試験において、18 歳未満の患者でも有効性及び安全性が確認されたことから、18 歳未満の患者における出血時投与の用法・用量を 18 歳以上と同一とすることは可能である。また、出血傾向の抑制のための定期的な投与については、18 歳未満の VWD 患者を対象に現在実施中の国際共同第Ⅲ相試験 (TAK-577-3001 試験) の成績等に基づき用法・用量を設定することが適切であることから、添付文書における申請者の対応は受入れ可能である。

²⁸⁾ SHP677-304 試験では、出血時投与の評価対象となる出血事象を非手術時に限定していなかったことから、7.2 項に記載した 167 件の出血のうち 1 件が待機的手術時に発現した出血であり、治験担当医師により出血事象とされた。本項では手術以外の出血事象について記載することから、当該事象を除外して記載した。

7.R.4.2 周術期投与に関する用法・用量について

周術期投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

071102 試験及び SHP677-304 試験における周術期の止血管理では、手術の種類、術前までに実施した PK/PD 評価の結果、VWF:RCo 及び FVIII:C を考慮して患者ごとに周術期の投与量を設定することとした（詳細は表 9 参照）。その結果、071102 試験及び SHP677-304 試験で本剤による周術期の止血管理を受けた 6 例 7 件²⁹⁾について、12 歳未満のデータは限られるものの、得られたデータの範囲では、18 歳以上と同様に周術期の止血管理における本剤の有効性が確認され、安全性についても臨床的に明らかな問題は見られなかった（7.R.2.3 及び 7.R.3.1 項参照）。

臨床試験における本剤の投与状況について、6 例 7 件の手術では、いずれも術前に本剤が priming dose 及び／又は loading dose として 1 回又は 2 回（平均 1.4 回）投与され、その投与量の中央値〔範囲〕は 62.1 [48.2, 100.0] IU/kg、1 回あたりの投与量は 26.5～62.1 IU/kg であった。術中に本剤を投与された手術はなかったが、6 件では術後に本剤が 1～4 回（平均 2.5 回）投与され、その投与量の中央値〔範囲〕は 131.0 [52.6, 248.3] IU/kg、1 回あたりの投与量は 26.7～62.1 IU/kg であった。アドベイトが併用投与された手術は 3 件で、術前投与が 2 件、術後投与が 1 件であった。

また、PPK 及び PPK/PD モデルによる検討の結果、18 歳以上と 18 歳未満の患者で VWF:RCo の PK パラメータ及び FVIII:C の曝露量パラメータに臨床的に意味のある差はないと考えられることから、18 歳以上の患者と同様に、18 歳未満の患者においても個々の患者の臨床状態に応じて投与量を調節することで、目標とする VWF:RCo 及び FVIII:C の活性値を達成することが可能と考える。

なお、SHP677-304 試験では本剤の周術期投与の一般的な指針を、既承認の 18 歳以上の患者に対する用法・用量に関連する注意と同様としたが、071102 試験ではより慎重に術後の経過を観察するため、大手術後の本剤の術後最短投与時間を 96 時間、VWF:RCo 及び FVIII:C の目標トラフ値を手術後 96 時間まで 50%超と設定した。その結果、071102 試験の中間解析後に登録された被験者及び SHP677-304 試験で市販の本剤が投与された大手術を含め、071102 試験及び SHP677-304 試験で実施された手術では、いずれも術後 72 時間以内に本剤の有効性が認められ、安全性についても特段の問題は認められなかったことから、用法・用量に関連する注意における記載は 18 歳以上の患者に対するものから変更する必要はないと考える。

VWD 患者の周術期の止血管理においては、術中の過量な出血及び術後の出血を予防するのに十分な VWF:RCo 及び FVIII:C を維持することが重要である。また、VWD の病態は 18 歳以上と 18 歳未満の患者で同様であり、凝固線溶系システムも大きな違いはない。周術期の出血の程度及びそれに伴う止血凝固反応は VWD の病型と重症度の影響を受けるが、年齢には依存せず、VWD と FVIII の治療による反応性は周術期においても 18 歳以上と 18 歳未満で大きな違いはない。したがって、周術期の止血管理において参照する VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標値に年齢による区別は不要と考える。

