ボンベンディ静注用 1300

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯／承認申請の経緯 2
1.5.2 疾患の病態及び治療 2
1.5.3 開発の経緯 3
1.5.3.1 品質 3
1.5.3.2 非臨床試験 3
1.5.3.3 臨床試験 3
1.5.4 申請効能・効果以外での開発 7
1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量 7
1.5.6 治験相談等の経緯 7
1.5.7 本剤の特徴及び有用性 8
1.5.8 参考文献 8

表

表 1.5.3-1 開発の経緯 6
表 1.5.5-1 効能又は効果、用法及び用量 7

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯／承認申請の経緯

ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、ボニコグ　アルファ）は、精製された遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子であり、von Willebrand 因子（VWF）欠乏症患者に対する補充療法を目的として開発された。

国内では、18 歳以上の成人 von Willebrand 病（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を適応として、2020 年 3 月に「von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制」の効能又は効果で医薬品製造販売承認を取得した。また、2022 年 3 月には、18 歳以上の VWD 患者における出血傾向の抑制のための定期的な投与（以下、定期補充療法）における用法及び用量に関連する注意、並びに臨床試験成績について、電子化された添付文書改訂を行った。

薬効分類は、「血液製剤類（薬効分類番号：634）」である。

小児 VWD 患者を対象とした海外第 3 相試験（071102 試験）及び海外第 3b 相継続投与試験（SHP677-304 試験）の結果が得られたことから、18 歳未満の VWD 患者の出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理における用法及び用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）を行う。

1.5.2 疾患の病態及び治療

VWD は最も頻度が高い遺伝性出血性疾患であり、その病因及び病態は小児患者と成人患者で同様である。主症状である出血事象は、VWD の病型により患者ごとに様々であり、非常に軽度でほとんど目立たないものから、頻繁で重度の出血まで様々であり、鼻出血などの粘膜出血、あざ（皮下出血）ができやすい、手術中、手術後又は歯科処置後の出血、また、女性の場合は月経過多などがある。特に血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性（FVIII:C）の低下が著しい 2 型及び 3 型 VWD では重症の出血をきたしやすく、関節出血や筋肉内血種を発症し、さらには、繰り返す関節出血により関節障害や貧血などをきたすこともある。このような多様な症状は、VWD の病型と重症度、個々の患者の身体的活動の内容や程度並びに併存疾患などの他の要因の影響を受けるが、年齢には依存しない。VWD 患者、特に重度 VWD 患者では、重篤な、時には生命を脅かす出血事象のリスクがあり、迅速に適切な VWF 及び FVIII のレベルにするための即時の VWF 補充療法及び／又は適切な VWF 及び FVIII のレベルを維持するための予防的な VWF 補充療法が必要である。さらに、VWD はあらゆる年齢層の患者に対して生活の質に悪影響を及ぼし、特に小児患者では保護者や介護者においても負担となる（2.5.1.2.1）。

また、以上のような VWD の疾患特性（病因、病態、診断及び治療）は国内外で大きな違いはない（2.5.1.2）。

VWD の治療の原則は不足する凝固因子の補充であり、低下した VWF 及び FVIII を補正することにより、出血時の止血治療及び観血的処置時の出血予防を行うことであり、治療方針に国内外で違いはない。

VWD 患者の出血時の止血治療には、デスモプレシン酢酸塩水和物（DDAVP）、VWF による補充療法〔血漿由来 VWF/FVIII（pdVWF/FVIII）製剤を含む〕、抗線溶剤及び輸血など

が用いられる。手術のような状況的／条件的予防のための治療には、DDAVP、pdVWF/FVIII 製剤及びトラネキサム酸などが用いられる。

現在、国内で小児の VWD 治療に使用可能な薬剤は、DDAVP（デスモプレシン静注用）及び pdVWF/FVIII 製剤（コンファクト F 静注用及びコンコエイト-HT）であり、補助療法としては抗線溶剤や局所止血剤が使用されている（2.5.1.2.3）。

既存の pdVWF/FVIII 製剤は、製剤ごとに VWF 及び FVIII の含量が異なるため、VWD 患者への投与に際しては、出血症状などを考慮したうえで、各製剤の VWF 及び FVIII の含量を踏まえて用量を決定する必要がある。また、FVIII が過剰蓄積すると血栓症が発現するリスクとなるため、血栓予防対策や投与時の用量調整が求められる（2.5.1.2.3）。

1.5.3 開発の経緯

臨床開発の経緯を表 1.5.3-1 に示した。

1.5.3.1 品質

本一変申請において、新たな試験は実施していない。

1.5.3.2 非臨床試験

本一変申請において、新たな非臨床（薬理・薬物動態・毒性）試験は実施していない。

1.5.3.3 臨床試験

本一変申請では、非日本人の小児 VWD 患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（071102 試験）及び海外第 3b 相継続投与試験（SHP677-304 試験）を評価資料とし、071102 試験の中間解析結果（データカットオフ日：2023 年 12 月 1 日）及び SHP677-304 試験の OD 治療又は周術期の止血管理を受けた小児被験者の最終データを用いた。

以下に、071102 試験及び SHP677-304 試験の概要を示した。

（1）071102 試験

On-demand（OD）群、待期的手術群及び緊急手術群の 3 つの投与群で構成された。OD 群及び手術群（待期的手術群及び緊急手術群）に組み入れられた被験者に対して、ボニコグ アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与後のボニコグ　アルファの薬物動態（PK）〔VWF リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）、VWF 抗原（VWF:Ag）、VWF コラーゲン結合活性（VWF:CB）〕及び薬力学（PD）（FVIII:C）を評価した。OD 群では、12 ヵ月間（継続投与試験である SHP677-304 試験へのロールオーバー被験者は最長 18 ヵ月間）の観察期間中に発現した手術以外の出血事象に対してボニコグ　アルファ 40～80 IU/kg を単独投与又はアドベイト 30～45 IU/kg と併用投与した。小手術又は大手術を受ける被験者については、必要に応じて術前及び術後にボニコグ　アルファを投与した。ボニコグ　アルファの投与量及び投与頻度は、外科的／侵襲的処置の種類、VWF:RCo 及び FVIII:C により被験者ごとに決定した。待期的手術の場合は、術前の PK 及び PD 評価の結果も考慮することとした。OD 群又は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計画とした。OD 群

の組入れを終了したため、中間解析を実施した。中間解析時点で手術群への組入れは継続中である。

OD 群の 18 例 104 件の手術以外の出血事象に対してボニコグ　アルファが投与された。18 例全例（100%）で治療が奏効した（95%信頼区間：[81.5, 100.0]）。止血効果判定スコアの平均値（標準偏差）は 1.01（0.039）であった。1 例あたりの出血事象の件数の平均値（標準偏差）は 5.8（4.98）であった。ボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象 104 件のうち、止血効果判定結果が得られた出血事象は 98 件であった。98 件すべての止血効果が「著効」（97 件）又は「有効」（1 件）であった（「著効」又は「有効」であった出血事象の割合の 95%信頼区間：[96.3, 100.0]）。年齢群別（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）の部分集団解析では、一貫した有効性が示された。年齢群、VWD の病型、出血の重症度、出血部位及び出血の原因を問わず、すべての被験者において治療が奏効した。これらの結果から、すべての年齢層の小児の VWD 患者の出血事象に対する OD 治療におけるボニコグ　アルファの有効性が示された。

データカットオフ時点で、2 件の手術（待期的手術及び緊急手術各 1 件）で治験薬による周術期の止血管理が行われた。いずれの手術も侵襲性の低い小手術であった。ボニコグ　アルファの全般的止血効果は「著効」（100%）（95%信頼区間：[15.8, 100.0]）であり、術中の止血効果は「著効」（100%）（95%信頼区間：[15.8, 100.0]）であった。また、失血量評価（予測失血量に対する実際の術中失血量により評価）はいずれの手術も「著効」であり、術後に出血は報告されなかった。

OD 群の 1 例（3.8%）でみられた悪心（中等度）はボニコグ　アルファとの因果関係が否定されなかった。死亡、試験中止に至った treatment-emergent adverse event（TEAE）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE、血栓塞栓性事象及び特に注目すべき有害事象の高度のアレルギー反応又は過敏症反応はみられなかった。VWF に対する中和抗体又は結合抗体、及び FVIII に対する中和抗体が発現した被験者もみられなかった。

（2）SHP677-304 試験

中間解析は、小児 VWD 患者の出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理におけるボニコグ　アルファ（アドベイト併用の有無を問わない）の有効性、安全性及び薬物動態を評価することを目的として実施した。手術以外の出血事象の治療と管理は、071102 試験から移行し、OD 治療を継続する小児被験者を対象としたコホート 5 で評価した。周術期の止血管理は、コホート 3（071102 試験から移行して定期補充療法に切り替える小児被験者）、コホート 4（新規に組み入れられ、定期補充療法を開始する小児被験者）及びコホート 5 の手術を受けた小児被験者を対象として評価した。なお、2025 年 ▌月に試験が完了（CSR 作成が完了）したため、最終データに基づき承認申請書添付資料を更新した。

16 例（100%）167 件の出血事象に対してボニコグ　アルファが投与された。これら 16 例（いずれも 071102 試験から移行し、OD 治療を継続）の結果から、ボニコグ　アルファの単独投与又はアドベイトとの併用投与は、小児の VWD 患者の手術以外の出血事象に対し、3 つの年齢層すべてにおいて引き続き有効であることが示された。ボニコグ　アルファが投与された出血事象 167 件の全般的止血効果は、「著効」163 件（97.6%）及び「有効」3 件（1.8%）であり、1 件（0.6%）が欠測であった。年齢層間で大きな違いはみられなかった。

小手術又は口腔外科手術を受けた 4 例の 5 件（生検を伴う上部消化管内視鏡検査の小手術、部分半月板切除を伴う関節鏡検査の小手術、左膝関節鏡視下外側半月板部分切除の小手術、乳歯の抜歯の口腔外科手術及び再発性鼻出血に対する粘膜下グルブラン注射の小手術）の周術期の止血管理において、ボニコグ　アルファが単独投与又はアドベイトと併用投与された。周術期における全般的止血効果は「著効」4 件（80.0%、小手術 3 件及び口腔外科手術 1 件）であり、1 件（20.0%、小手術）が欠測であった。欠測の 1 件では、術中の止血効果は「著効」であった。一方、術中の止血効果及び失血量評価（予測失血量に対する実際の失血量により評価）は「著効」4 件（80.0%、小手術 3 件及び口腔外科手術 1 件）であり、1 件（20.0%、小手術）が欠測であった。欠測の 1 件では、全般的止血効果は「著効」であった。コホート 3 の 1 例は、大手術において市販のボニコグ　アルファによる止血管理も受けた。予定された処置はすべて実施され、予期せぬ事象や術後出血はなかった。術中の止血効果は「有効」であった。なお、市販のボニコグ　アルファなど、治験薬以外の薬剤で治療する場合、全般的止血効果の評価は不要としていたため、本件においても治験担当医師による全般的止血効果の評価は行われなかった。

死亡、試験中止に至った TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE、血栓塞栓性事象及びアレルギー反応又は高度の過敏症反応はみられなかった。1 例で VWF に対する結合抗体が陽性と判定されたが、当該被験者の有効性及び安全性に特筆すべき影響はみられなかった。VWF 又は FVIII に対する中和抗体が発現した被験者はみられなかった。

表 1.5.3-1　開発の経緯

	実施地域	試験項目	実施時期	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
				H29	H30	H31 /R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
臨床	海外	第 3 相試験（071102 試験）	2017 年 11 月～実施中									
		第 3b 相試験（SHP677-304 試験）	2019 年 4 月～2025 年 [redacted] 月									

H：平成、R：令和

1.5.4 申請効能・効果以外での開発

現在、国内での 18 歳未満の VWD 患者に対する定期補充療法に係る開発について、小児（18 歳未満）VWD 患者を対象とした第 3 相国際共同試験（日本を含む。TAK-577-3001 試験）を実施中である。

1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量

臨床試験成績を踏まえ、表 1.5.5-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて一変申請を行うこととした。

表 1.5.5-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	ボンベンディ静注用 1300
申請区分	医療用医薬品（6）新用量医薬品
適応症（効能又は効果）	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制
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。 （削除線：初回承認時からの変更箇所）

1.5.6 治験相談等の経緯

本一変申請に際し、以下の対面助言を行った。

（1）[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]、書面により令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施）

[redacted]について相談し、機構より受入れ可能との見解を得た。

（2）[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]について相談した。その結果、機構より以下の助言を得た。

[redacted]

1.5.7 本剤の特徴及び有用性

VWD は最も頻度が高い遺伝性出血性疾患であり、重度 VWD は生命を脅かす疾患である。2.5.1.2.1 に示したとおり、小児 VWD 患者において、出血事象の止血治療及び周術期の止血管理を迅速かつ適切に行うことは、生命予後だけでなく、患者本人及びその保護者や介護者の生活の質を向上するうえでも大変重要である。

ボニコグ　アルファは精製された rVWF であり、感染及び潜在的なアレルギー反応のリスクが低く、さらに、製剤中に FVIII を含まないことから、pdVWF/FVIII 製剤では頻回の投与や高用量の投与が制限されるような治療困難な出血事象に対しても安全かつ有効な治療となり得る製剤である。

071102 試験及び SHP677-304 試験では、小児 VWD 患者に対する手術以外の出血事象の治療と管理及び周術期の止血管理におけるボニコグ　アルファの一貫した有効性がみられた。安全性についても、小児 VWD 患者におけるボニコグ　アルファの忍容性は良好であり、これまでに確立されたボニコグ　アルファの安定した安全性プロファイルに加えて新たな重要なリスクは認められなかった。

したがって、小児 VWD 患者におけるボニコグ　アルファのベネフィットはリスクを上回り、ボニコグ　アルファを、小児 VWD 患者に対する手術以外の出血事象の治療と管理及び周術期の止血管理における新たな治療選択肢として医療現場に提供することは、臨床的に意義があると考える。

1.5.8 参考文献

該当なし。

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、ボニコグ　アルファ）は、2015 年 12 月に米国、2018 年 8 月には欧州で承認され、日本及び欧米等 6 ヵ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）を含む 30 以上の国又は地域で承認を取得している（2025 年 10 月現在）。

米国／欧州の labeling（及び企業中核シート）を 3 頁以降に添付した。

（2）外国での小児の適応に係る承認申請状況

ボニコグ　アルファは、2025 年 3 月に米国で小児患者における出血事象の On-demand（OD）治療と管理及び周術期の止血管理の適応追加に係る承認申請を行い、2025 年 9 月に承認された。欧州では、20[redacted] 年 [redacted] 月に小児患者における OD 治療と管理の適応追加に係る承認申請を行い、審査中である（2025 年 10 月現在）。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VONVENDI® safely and effectively. See full prescribing information for VONVENDI.

VONVENDI [von Willebrand factor (recombinant)] lyophilized powder for solution, for intravenous injection
Initial U.S. Approval: 2015

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	9/2025
Dosage and Administration (2.1, 2.2)	9/2025
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)	9/2025

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

VONVENDI [von Willebrand factor (recombinant)] is a recombinant von Willebrand factor (rVWF) indicated in adult and pediatric patients with von Willebrand disease (VWD) for:

- On-demand treatment and control of bleeding episodes. (1)
- Perioperative management of bleeding. (1)

For adult patients only:

- Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes. (1)

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

For intravenous use after reconstitution only.

On-Demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

- For each bleeding episode, administer the first dose of VONVENDI with an approved recombinant (non-von Willebrand factor containing) factor VIII, if factor VIII baseline levels are below 40% or are unknown. (2.2)
- Initial dose is 40 to 80 International Units (IU) per kg body weight (BW). Adjust the dosage based on the extent and location of bleeding. (2.2)

Bleeding Episode	Initial Dose	Subsequent Dose
Minor	40 to 50 IU/kg	40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours
Major	50 to 80 IU/kg	40 to 60 IU/kg every 8 to 24 hours for approximately 2 to 3 days

Perioperative Management of Bleeding

For Elective Surgical Procedure

- A dose of VONVENDI may be given 12 to 24 hours prior to surgery to allow the endogenous factor VIII levels to increase to at least 30 IU/dL (minor surgery) or 60 IU/dL (major surgery). (2.2)
- Assess FVIII:C levels within 3 hours prior to surgery. If the FVIII:C levels are at or above the recommended minimum target levels, administer a dose of VONVENDI alone within 1 hour prior to the procedure. If the FVIII:C levels are below the recommended minimum target levels, administer recombinant factor VIII in addition to VONVENDI to raise VWF:RCo and FVIII:C. (2.2)

For Emergency Surgery

- Assess baseline VWF:RCo and FVIII:C levels within 3 hours prior to surgery. If not available, use weight-based dosing calculation. (2.2)
- Administer VONVENDI 1 hour before surgery with or without recombinant factor VIII and adjust the dose to raise VWF:RCo and FVIII:C to adequate level. (2.2)

Type of Surgery	Target Peak Plasma Level		Calculation of rVWF Dose (IU VWF:RCo required)
	VWF:RCo	FVIII:C	
Minor	50 to 60 IU/dL	40 to 50 IU/dL	Δ VWF:RCo x BW (kg)/IR
Major	100 IU/dL	80 to 100 IU/dL	Δ VWF:RCo x BW (kg)/IR

- Continue to monitor the VWF:RCo and FVIII:C plasma levels after surgical procedure. (2.2)

Routine Prophylaxis in Adults

Initial dosage of VONVENDI is 40 to 60 IU/kg body weight to be administered twice weekly. Treat breakthrough bleeding as per dosing guidelines. (2.2)

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

VONVENDI is available as a lyophilized powder in single-dose vials containing nominally 650 or 1300 international units VWF:RCo. (3)

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

Do not use in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions to VONVENDI or its components (tri-sodium citrate-dihydrate, glycine, mannitol, trehalose-dihydrate polysorbate 80, and hamster or mouse proteins). (4)

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

- Thromboembolic events have occurred with VONVENDI. Patients with known risk factors for thrombosis are at higher risk. Monitor for early signs of thrombosis and have prophylaxis measures against thromboembolism instituted according to current recommendations. In patients requiring frequent doses of VONVENDI in combination with recombinant factor VIII, monitor plasma levels for FVIII:C because sustained excessive factor VIII plasma levels can increase the risk for thromboembolic events. (5.1)
- Hypersensitivity and infusion-related reactions, including anaphylaxis, may occur. Discontinue VONVENDI if hypersensitivity symptoms occur and administer appropriate emergency treatment. (5.2)
- Neutralizing antibodies to von Willebrand factor (VWF) and/or factor VIII can occur with VONVENDI. If the expected plasma levels of VWF activity (VWF:RCo) are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, perform an appropriate assay to determine if an anti-VWF or anti-factor VIII inhibitors are present. (5.3)

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

The most common adverse reactions observed (≥2% of patients) were headache, vomiting, nausea, dizziness and generalized pruritus. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

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

Revised: 9/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing Information

2.2 Recommended Dosage

2.3 Preparation and Reconstitution

2.4 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thromboembolic Events

5.2 Hypersensitivity and Infusion-Related Reactions

5.3 Neutralizing Antibodies

5.4 Monitoring Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Postmarketing Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VONVENDI® is indicated in adult and pediatric patients with von Willebrand disease (VWD) for:

- On-demand treatment and control of bleeding episodes.
- Perioperative management of bleeding.