以上より、18 歳未満の VWD 患者における周術期の止血管理に係る用法・用量、及び用法・用量に関連する注意は、既承認の 18 歳以上の患者と同じ設定とすることが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、周術期の止血管理に係る用法・用量及びその注意喚起について、申請者の提案どおりとすることは可能と判断した。

²⁹⁾内訳は、それぞれの試験の開始時の年齢で、6 歳 1 例（1 件）、12 歳 4 例（5 件）、15 歳 1 例（1 件）であった。071102 試験の中間解析後に登録された 3 例（7.R.2.3 項参照）の年齢は 6 歳（■手術）、■歳（■手術）及び 12 歳（■手術）であった。

7.R.4.3 併用する FVIII 製剤について

VWF は FVIII のキャリア蛋白であり、VWD 患者では FVIII:C も低値であることが多いため 071102 試験及び SHP677-304 試験では、本剤投与とともに FVIII の補充も行われた。本剤と併用する FVIII 製剤の種類について、申請者は以下のように説明している。

071102 試験及び SHP677-304 試験では FVIII 製剤としてアドベイトのみが併用されたが、以下の理由からアドベイト以外の rFVIII 製剤及び pdFVIII 製剤も併用可能と考える。

(rFVIII 製剤について)

- 本剤の作用機序は、併用する rFVIII 製剤の種類の違いの影響を受けないと考えるため、アドベイト以外の rFVIII 製剤を用いることによる有効性及び安全性に対する新たな影響は想定されない。
- 本剤の一般使用成績調査（全例調査）では 163 件の出血事象のうち、4 件でアドベイト以外の rFVIII 製剤が投与された。その内訳は、ノボエイト 2 件、アディノベイト 1 件、コバルトトリイ 1 件であった。また、67 件の手術のうち、術前に 5 件（アディノベイト 3 件、イロクテイト 1 件、コバルトトリイ 1 件）及び術中に 3 件（アディノベイト、コバルトトリイ、ヌーイック各 1 件）でアドベイト以外の rFVIII 製剤が併用された。これらアドベイト以外の rFVIII 製剤が併用された被験者において、臨床的に問題となる有効性及び安全性への影響は認められなかった。

(pdFVIII 製剤について)

- pdFVIII 製剤を用いる場合には、pdFVIII 製剤における潜在的な感染症のリスク、及び pdFVIII 製剤のうち VWF を含む製剤では本剤の投与量に注意をする必要がある。それ以外の点については rFVIII 製剤と同様に、本剤の作用機序を考慮すると、pdFVIII 製剤を併用することによる有効性及び安全性に対する新たな影響は想定されない。
- 上述の一般使用成績調査では、163 件の出血事象のうち、8 件で pdFVIII 製剤（コンファクト F）が併用された。また、67 件の手術のうち、術前に 1 件で pdFVIII 製剤（コンファクト F）が併用された。これら pdFVIII 製剤が併用された被験者において、臨床的に問題となる有効性及び安全性への影響は認められなかった。

以上より、18 歳以上の患者と同様に、18 歳未満の患者でも本剤と併用する FVIII 製剤として、アドベイト以外の rFVIII 製剤及び pdFVIII 製剤が使用可能と考える。ただし、pdFVIII 製剤を併用する場合には本剤の投与量に注意する必要があることから、18 歳未満の VWD 患者においても、現行の添付文書 7.1 項に記載している以下の内容の注意喚起を行う必要があると考える。

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。

機構は、申請者の説明を了承し、18 歳未満の患者についても、併用する FVIII 製剤を臨床試験で併用されたアドベイトのみに限定する必要はないが、pdFVIII 製剤の併用時には本剤の用量を調整する旨の

注意喚起が必要であると考え。また、実臨床では臨床試験で併用されたアドベイト以外の FVIII 製剤との併用も想定されることから、製造販売後調査等において併用された FVIII 製剤の情報も収集し、得られた情報を医療現場へ適切に提供することが重要と考える。

7.R.4.4 在宅自己投与について

在宅自己投与について、申請者は以下のように説明している。

071102 試験及び SHP677-304 試験では、条件を満たした場合に在宅自己投与を可能とし（7.1 及び 7.2 項参照）、15 例³⁰⁾の患者において 106 回の在宅自己投与が実施されたが、在宅自己投与に係る有害事象及び投与手技上の問題や有効性への影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