For adult patients only:

- Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing Information

For intravenous use after reconstitution only.

- Each vial of VONVENDI is labeled with the actual amount of rVWF activity in International Units (IU), as measured with the Ristocetin cofactor assay (VWF:RCo).
- Individualize dosage and frequency according to the patient's weight, type, location, and severity of the bleeding episodes/surgical intervention and monitoring of appropriate clinical and laboratory measures *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)].*
- If the patient's baseline plasma FVIII:C level is below 40%, or is unknown, administer an approved recombinant (non-von Willebrand factor containing) factor VIII (rFVIII) with the first infusion of VONVENDI to achieve a hemostatic plasma level of FVIII:C.
- If an immediate rise in FVIII:C is not necessary, administer VONVENDI without rFVIII. Depending on the patient's baseline FVIII:C level, a single infusion of VONVENDI is expected to increase endogenous FVIII:C activity above 40% within 6 hours.
- See rFVIII package insert for reconstitution and administration instructions.
- When repeated infusions are required, monitor factor VIII levels to determine if rFVIII is required with subsequent infusions.

2.2 Recommended Dosage

<u>On-Demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</u>

- The recommended dose of VONVENDI is based on the type of bleeding episodes. Dosing guidelines for treatment of minor and major bleeds in adult and pediatric patients are provided in Table 1.

Table 1: Dosing Guidelines for Bleeding Episodes

Bleeding Episodes	Initial Dose	Subsequent Dose (as clinically required)
Minor (e.g., readily managed epistaxis, oral bleeding, menorrhagia)	40 to 50 IU/kg	40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours
Major[a] (e.g., severe or refractory epistaxis, menorrhagia, GI bleeding, CNS trauma, hemarthrosis, or traumatic hemorrhage)	50 to 80 IU/kg	40 to 60 IU/kg every 8 to 24 hours for approximately 2 to 3 days

[a] A bleed could be considered major if red blood cell transfusion is either required or potentially indicated or if bleeding occurs in a critical anatomical site (e.g., intracranial or gastrointestinal hemorrhage).

- The initial dose of VONVENDI should achieve greater than 60% of von Willebrand factor (VWF) levels (based on VWF:RCo greater than 60 IU/dL) and an infusion of rFVIII should achieve factor VIII levels greater than 40% (FVIII:C greater than 40 IU/dL). In major bleeding episodes, maintain trough levels of VWF:RCo greater than 50% for as long as deemed necessary.
- Administer VONVENDI with rFVIII if the FVIII:C level is less than 40%, or is unknown, to control bleeding. The rFVIII dose should be calculated according to the difference between the patient's baseline plasma FVIII:C level, and the desired peak FVIII:C level to achieve an appropriate plasma FVIII:C level based on the approximate mean recovery of 2 (IU/dL)/(IU/kg).
- Administer the complete dose of VONVENDI followed by rFVIII within 10 minutes.

Calculating Dose
VONVENDI dose [IU] = dose in [IU/kg] x body weight [kg]

In a major bleeding episode when baseline factor VIII level is unknown, rFVIII should be administered to achieve a target peak level of FVIII:C 80 to100 IU/dL, based on the approximate mean recovery of 2 (IU/dL)/(IU/kg). Refer to label for weight-based dose calculation of rFVIII that is used.

If expected VWF activity plasma levels are not attained, or if bleeding episode is not controlled with an appropriate dose, perform an assay that measures the presence of VWF or factor VIII inhibitors *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Perioperative Management of Bleeding
Elective Surgical Procedures
- A preoperative dose of VONVENDI may be administered 12 to 24 hours prior to surgery to allow the endogenous factor VIII levels to increase to at least 30 IU/dL (minor surgery) or 60 IU/dL (major surgery) before the loading dose (1 hour preoperative dose) of VONVENDI with or without rFVIII. Ensure baseline FVIII:C level is available prior to determining the need for 12 to 24 hour preoperative dose.
- FVIII:C level should also be assessed within 3 hours prior to initiating the surgical procedure. If the level is at the recommended minimum target levels (30 IU/dL for minor surgery and 60 IU/dL for major surgery), administer a dose of VONVENDI alone (without factor VIII treatment) within 1 hour prior to the procedure. If the FVIII:C level is below the recommended minimum target level, administer complete dose of VONVENDI followed by rFVIII within 10 minutes to raise VWF:RCo and FVIII:C.
- Refer to Table 2 for recommended VWF:RCo and FVIII:C target peak plasma levels and dosing guidelines for perioperative management of bleeding in adult and pediatric patients. When possible, measure incremental recovery (IR) for VONVENDI before surgery. For calculation of IR, measure baseline plasma VWF:RCo. Then infuse a dose of 50 IU/kg of VONVENDI. Measure VWF:RCo, 30 minutes after infusion of VONVENDI.

  Use the following formula to calculate IR:

  IR = [Plasma VWF:RCo at 30 minutes (IU/dL) – Plasma VWF:RCo at baseline (IU/dL)]/Dose (IU/kg)

Emergency Surgery
- A 12 to 24 hour preoperative dose may not be feasible in patients requiring emergency surgery. Baseline VWF:RCo and FVIII:C levels should be assessed within 3 hours prior to initiating the surgical procedure if it is feasible. If baseline VWF:RCo and FVIII:C are available, the loading dose (1 hour preoperative dose) can be calculated as the difference in the target peak and baseline plasma VWF:RCo levels divided by the IR. If the IR is not available, assume an IR of 2.0 IU/dL per IU/kg.

- If baseline VWF:RCo and FVIII:C are not available, as a general guidance a loading dose (1 hour preoperative dose) of VONVENDI, 40 to 60 IU/kg VWF:RCo, should be administered. Additionally, rFVIII at a dose of 30 to 45 IU/kg may be infused sequentially, preferably within 10 minutes after the VONVENDI infusion in patients whose factor VIII plasma levels already are (or are highly likely to be) less than 40 to 50 IU/dL for minor surgery or 80 to 100 IU/dL for major surgery.

Refer to Table 2 for recommended VWF:RCo and FVIII:C target peak plasma levels and dosing guidelines for perioperative management of bleeding.

Table 2: Recommended VWF:RCo and FVIII:C Target Peak Plasma Levels for the Perioperative Management of Bleeding

Type of Surgery	VWF:RCo Target Peak Plasma Level	FVIII:C Target Peak Plasma Level[a]	Calculation of rVWF Dose (to be administered within 1 hour prior to surgery) (IU VWF:RCo required)
Minor	50 to 60 IU/dL	40 to 50 IU/dL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR[c]
Major	100 IU/dL	80 to 100 IU/dL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR[c]

[a] Additional recombinant factor VIII may be required to attain the recommended FVIII:C target peak plasma levels. Dosing guidance should be done based on the IR. If the IR is not available, assume an IR of 2.0 IU/dL per IU/kg. Calculation of factor VIII dose: Target FVIII:C - Baseline FVIII:C/IR

[b] Δ = Target peak plasma VWF:RCo – *baseline plasma VWF:RCo

[c] IR = Incremental Recovery as measured in the patient. If the IR is not available, assume an IR of 2.0 IU/dL per IU/kg.

* Baseline plasma VWF:RCo is VWF:RCo activity level assessed within 3 hours prior to administration of 12 to 24 hours preoperative dose of VONVENDI. If no dose is administered 12 to 24 hours preoperatively, it's recommended to use the VWF:RCo levels prior to surgery.

In the absence of available baseline FVIII:C, VWF:RCo and IR, it is recommended to use body weight-based dosing as outlined below in Table 3.

Table 3: Recommended Body Weight (BW) Based Dosing for the Perioperative Management of Bleeding

Type of Surgery	VWF:RCo (IU VWF:RCo/kg BW)	VWF:RCo Target Peak Plasma Level	FVIII:C (IU FVIII:C/ kg BW)	FVIII:C Target Peak Plasma Level
Minor	25 to 30 IU/kg	50 to 60 IU/dL	20 to 25 IU/kg	40 to 50 IU/dL
Major	50 ± 10 IU/kg	100 IU/dL	40 to 50 IU/kg	80 to 100 IU/dL

- Monitor VWF:RCo and FVIII:C plasma levels starting 12 to 24 hours after surgery and at least every 24 hours in the perioperative period to adjust the dosing of VONVENDI or rFVIII levels. VWF:RCo and FVIII:C plasma levels should be monitored and the intra- and postoperative maintenance regimen should be individualized according to the pharmacokinetic (PK) results and intensity and duration of the hemostatic challenge.
- Refer to Table 4 for recommended VWF:RCo and FVIII:C target trough plasma levels and minimum duration of treatment for subsequent maintenance doses after surgery.

Table 4: Recommended VWF:RCo and FVIII:C Target Trough Plasma Levels and Minimum Duration of Treatment for Subsequent Maintenance Doses

Type of Surgery	VWF:RCo Target Trough Plasma Level		FVIII:C Target Trough Plasma Level		Minimum Duration of Treatment	Frequency of Dosing
	up to 72 Hours Post-Surgery	after 72 Hours Post-Surgery	up to 72 Hours Post-Surgery	after 72 Hours Post-Surgery		
Minor	≥30 IU/dL	-	>30 IU/dL	-	48 hours	Every 12 to 24 hours to every other day
Major	>50 IU/dL	>30 IU/dL	>50 IU/dL	>30 IU/dL	72 hours	Every 12 to 24 hours to every other day

Routine Prophylaxis in Adults

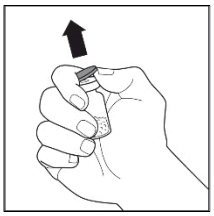
For initiation of prophylactic treatment, administer 40 to 60 IU of VONVENDI per kg of body weight twice weekly. Treat breakthrough bleeding as per the dosing guidelines in Table 1.

2.3 Preparation and Reconstitution

- Allow VONVENDI and Sterile Water for Injection (diluent) to reach room temperature.
- If the patient requires more than one vial of VONVENDI per injection, reconstitute each vial according to the following instructions.
- Some flakes or particles may remain in the reconstituted vial. The filter included in the Mix2Vial device will remove extraneous flakes or particles, and the resulting solution in the syringe should be clear and colorless. Do not use the solution in the syringe if it is cloudy or contains flakes or particles after filtration from the vial into the syringe.

Reconstitution

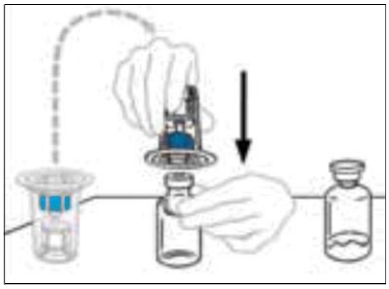
1. Remove the plastic caps from the VONVENDI and water for injection vials.



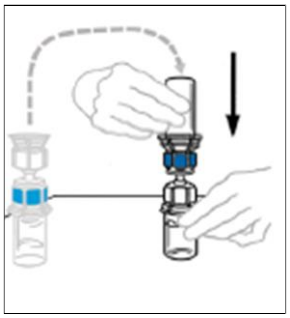
2. Clean the rubber stoppers with a sterile alcohol swab.



3. Peel back the cover of the Mix2Vial transfer device. To maintain sterility, leave the Mix2Vial device in the clear plastic packaging.
4. While firmly holding the diluent vial on a level surface, take the Mix2Vial in its plastic package and invert it over the diluent vial. Push the blue plastic cannula of the Mix2Vial firmly straight down through the rubber stopper. Carefully remove the plastic package leaving the Mix2Vial attached firmly to the diluent vial.

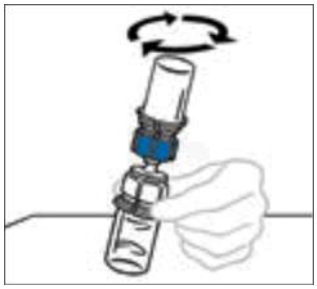


5. Hold the VONVENDI vial firmly on a level surface, quickly invert the diluent vial with the Mix2Vial attached and push the transparent plastic cannula end of the Mix2Vial firmly straight down through the stopper of the VONVENDI vial. The diluent will be drawn into the VONVENDI vial by the vacuum.



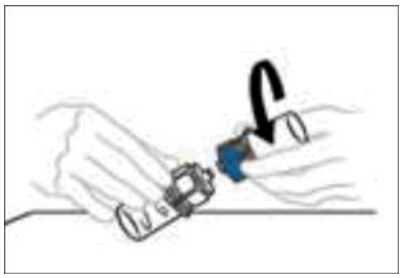
6. Verify that diluent transfer is complete. Do not use if vacuum has been lost.
7. With both vials still attached, gently swirl the vials or allow the reconstituted product to sit for 5 minutes then gently swirl to ensure the powder is completely dissolved.
   Do not shake. Shaking will adversely affect the integrity of the product.

   Note: Some flakes or particles may remain in the reconstituted vial. The filter included in the Mix2Vial device will remove extraneous flakes or particles, and the resulting solution in the syringe should be clear and colorless. Do not use the solution in the syringe if it is cloudy or contains flakes or particles after filtration from the vial into the syringe.



8. Once the content is completely dissolved, firmly hold both the transparent and blue parts of the Mix2Vial. Unscrew the Mix2Vial into two separate pieces and discard the empty diluent vial and the blue part of the Mix2Vial. Note: The Mix2Vial is intended for one-time use with a single vial of VONVENDI and diluent only. If the dose requires more than one vial of VONVENDI, reconstitute each vial separately.

   Do not refrigerate after reconstitution.



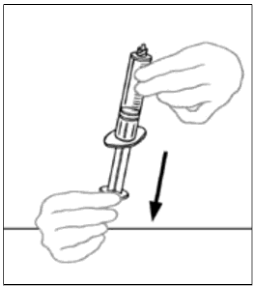
2.4 Administration

For intravenous administration only.

- Administer VONVENDI immediately after reconstitution. If not, store at room temperature not to exceed 25°C (77°F) for up to 3 hours. Discard after 3 hours.
- No more than two vials of VONVENDI may be pooled into a single syringe. Pooling of more than two vials into a syringe may result in formation of filaments, which requires discarding of the solution in the syringe. If a patient is to receive more than one vial of VONVENDI, leave syringe attached to the vial or cover syringe tip with a suitable sterile cap until ready to infuse to reduce risk of contamination.
- Use plastic syringes with this product because proteins in the product tend to stick to the surface of glass syringes.
- Do not mix VONVENDI with other medicinal products.

Administration

1. Draw air into an empty, sterile disposable plastic syringe. The amount of air should equal the amount of reconstituted VONVENDI to be withdrawn from the vial.

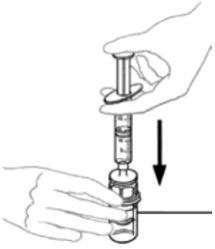


2. Leaving the VONVENDI vial (containing the dissolved product) on your flat work surface, connect the syringe to the clear plastic connector by attaching and turning the syringe clockwise (Figure A). Hold the vial with one hand and use the other hand to push the entire amount of air from the syringe into the vial (Figure B). The required amount of product will not be drawn into the syringe if all the air is not pushed into the vial.

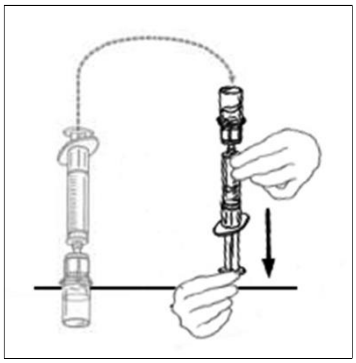
Figure A



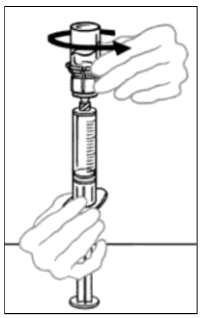
Figure B



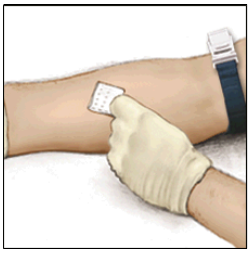
3. Flip connected syringe and VONVENDI vial so the vial is on top. Be sure to keep the syringe plunger pressed in. Draw the VONVENDI into the syringe by pulling plunger back slowly. Do not push and pull solution back and forth between syringe and vial. Doing so may harm the integrity of the product.



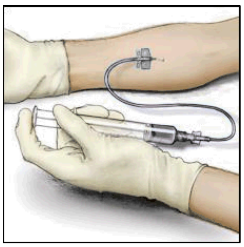
4. Inspect VONVENDI after filtration/withdrawal into the syringe for discoloration and particulate matter prior to administration. The solution should be clear or slightly opalescent in appearance. Do not administer if particulate matter, discoloration, or cloudiness is observed and notify Takeda Medical Information 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327).
5. When ready to infuse, firmly hold the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and detach the Mix2Vial from the syringe. Discard the Mix2Vial (transparent plastic part) and the empty VONVENDI vial. If a patient is to receive more than one vial of VONVENDI, the contents of up to two vials may be drawn into a single syringe. When pushing air into a second vial of VONVENDI to be pooled into a syringe, position the vial and connected syringe so that the vial is on top.



6. Clean the intended injection site with a sterile alcohol swab.



7. Attach a suitable infusion needle to the syringe. Infuse intravenously at a rate slow enough that ensures the comfort of the patient, up to a maximum of 4 mL per minute.



8. If tachycardia occurs, the injection speed must be reduced or the administration must be interrupted.
9. Dispose of any unused product or waste material in accordance with local requirements.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VONVENDI is available as a non-pyrogenic, white to off-white, lyophilized powder for reconstitution in single-dose vials containing nominally 650 or 1300 IU VWF:RCo/vial.

Each VONVENDI vial is labeled with the number of units of VWF:RCo expressed in IU, which are based on the current World Health Organization (WHO) standard for VWF concentrate.

4 CONTRAINDICATIONS

VONVENDI is contraindicated in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions to VONVENDI or constituents of the product (tri-sodium citrate-dihydrate, glycine, mannitol, trehalose-dihydrate, polysorbate 80, and hamster or mouse proteins) *[see Warning and Precautions (5.2) and Description (11)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thromboembolic Events

Thromboembolic events have occurred with VONVENDI *[see Adverse Reactions (6.1)].* These events can include disseminated intravascular coagulation (DIC), venous thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction, and stroke. Patients with known risk factors for thrombosis, including low ADAMTS13 levels, are at a higher risk *[see Description (11)]*. Monitor patients for signs and symptoms of thrombosis such as pain, swelling, discoloration, dyspnea, cough, hemoptysis, and syncope. Institute prophylaxis measures against thromboembolism according to current clinical practice and standard of care.

In patients requiring frequent doses of VONVENDI in combination with rFVIII, monitor plasma levels for FVIII:C activity because sustained excessive factor VIII plasma levels can increase the risk of thromboembolic complications.