現時点では在宅自己投与時の安全性及び有効性について特段の懸念は示唆されていないものの、在宅自己投与について、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者等が確実に投与できるための教育訓練を実施するとともに、本剤投与によるリスクと対処法を患者等が理解したことを確認した上で実施することが適切である。また、何らかの異常が認められた場合や止血効果が不十分な場合には速やかに医療機関に連絡すること、在宅自己投与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等の適切な処置を行うことを注意喚起する必要がある。

071102 試験及び SHP677-304 試験では、在宅自己投与を実施した 18 歳未満の患者は 15 例と少なく、また、日本人患者の情報も得られていないことから、製造販売後調査等により承認後も情報収集に努め、得られた情報を医療現場へ適切に提供する必要がある。

以上の 7.R.4.1～4 項に記載した機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下において、18 歳未満の VWD 患者に対する出血時の止血治療又は周術期の止血管理における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、特定使用成績調査（目標症例数：13 例、観察期間：1 年）の実施を計画している。本調査では、ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症及びインヒビターの発生を含む有害事象の発現状況等について情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

071102 試験及び SHP677-304 試験について、本邦から参加していないことに加え、6 歳未満の患者における周術期の止血管理については検討されていないこと、併用された FVIII 製剤はアドベイトのみであったこと、及び在宅自己投与を実施した患者の情報が限られていることを踏まえると、申請者が提案する特定使用成績調査において、FVIII 製剤の投与状況を含む患者の背景情報、安全性及び有効性に関する情報を可能な限り多く収集することが適切である。当該調査で得られた情報については、臨床試験における成績との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討するとともに、適切

³⁰⁾ 年齢区分別の内訳は次のとおり。6 歳未満：2 例、6～11 歳：3 例、12～17 歳：10 例

かつ速やかに医療現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 18 歳未満の von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 1 月 16 日

申請品目

[販 売 名] ボンベンディ 静注用 1300
[一 般 名] ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 10 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤は必要に応じて FVIII 製剤が併用されるが、FVIII 製剤には従来の VWF に結合するものに加え、VWF に結合しないものも最近承認されたことから、後者を使用する場合には注意が必要である。

機構は、本剤と FVIII 製剤の併用状況、併用時の有効性及び安全性等について引き続き情報収集した上で、医療現場へ適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性及び製造販売後の検討事項並びに医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本邦からは 071102 試験及び SHP677-304 試験のいずれにも参加しておらず、また、これらの試験における検討にも限りがあることを踏まえると、本邦での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ことを目的とした特定使用成績調査を実施し、得られた情報を適切かつ速やかに医療現場へ提供することは重要である。
- 臨床試験では止血効果及び安全性に影響するような VWF や FVIII に対するインヒビターの発生は認められていないが、今後も注意深くモニタリングしていく必要がある。

機構は、審査報告 (1) の 7.R.5 項における検討及び専門協議の議論も踏まえ、現時点における本剤の

医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 18 及び表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

| 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 | ・該当なし |

(本申請による変更なし)

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|---|------------------------|
| ・市販直後調査「18 歳未満」 ・一般使用成績調査（全例調査） ・特定使用成績調査「18 歳未満」 | ・市販直後調査「18 歳未満」による情報提供 |

(下線部追加、終了した活動は記載していない)

表 19 特定使用成績調査「18 歳未満」計画の骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目的 | 使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討 |
| 調査方法 | 中央登録方式（実施医療機関では対象患者の全症例を登録する） |
| 対象患者 | 18 歳未満の VWD 患者（投与目的：出血時の止血治療と管理又は周術期の止血管理） |
| 観察期間 | 本剤投与開始から 1 年間 |
| 予定症例数 | 13 例（安全性解析対象症例として） |
| 主な調査項目 | 患者背景、本剤の投与目的、出血事象・手術の詳細、本剤の投与状況、在宅自己投与実施の有無、FVIII 製剤の投与状況、併用薬、臨床検査（VWF:RCo、FVIII:C 等）、有害事象、有効性評価 |

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品に指定されていること、本申請は 18 歳未満の患者に対する用法・用量を追加する新用量医薬品としての申請であり、本邦において 18 歳以上の患者に対して一定の使用経験を有することから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 6 年 1 日と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