5.2 Hypersensitivity and Infusion-Related Reactions

Hypersensitivity reactions and infusion-related reactions have occurred with VONVENDI *[see Adverse Reactions (6.1)*. These reactions can include anaphylactic shock, generalized urticaria, angioedema, chest tightness, hypotension, shock, lethargy, nausea, vomiting, paresthesia, pruritus, restlessness, blurred vision, wheezing and/or acute respiratory distress. If signs and symptoms of severe allergic reactions occur, immediately discontinue administration of VONVENDI and provide appropriate supportive care.

VONVENDI contains trace amounts of mouse immunoglobulin G (MuIgG) and hamster proteins less than or equal to 2 ng/IU VONVENDI. Patients treated with this product may develop hypersensitivity reactions to non-human mammalian proteins.

5.3 Neutralizing Antibodies

Neutralizing antibodies to VWF and/or factor VIII can occur with VONVENDI. If the expected plasma levels of VWF activity (VWF:RCo) are not attained, perform an appropriate assay to determine if anti-VWF or anti-factor VIII inhibitors are present. Consider other therapeutic options and direct the patient to a physician with experience in the care of either VWD or hemophilia A.

In patients with high levels of inhibitors to VWF or factor VIII, VONVENDI therapy may not be effective, and infusion of this protein may lead to severe hypersensitivity reactions. Since inhibitor antibodies can occur concomitantly with anaphylactic reactions, evaluate patients experiencing an anaphylactic reaction for the presence of inhibitors.

5.4 Monitoring Laboratory Tests

Monitor plasma levels of VWF:RCo and factor VIII activities in patients receiving VONVENDI to avoid sustained excessive VWF and/or factor VIII activity levels, which may increase the risk of thrombotic events, particularly in patients with known clinical or laboratory risk factors.

Monitor for development of VWF and/or factor VIII inhibitors when suspected. Perform appropriate inhibitor assays to determine if VWF and/or factor VIII inhibitors are present if bleeding is not controlled with the expected dose of VONVENDI.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

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

The safety data described in this section reflects exposure of VONVENDI in six clinical studies (Study 1, Study 2, Study 3, Study 4, Study 5 and Study 6) in patients with von Willebrand Disease (VWD). A total of 103 adult and 29 pediatric patients received intravenous infusion of VONVENDI with or without rFVIII with a median dose of 311 IU/kg per patient (range of 2 to 29593 IU/kg). The patients were followed for up to 4.6 years.

The most common adverse reactions observed in greater than or equal to 2% of patients in clinical trials with VONVENDI (n=132) were headache, vomiting, nausea, dizziness and generalized pruritus.

Table 5 lists the adverse reactions reported with VONVENDI from pooled safety population from six clinical studies.

Table 5: Adverse Reactions

System Organ Class (SOC)	Adverse Reaction	Total (N=132) n (%)
Cardiac Disorders	Tachycardia	1 (0.8%)
Gastrointestinal Disorders	Vomiting	9 (7%)
	Nausea	7 (5%)
General Disorders and Administration Site Conditions	Infusion site paresthesia	1 (0.8%)
	Infusion-related reaction[a]	1 (0.8%)
Skin and Subcutaneous Tissues Disorders	Generalized pruritus	3 (2%)
Vascular Disorders	Hypertension	2 (2%)
	Hot flush	1 (0.8%)
	Deep vein thrombosis	1 (0.8%)
Nervous System Disorders	Headache	18 (14%)
	Dizziness	4 (3%)
	Vertigo	2 (2%)
	Dysgeusia	1 (0.8%)
	Tremor	1 (0.8%)
Investigations	Electrocardiogram T wave inversions	1 (0.8%)

[a] One patient developed infusion-related reaction experiencing chest discomfort and increased heart rate.

6.2 Postmarketing Experience

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

Immune System Disorders: Hypersensitivity including anaphylactic reaction; Infusion related reaction.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VONVENDI for on-demand treatment of bleeding episodes and perioperative management of bleeding have been established in pediatric patients. The use of VONVENDI was supported by evidence from Study 3 and Study 6 which included 26 pediatric patients 1 to 16 years of age *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies with VONVENDI included 4 (3%) patients aged 65 years and above. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these and younger patients.

11 DESCRIPTION

VONVENDI is a purified rVWF expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. VONVENDI is produced and formulated without the addition of any exogenous raw materials of human or animal origin in the cell culture, purification, or formulation of the final product. Proteins present in the final container product other than rVWF are trace quantities of mouse immunoglobulin (IgG, from the immunoaffinity purification), host cell (i.e., CHO) protein, rFurin (used to further process rVWF), and recombinant factor VIII (rFVIII).

Von Willebrand factor is a large multimeric glycoprotein that is normally found in plasma, and stored as ultra-large multimers in alpha-granules of platelets and intracellular organelles known as Weibel-Palade bodies, prior to secretion into the blood.[1] Once the VWF is released to the blood stream and in contact with ADAMTS13 (a proteolytic enzyme in blood), it is cleaved to smaller sizes that can be detected with SDS agarose gels as multimer bands, representing the various species of VWF within the circulation. VONVENDI is rVWF that contains ultra-large multimers in addition to all of the multimers found in plasma as it is not exposed to proteolysis by ADAMTS13 during the manufacturing process.

VONVENDI is formulated as a sterile, non-pyrogenic, white to off-white friable powder for intravenous injection after reconstitution. VONVENDI in a single-dose vial contains nominally 650 or 1300 IU VWF:RCo.

The product contains no preservative. When reconstituted with the provided Sterile Water for Injection the final solution contains the following stabilizers and excipients (Table 6) in targeted amounts:

Table 6: Concentration of Stabilizer and Excipient after Reconstitution

Stabilizer and Excipient	Targeted Concentration for Nominal Strengths (650, 1300 IU)
Tri-Sodium Citrate-dihydrate	15 mM
Glycine	15 mM
Mannitol	20 g/L
Trehalose-dihydrate	10 g/L
Polysorbate 80	0.1 g/L

Each vial of VONVENDI is labeled with the specific number of units of VWF:RCo expressed in IU, which are based on the current World Health Organization (WHO) standard for VWF concentrate. After reconstitution of the lyophilized powder and filtration/withdrawal into a syringe, all dosage strengths yield a clear, colorless solution, free from particles.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

In VWD patients, VONVENDI acts 1) to promote hemostasis by mediating platelet adhesion to damaged vascular sub-endothelial matrix (e.g., collagen) and platelet aggregation, and 2) as a carrier protein for factor VIII, protecting it from rapid proteolysis. The adhesive activity of VWF depends on the size of its multimers, with larger multimers being the most effective in supporting interactions with collagen and platelet receptors.[1] The binding capacity and affinity of VONVENDI to factor VIII in plasma is comparable to that of endogenous VWF, allowing for VONVENDI to reduce factor VIII clearance.

12.2 Pharmacodynamics

The PD of VWF following prophylactic treatment with VONVENDI in adults were investigated in a clinical trial (Study 5). In Prior OD adult patients, a single infusion of VONVENDI led to an increase of FVIII:C with peak levels observed approximately 24 hours post-infusion (mean [SD] dose: 50.1 [3.03] IU/kg). After 1-year repeat infusions of 50 ± 10 IU/kg VONVENDI twice weekly, the median (range) pre-dose FVIII:C increased from 2.0 (2.0 to 45.0) IU/dL (baseline after wash-out, N=12) to 11.0 (6.0 to 81.0) IU/dL (Month 12, N=9). The pre-dose FVIII:C (median [range] ≥11.0 [10.0 to 81.0] IU/dL) were observed over the prophylactic visits at Months 1, 2, 3, 6, 9 and 12. At Month 12, the median [range] C_{max} and $AUC_{(0\text{-}96\ hours)}$ of FVIII:C were 97.0 [63.0, 169.0] IU/dL and 5752 [2870, 11400] IU*h/dL (N=9), respectively.

The PD of VWF in 20 pediatric patients (aged less than 17 years) receiving on-demand therapy for bleeding episodes and treatment for surgical bleeds were evaluated using sparse sampling across three age groups (less than 6 years old, 6 years to less than 12 years old, and 12 years to less than 17 years old). Following a single infusion of VONVENDI at 50 (±5) IU/kg in pediatric patients, the median baseline corrected C_{max} and $AUC_{0\text{-}96}$ of FVIII:C were 64.5 IU/dL and 3379 IU*h/dL.

12.3 Pharmacokinetics

The PK profile of VONVENDI was determined based on data analyses from two clinical trials in adults (Studies 1 and 2) by assessment of VWF:RCo, VWF:Ag, and VWF:CB following a single dose.

Patients were evaluated in the non-bleeding state.

Table 7 below summarizes the PK parameters of VONVENDI after infusions of 50 IU/kg (PK_{50}) or 80 IU/kg VWF:RCo (PK_{80}) VONVENDI in adult patients.

Table 7: Pharmacokinetic Assessment of VWF:RCo Following Single-Dose Infusion in Adults

Parameter (unit)	PK_{50} VONVENDI with ADVATE[a] Mean (SD) Min; Max	PK_{50} VONVENDI Mean (SD) Min; Max	PK_{80} VONVENDI Mean (SD) Min; Max
$T_{1/2}$ (h)	19.3 (10.99) 10.8; 51.2	22.6 (5.34) 17.0; 37.2	19.1 (4.32) 11.8; 28.0
CL ([dL/kg]/h)	0.04 (0.028) 0.01; 0.16	0.02 (0.005) 0.02; 0.04	0.03 (0.009) 0.02; 0.05
IR ([IU/dL]/([IU/kg])	1.7 (0.62) 1.0; 3.6	1.9 (0.41) 1.2; 2.7	2.0 (0.39) 1.4; 2.9
$AUC_{0\text{-inf}}$ (IU*h/dL)	1541.4 (554.31) 173.8; 2862.0	2105.4 (427.51) 1334.0; 2813.3	2939.0 (732.72) 1507.8; 4121.1
$AUC_{0\text{-inf}}$/Dose ([IU*h/dL]/[IU/kg])	33.4 (13.87) 6.4; 70.4	42.1 (8.31) 27.8; 54.8	36.8 (8.97) 18.8; 50.4

$AUC_{(0\text{-inf})}$ = area under plasma concentration-time curve from time 0 hour to infinite time post-infusion; IR = incremental recovery; CL = clearance; $t_{1/2}$ = half-life.

[a] This study was conducted using VONVENDI (recombinant VWF) and ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant)], a recombinant factor VIII.

The PK of VWF following prophylactic treatment with VONVENDI in adults were investigated in a clinical trial (Study 5). Steady state PK parameters of VWF:RCo are presented in Table 8 for patients who were previously treated on-demand (OD) with any VWF product prior to study entry (Prior OD group) and patients who were previously treated prophylactically with a plasma derived VWF product (Switch group) prior to study enrollment. The pharmacokinetics of VWF following single and multiple dosing (at Month 12) were similar in the Prior OD group. The PK of VWF following multiple dosing (at 12 months) were similar between Prior OD and Switch groups.

Table 8: Steady State Pharmacokinetic Assessment of VWF:RCo (Month 12; All Patients)

Parameter (unit)	Prior OD Group N=9 Mean (SD) Min; Max	Switch Group N=7 Mean (SD) Min; Max
$T_{1/2}$ (h)	16.5 (4.13)[a] 10.9; 22.4	15.1 (5.78)[b] 9.4; 22.9
CL ([dL/kg]/h)	0.04 (0.012)[a] 0.02; 0.05	0.04 (0.014)[b] 0.02; 0.06
IR at C_{max} ([IU/dL] / [IU/kg])	1.8 (0.5) 0.9; 2.7	1.9 (0.29) 1.6; 2.3
C_{max} (IU/dL)	92.6 (37.1) 41.6; 148.7	102.9 (44.7) 46.7; 176.6
C_{max}/Dose ([IU/dL]/[IU/kg])	1.9 (0.6) 0.9; 2.7	1.9 (0.3) 1.6; 2.3
$AUC_{(0\text{-}96\ hours)}$ (IU*h/dL)	1561 (1298) 460; 4460	1662 (675)[c] 1230; 2440
$AUC_{(0\text{-}96\ hours)}$/Dose ([IU*h/dL]/[IU/kg])	30.9 (23.4) 9.8; 83.4	27.5 (9.7)[c] 21.7; 38.7

$AUC_{(0\text{-}96\ hours)}$ = area under plasma concentration-time curve from time 0 to 96 hours post-infusion; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; CL = clearance; $t_{1/2}$ = half-life; dose regimens for patients with VWD in Prior OD group were 41 to 56 IU/kg and for patients with VWD in Switch group were 24 to 77 IU/kg.

[a] N=7

[b] N=5

[c] N=3

The pharmacokinetics of VWF in pediatric patients with VWD were estimated based on PK modeling using sparse PK samples collected during a pediatric clinical trial (Study 3) across three age groups (less than 6 years old [N=5], 6 years to less than 12 years old [N=10], and 12 years to less than 17 years old [N=6]) receiving 50 ± 5 IU/kg rVWF:RCo VONVENDI (Table 9).

Table 9: Pharmacokinetic Assessment of VWF:RCo Following Single-Dose Infusion in Pediatric Patients

Parameter (unit)	PK50 VONVENDI Mean (SD) Min; Max			
Age Range	**<6 yrs (n=5)**	**6 yrs to <12 yrs (n=10)**	**12 yrs to <17 yrs (n=6)**	**Total (n=21)**
$T_{1/2}$ (h)	12.4 (2.90) 8.96; 15.7	14.5 (1.47) 12.3; 16.7	14.5 (1.27) 13.0; 16.4	14.0 (1.96) 8.96; 16.7
CL ([dL/kg]/h)	0.08 (0.041) 0.048; 0.141	0.05 (0.016) 0.032; 0.077	0.05 (0.008) 0.034; 0.055	0.06 (0.026) 0.032; 0.141
C_{max} (IU/dL)	69.4 (18.8) 51.0; 90.3	82.6 (20.8) 53.7; 122	80.8 (19.7) 65.7; 115	79.0 (19.9) 51.0; 122
IR at C_{max} ([IU/dL]/[(IU/kg])	1.25 (0.378) 0.828; 1.78	1.54 (0.378) 1.06; 2.13	1.57 (0.279) 1.29; 2.06	1.48 (0.360) 0.828; 2.13
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dL)	1260 (654) 811; 2390	1630 (882) 697; 3360	1600 (867) 961; 2760	1530 (805) 697; 3360
$AUC_{0\text{-}inf}$/Dose ([IU*h/dL]/[IU/kg])	25.6 (12.8) 16.1; 47.9	32.5 (18.1) 13.5; 68.5	33.1 (17.6) 19.0; 55.6	31.0 (16.3) 13.5; 68.5

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under plasma concentration-time curve from time 0 hour to infinite time post-infusion; IR = incremental recovery; CL = clearance; $t_{1/2}$ = half-life.

12.6 Immunogenicity

The immunogenicity of VONVENDI was assessed in clinical trials by assessing the development of neutralizing antibodies against VWF and FVIII, as well as binding antibodies against VWF, Furin, Chinese hamster ovary (CHO) protein and mouse IgG. Of the 132 patients who received VONVENDI in the clinical trials, one patient who was treated with VONVENDI perioperatively developed treatment-emergent binding antibodies against VWF following a surgery, for whom no adverse events or lack of hemostatic efficacy was reported. No binding antibodies against potential impurities such as rFurin, CHO-protein or mouse IgG developed after treatment with VONVENDI.

Two patients included in the surgery study had pre-existing high-titer specific binding antibodies against VWF. The high-titer binding anti-VWF antibodies were associated with a significantly decreased VWF:Ag activity post-infusion of either plasma derived VWF (pdVWF) or rVWF and consequently, the decreased activity of VWF:RCo, VWF:CB and FVIII:C. This finding indicates the potential clinical significance of pre-existing binding (non-neutralizing) antibodies: VWD patients previously treated with pdVWF concentrates may be at risk to express a pre-existing binding antibody against VWF prior to first exposure to rVWF which could potentially result in a decreased hemostatic response to rVWF. Such patients could be managed clinically by administration of higher doses of rVWF based on the PK data for each individual patient.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In vitro and *in vivo* genotoxicity studies indicated no mutagenic potential for VONVENDI. Long-term animal studies to assess the carcinogenic potential of VONVENDI were not performed. Animal studies evaluating the developmental and reproductive toxicity of VONVENDI were not conducted.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of VONVENDI was evaluated in Study 1 (NCT00816660), Study 2 (NCT01410227), Study 3 (NCT02932618), Study 4 (NCT02283268), Study 5 (NCT02973087), and Study 6 (NCT03879135), as described below.

Study 1
This was a multicenter, single-blind, randomized, controlled, dose escalation study to evaluate the pharmacokinetics (PK), safety and tolerability of VONVENDI in patients with severe von Willebrand disease (VWD). The study enrolled patients with type 3 or severe type 1 VWD (VWF:RCo ≤10% and FVIII<20%), and who had a history of ≥25 days of exposure to VWF/FVIII factor concentrates.

A total of 31 patients received a single infusion of VONVENDI and rFVIII in a ratio of 1.3:1. VONVENDI was administered at a dose of either 2, 7.5, 20, or 50 IU/kg. The major outcome measures were PK parameters as described in section 12 above *[see Clinical pharmacology (12.3)].*

On-Demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

Study 2 (Adults)
Hemostatic efficacy of VONVENDI was assessed in a multicenter, open-label trial investigating different dosing strategies with and without rFVIII (ADVATE) for on-demand treatment and control of bleeding episodes in adults diagnosed with von Willebrand disease. The study enrolled 37 patients who received treatment for on-demand treatment and control of bleeding episodes.

The demographic of the population were as follows: median age of 37 years (range 18 to 64), 20 patients (54%) were female, 32 patients (86%) were White, 5 patients (14%) were Asian and 2 patients (5%) were of Hispanic or Latino ethnicity. The types of VWD were as follows: Type 1 (n=2; 5%), Type 2A (n=5; 14%), Type 2N (n=1; 3%). and Type 3 (n=29; 78%).

Bleeding episodes were treated initially with an infusion of VONVENDI and ADVATE at a ratio of 1.3:1 respectively (i.e., 30% more VONVENDI than ADVATE), and subsequently with VONVENDI with or without ADVATE. ADVATE was given based on FVIII:C levels with a goal to achieve target plasma levels of greater than 40 IU/dL (40%) of FVIII:C.

A total of 192 bleeding episodes were treated with VONVENDI in 22/37 adult patients. The median cumulative dose of VONVENDI administered per bleeding episode (with or without ADVATE) was 48.2 IU/kg (90% CI, 43.9 to 50.2) IU/kg. The median number of VONVENDI infusions was 2 for major/severe (range: 1 to 3), 1 for moderate (range: 1 to 4), and 1 for minor bleeding episodes (range: 1 to 3). The median cumulative dose based on bleeding severity was 100 IU/kg (range, 57.5 to 135 IU/kg) for major (n=7), 52.7 IU/kg (range, 23.8 to 184.9 IU/kg) for moderate (n=61), and 43.3 IU/kg (range: 25.2 to 158.2 IU/kg) for minor bleeding episodes (n=122).