(本申請による変更なし)

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。
通常、体重 1 kg 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。

(申請時から変更なし)

[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。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|----------------------|--|----------------------------------|
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AUC _{0-72h} | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hours postdose | 投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-96h} | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 96 hours postdose | 投与後 0 時間から 96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-∞} | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity | 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| CHO 細胞 | Chinese hamster ovary cells | チャイニーズハムスター卵巣細胞 |
| CL | Total clearance | 全身クリアランス |
| C _{last} | Last observed quantifiable plasma concentration | 最終定量可能時点における血漿中濃度 |
| C _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素結合免疫吸着測定法 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FVIII | Coagulation factor VIII | 血液凝固第 VIII 因子 |
| FVIII:C | Coagulation factor VIII activity | 血液凝固第 VIII 因子活性 |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| IgM | Immunoglobulin M | 免疫グロブリン M |
| I _{max} | Maximum inhibitory effect | 最大阻害効果 |
| IR | Incremental recovery | 上昇回収率 |
| IU | International units | 国際単位 |
| K _{out} | Rate constant of degradation of FVIII:C | FVIII:C の分解速度定数 |
| MRT | Mean residence time | 平均滞留時間 |
| NCA | Noncompartmental analysis | ノンコンパートメント解析 |
| OD | On demand | オンデマンド |
| PD | Pharmacodynamic(s) | 薬力学 |
| PD _{endo} | Baseline endogenous levels of FVIII:C | FVIII:C のベースライン値 |
| pdFVIII | Plasma-derived coagulation factor VIII | 血漿由来血液凝固第 VIII 因子 |
| pdVWF | Plasma-derived von Willebrand factor | 血漿由来フォン・ヴィレブランド因子 |
| pdVWF/FVIII | Plasma-derived von Willebrand factor/coagulation factor VIII | 血漿由来フォン・ヴィレブランド因子/血液凝固第 VIII 因子 |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PPK | Population PK | 母集団薬物動態 |
| rFVIII | Recombinant coagulation factor VIII | 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 |
| rFurin | Recombinant Furin | 遺伝子組換えフェーリン |
| t _{1/2z} | Terminal phase half-life | 終末相における消失半減期 |
| t _{max} | Time to reach the maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| V _c | Central volume of distribution | 中心コンパートメントの分布容積 |
| V _{FVIII:C} | Volume of distribution of FVIII:C | FVIII:C の分布容積 |

| | | |
|-----------------|---|---|
| V _{ss} | Volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |
| VWD | von Willebrand disease | フォン・ヴィレブランド病 |
| VWF | von Willebrand factor | フォン・ヴィレブランド因子 |
| VWF:Ag | von Willebrand factor: antigen | フォン・ヴィレブランド因子抗原 |
| VWF:CB | von Willebrand factor: collagen binding | フォン・ヴィレブランド因子コラーゲン結合活性 |
| VWF:RCo | von Willebrand factor: Ristocetin cofactor activity | フォン・ヴィレブランド因子リストセチンコファクター活性 |
| アディノベイト | — | ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)、アディノベイト静注用キット 250、同 500、同 1000、同 1500、同 2000、同 3000 |
| アドベイト | — | ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)、アドベイト静注用キット 250、同 500、同 1000、同 1500、同 2000、同 3000 |
| イロクテイト | — | エフラロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)、イロクテイト静注用 250、同 500、同 750、同 1000、同 1500、同 2000、同 3000、同 4000 |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| コバールトリイ | — | オクトコグ ベータ (遺伝子組換え)、コバールトリイ静注用 250、同 500、同 1000、同 2000、同 3000 |
| コンファクトF | — | 乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、コンファクト F 静注用 250 単位、同 500 単位、同 1000 単位 |
| ヌーイック | — | シモクトコグ アルファ (遺伝子組換え)、ヌーイック静注用 250、同 500、同 1000、同 2000、同 2500、同 3000、同 4000 |
| ノボエイト | — | ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)、ノボエイト静注用 250、同 500、同 1000、同 1500、同 2000、同 3000 |
| 本剤 | — | ボンベンディ静注用 1300 |
| 本薬 | — | ボニコグ アルファ (遺伝子組換え) |