The primary efficacy endpoint was the number of patients with treatment success for control of bleeding episodes. Treatment success was defined as a mean efficacy rating score of less than 2.5 for all bleeding episodes treated with VONVENDI (with or without ADVATE) during the trial period, using a pre-specified 4-point rating scale comparing the prospectively estimated number of infusions needed to treat the bleeding episodes as assessed by the investigator to the actual number of infusions administered. The definitions for each of the 4-point rating scales are provided in Table 10.

Table 10: Definitions of 4-Point Rating Scales

Rating	Minor and Moderate Bleeding Events	Major Bleeding Events
Excellent (= 1)	Actual number of infusions ≤ estimated number of infusions required to treat that bleeding episode. No additional VWF coagulation factor containing product required.	Actual number of infusions ≤ estimated number of infusions required to treat that bleeding episode. No additional VWF coagulation factor containing product required.
Good (= 2)	1 to 2 infusions greater than estimated required to control that bleeding episode. No additional VWF coagulation factor containing product required.	<1.5x infusions greater than estimated required to control that bleeding episode. No additional VWF coagulation factor containing product required.
Moderate (= 3)	3 or more infusions greater than estimated used to control that bleeding event. No additional VWF coagulation factor containing product required.	≥1.5x more infusions greater than estimated used to control that bleeding event. No additional VWF coagulation factor containing product required.
None (= 4)	Severe uncontrolled bleeding or intensity of bleeding not changed. Additional VWF coagulation factor containing product required.	Severe uncontrolled bleeding or intensity of bleeding not changed. Additional VWF coagulation factor containing product required.

Secondary efficacy measures were the number of treated bleeding episodes with an efficacy rating of “excellent” or “good”, the number of infusions and number of units of VONVENDI, administered with or without ADVATE, per bleeding episode.

The primary efficacy assessment excluded patients with GI bleeds (n=2), and patients in whom the number of infusions required per bleeding episode was estimated retrospectively (n=2). The rate of patients (n=18) with treatment success was 100% (95% CI, 81.5 to 100). Sensitivity analyses of treatment success for bleeding episodes including GI bleeds and those bleeding episodes for which the investigator had to make retrospective assessment of the number of infusions required (n=22: 17 with type 3 VWD, 4 with type 2A VWD and 1 with type 2N VWD) confirmed the primary analysis, with a 100% treatment success rate for each scenario.

All bleeding episodes treated with VONVENDI and ADVATE or VONVENDI alone received an efficacy rating of excellent (97%) or good (3%). This was consistent across all degrees of severity.

Table 11 summarizes data obtained for number of infusions and efficacy rating per bleeding episode by location. Bleeding episodes of “Other” location (n=37) are not included in the table.

Table 11: Efficacy by Bleeding Episode Location (Adults)

Bleeding Episodes by Location (n)[a]	Median Number of Infusions (Range)	Rating (%)
Joint (n=59)	1 (1 to 3)	Excellent (97%) Good (3%)
GI (n=6)	1 (1 to 2)	Excellent (83%) Good (17%)
Mucosal: Genital Tract Female (n=32)	1 (1 to 2)	Excellent (97%) Good (3%)
Mucosal: Nasopharyngeal (n=42)	1 (1 to 2)	Excellent (98%) Good (2%)
Mucosal: Mouth and Oral Cavity (n=26)	1 (1 to 4)	Excellent (100%) Good (0%)

[a] A single bleeding episode may occur and be counted in multiple locations

Study 3 (Pediatrics)

Hemostatic efficacy of VONVENDI with or without ADVATE for on-demand treatment of non-surgical bleeding episodes was assessed in a multicenter, open-label trial in pediatric patients diagnosed with severe VWD. The study enrolled 18 patients who received treatment for on-demand bleeding episodes, including 3 patients who were 17 years old. The patients were followed for a duration of at least 12 months.

The demographics of the population were as follows: the median age was 11 years (range 1 to 17 years), 11 patients (61%) were female, 15 patients (94%) were White, 1 patient (6%) was of multiple races, and 1 patient (6%) was Hispanic or Latino. The types of VWD were as follows: Type 1 (n=2; 11%), Type 2A (n=3; 17%), Type 2B (n=2; 11%), and Type 3 (n=11; 61%).

A total of 28 bleeding episodes in 7 patients were treated with an initial dose of 40 to 60 IU/kg VONVENDI (median dose of 48 IU/kg; range 18 to 63 IU/kg) along with 30 to 45 IU/kg ADVATE (median dose of 33 IU/kg; range 9 to 45 IU/kg). A total of 76 bleeding episodes in 15 patients received an initial dose of 40 to 60 IU/kg VONVENDI (median dose 49 IU/kg; range 18 to 86 IU/kg) without ADVATE due to baseline FVIII level of at least 30%. In 8 patients, at least one additional dose of VONVENDI without ADVATE was administered in 18 bleeding episodes every 8 to 24 hours to maintain VWF:RCo and FVIII levels.

The primary efficacy endpoint was the number of patients with treatment success. Treatment success was defined as a mean efficacy rating score of less than 2.5 for all bleeding episodes using the pre-specified 4-point efficacy rating scale. Secondary efficacy outcome measures were assessed for each bleeding episode and included the number of treated nonsurgical bleeding episodes with an efficacy rating of “excellent” or “good”, the number of infusions, and VONVENDI and ADVATE consumption.

Table 12 summarizes efficacy rating and VONVENDI consumption by bleeding episode severity.

Table 12: Efficacy by Severity of Bleeding Episodes (Pediatric On-Demand)

	Severity of Bleeding Episodes				
	Mild	**Moderate**	**Major/Severe**	**Unknown**	**Total**
Number of Patients with Bleeding Episodes	13	13	2	3	18
Number of Treated Nonsurgical Bleeding Episodes (n)[a]	48	31	2	23	104
Hemostatic Efficacy Rating Counts (%)[b]	Excellent 48 (100)	Excellent 29 (97) Good 1 (3)	Excellent 2 (100)	Excellent 18 (100)	Excellent 97 (99) Good 1 (1)

[a] Bleeding episodes were treated with VONVENDI, with or without ADVATE (a patient could have bleeding episodes treated with VONVENDI alone or with both VONVENDI and ADVATE).

[b] Counts and percentages are based on bleeding episodes with known hemostatic efficacy ratings.

Table 13 summarizes efficacy rating by location of the bleeding episode.

Table 13: Efficacy by Bleeding Episode Location (Pediatric On-Demand)

Bleeding Episodes by Location (n)	**Median Number of Infusions of rVWF (Range)**	**Median Number of Infusions of ADVATE (Range)**	**Rating (%)**
Joint (n=17)	1 (1 to 9)	1 (1 to 1)	Excellent (100%) Good (0%)
Mucosal: Nasopharyngeal (n=25)	1 (1 to 3)	1 (1 to 1)	Excellent (100%) Good (0%)
Mucosal: Mouth and Oral Cavity (n=14)	1 (1 to 3)	NA	Excellent (93%) Good (7%)
Mucosal: Genital Tract Female (n=12)	1 (1 to 1)	1 (1 to 1)	Excellent (100%) Good (0%)
Muscle/Skin/Soft Tissue (n=14)	1 (1 to 3)	1 (1 to 1)	Excellent (100%) Good (0%)
Multiple/Other (n=21)	1 (1 to 2)	1 (1 to 1)	Excellent (100%) Good (0%)

Perioperative Management of Bleeding

Study 4 (Adults)

Hemostatic efficacy of VONVENDI was assessed in a prospective, open-label, multicenter trial to evaluate efficacy and safety of VONVENDI with or without ADVATE in elective surgical procedures in adults diagnosed with severe VWD and the patients were followed for 14 days after surgery. A total of 15 VWD patients completed the trial. Out of 15 patients, 10 underwent major surgeries and five underwent minor surgeries.

The demographics of the population were as follows: Median age was 40 (range, 20 to 70 years), 8 patients (53%) were female, 12 patients (80%) were White, 3 patients (20%) were Asian and 1 patient (7%) was Hispanic or Latino. The types of VWD were as follows: Type 1 (n=3; 20%), Type 2A (n=2; 13%), Type 2B (n=1; 7%), Type 2M (n=1; 7%) and Type 3 (n=8; 53%).

Major surgeries included orthopedic surgeries: total hip replacement, total knee replacement, knee endoprosthesis, ankle prosthesis, anterior cruciate ligament surgery and meniscectomy. Other major surgeries included laparoscopic cholecystectomy, laparoscopic cystectomy and complex dental extractions. Minor surgeries/procedures included nasopharyngoscopy, dental extractions, colonoscopy and radioisotope synovectomy.

All patients were administered a 12 to 24 hour preoperative dose of 40 to 60 IU/kg of VONVENDI to increase the factor VIII levels to target levels. Within 3 hours prior to surgery, the patients' FVIII:C levels were assessed to ensure that target of 30 IU/dL for minor surgeries and 60 IU/dL for major surgeries was achieved. Within 1 hour prior to surgery, patients received a dose of VONVENDI. ADVATE (recombinant Factor VIII) was administered based on FVIII:C levels performed 3 hours prior to surgery. VWF and factor VIII IR were used to guide the initial and subsequent doses.

The primary outcome measure was the overall hemostatic efficacy assessed 24 hours after the last perioperative VONVENDI infusion or at completion of study visit whichever occurred earlier using a 4-point ordinal efficacy scale outlined in Table 14 ("excellent", "good", "moderate" and "none") based on estimated expected versus actual blood loss, transfusion requirements and postoperative bleeding and oozing. A rating of excellent or good was required to declare the outcome a success.

Table 14: Primary Efficacy Assessment

Rating	Overall Assessment of Hemostatic Efficacy 24 Hours after Last Perioperative IP Infusion or at Day 14 Completion Visit (Whatever Occurs Earlier)
Excellent (1)	Intra- and postoperative hemostasis achieved with rVWF with or without ADVATE was as good or better than that expected for the type of surgical procedure performed in a hemostatically normal patient.
Good (2)	Intra- and postoperative hemostasis achieved with rVWF with or without ADVATE was probably as good as that expected for the type of surgical procedure performed in a hemostatically normal patient.
Moderate (3)	Intra- and postoperative hemostasis with rVWF with or without ADVATE was clearly less than optimal for the type of procedure performed but was maintained without the need to change the rVWF concentrate.
None (4)	Patient experienced uncontrolled bleeding that was the result of inadequate therapeutic response despite proper dosing, necessitating a change of rVWF concentrate.

Overall hemostatic efficacy for major and minor surgeries was 100% (15/15) with a 90% confidence interval of 81.9% to 100%. It was excellent for 60% of surgeries and good for 40% of surgeries.

Intraoperative hemostatic efficacy was a secondary endpoint. For major and minor surgeries, it was 100% with a 90% confidence interval of 81.9% to 100%. It was excellent for 73% of surgeries and good for 27% of surgeries.

For details regarding hemostatic efficacy for minor and major surgery, see Table 15.

Table 15: Overall Hemostatic Efficacy (Adults)

Type of Surgery	Excellent 9/15 (60%)	Good 6/15 (40%)	Moderate 0/15 (0.0%)	Total N=15
Minor	4	1	0	5
Major	5	5	0	10

Dosing was individualized based on IR results performed before surgery.

Mean total 12 to 24 preoperative dose was 50.9 IU/kg (median 55.0 IU/kg; range, 36.1 to 59.9 IU/kg).

Mean total loading dose (1 hour preoperative dose) per infusion was 38.6 IU/kg (median 35.8 IU/kg; range, 8.0 to 82.7 IU/kg). Major surgeries required a mean loading dose of 42.8 IU/kg (median 37.6 IU/kg; range, 15.7 to 82.7 IU/kg) in comparison with a mean loading dose of 30.2 IU/kg (median 34.2 IU/kg; range, 8.0 to 46.4 IU/kg) for minor surgeries.

For patients treated with VONVENDI (with or without ADVATE), the median total postoperative dose within the first 7 days after surgery was 114.2 IU/kg with a range of 23.8 to 318.9 IU/kg (n=13) and 76.2 IU/kg with a range of 23.8 to 214.4 IU/kg for the next 7 postoperative days (n=8).

Study 3 (Pediatrics)

The multicenter, open-label pediatric trial (Study 3) also assessed the efficacy of VONVENDI with or without ADVATE in the management of surgical bleeding from elective and emergency surgeries in pediatric patients diagnosed with severe von Willebrand disease. A total of 4 patients completed the study. Four minor (three elective and one emergency) surgeries were treated with VONVENDI in these four patients, aged 6 to 12 years.

Of the 4 patients who underwent surgeries, 2 were 12 to <17 years, and 2 were 6 to <12 years, and no subjects were <6 years. Three were male subjects with one female undergoing emergency surgery. All patients were White and /non-Hispanic or Latino and 1 had Type 1 VWD and 3 had Type 3 VWD.

Minor surgeries included second stage buccal mucosa hypospadias reconstruction, tunneled central venous catheter with subcutaneous port removal (emergency surgery), and circumcision.

The mean dose of VONVENDI administered preoperatively and postoperatively during the 4 surgeries was 94 IU/kg (mean, 1.8 preoperative infusions) and 117 IU/kg (mean, 2.3 postoperative infusions), respectively. A total of 5 infusions of ADVATE were administered for one surgery in one patient. This patient received one preoperative infusion and 4 postoperative infusions.

All 4 surgeries had overall and intraoperative hemostatic efficacy ratings of “Excellent” (95% CI [39.8, 100.0]). The blood loss rating (actual versus predicted blood loss) was “Excellent” for all 4 surgeries.

Routine Prophylaxis to Reduce the Frequency of Bleeding Episodes

Study 5 (Adults)

VONVENDI was assessed in a prospective, single arm, open-label, international multicenter study (Study 5) to evaluate efficacy, safety, PK and PD of prophylactic treatment in reducing the frequency of bleeding episodes in adult patients (age 18 years and older) diagnosed with VWD. Patients were enrolled into two treatment arms based on the treatment they received for management of bleeding prior to study entry consisting of a Prior on-demand (OD) group in which patients received on-demand treatment only and the Switch group in which patients had received prophylactic treatment with pdVWF. Efficacy was assessed based on the annualized bleeding rate for all bleeds, spontaneous bleeds and joint bleeds and was based on descriptive statistics.

The study enrolled 23 patients who received prophylactic treatment. Twenty-two efficacy evaluable patients received a median of 92.5 doses, 12 of these patients had previously received on demand treatment (Prior OD group) and 10 patients previously received prophylactic treatment with pdVWF (Switch group) prior to enrolling into this study. Nine patients in the Prior OD group and 8 patients in the Switch group completed the study which required 12 months of treatment.

The demographic of the population is as follows: Median age of patients in the study was 34 years (18 - 77 years), 12 patients (55%) were male, 21 patients (95%) were White and 19 patients (86%) were non-Hispanic or Latino. Of the 12 patients in the Prior OD group, one had severe Type 1, one had severe Type 2 VWD, and ten had severe Type 3 VWD. Of the 10 patients in the Switch group, one had severe Type 1, one had severe Type 2 VWD, and eight had severe Type 3 VWD.

Patients in the Prior OD group began treatment at 50 ± 10 IU/kg per infusion twice weekly and in the Switch group, the initial VONVENDI prophylactic treatment was based on matching (±10%) VWF content of the patient's prior pdVWF prophylaxis regimen. The initial prophylactic regimen for 80% of Switch patients was also twice weekly, except for 2 patients; one started with a once weekly regimen of 80 IU/kg/infusion and the other started with 3-times-per-week regimen of 60 IU/kg/infusion. Dose adjustments up to 80 IU/kg per infusion and/or higher frequency up to 3 infusions per week were allowed in cases of breakthrough bleeding episodes.

The mean (SD) [range] average weight-adjusted VONVENDI prophylaxis dose per infusion was 52.2 (3.8) [44.8, 58.8] IU/kg for Prior OD patients and 52.2 (16.2) [24.4, 79.4] IU/kg for Switch patients. The mean (SD) number of prophylaxis infusions per week were 1.88 (0.7) for Prior OD and 1.85 (0.4) for Switch patients.

For the Prior OD group, treatment success was defined as at least 25% reduction in the ABR for spontaneous bleeding episodes requiring factor treatment from the patient's historical to the on-study period (reduction success). A total of 11/12 (91.7%) Prior OD patients achieved ABR reduction success.

For the Switch group, treatment success was defined as achieving an on-study ABR for spontaneous bleeding episodes requiring factor treatment that was no greater than the patient's historical ABR for treated bleeding episodes (preservation success). A total of 9/10 (90%) Switch patients achieved preservation success.

The efficacy parameters of VONVENDI as prophylactic treatment in adult patients are provided in Table 16.

Table 16: Efficacy of Routine Prophylaxis with VONVENDI

Bleeding Event	Pre-Study ABR[a,b]	On-Study ABR[a]
	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)
Prior OD Patients (N = 12)		
Treated Spontaneous and Traumatic Bleeds	4.0 (3.0, 156.0)	0.0 (0.0, 5.8)
All Spontaneous and Traumatic Bleeds[c]	4.5 (3.0, 159.0)	0.5 (0.0, 158.0)
All Joint Bleeds[c,d]	1.5 (0.0, 7.0)	0.0 (0.0, 1.9)
Switch Patients (N=10)		
Treated Spontaneous and Traumatic Bleeds	0.0 (0.0, 47.0)	0.0 (0.0, 12.1)
All Spontaneous and Traumatic Bleeds[c]	1.0 (0.0, 47.0)	3.6 (0.0, 27.0)
All Joint Bleeds[c]	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)

[a] Based on descriptive statistics.
[b] Based on bleeding and treatment history documented in medical records prior to the study.
[c] Includes treated and untreated bleeding events.
[d] All joint bleeds in Prior OD patients were treated.

15 REFERENCES

1 Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U, Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis 2014, 25:206-216.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

VONVENDI is packaged with Sterile Water for Injection (sWFI), one Mix2Vial reconstitution device, one full prescribing physician insert, and one patient insert.

VONVENDI is available in single-dose vials that contain the following product strengths:

Color Code	VWF:RCo Potency Range	Carton NDC	sWFI fill size
Green	450–850 IU per vial	0944-7551-02	5 mL
Dark Red	900–1700 IU per vial	0944-7553-02	10 mL

The actual von Willebrand factor activity in international units is printed on the label of each VONVENDI vial and carton.

Components are not made with natural rubber latex.

Storage and Handling

- Store at refrigerated temperature 2°C to 8°C (36°F to 46°F) or room temperature not to exceed 30°C (86°F).
- Do not freeze.

- Store in the original box and protect from extreme exposure to light.
- Do not use beyond the expiration date printed on the VONVENDI vial label or carton.
- Do not use if the solution in the syringe is cloudy or contains flakes or particles after filtration from the vial into the syringe.
- Use reconstituted product immediately or within 3 hours after reconstitution.
- Discard any unused reconstituted product after 3 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver:

- To read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).
- About early signs of hypersensitivity and infusion-related reactions, including anaphylactic shock, generalized urticaria, angioedema, chest tightness, hypotension, shock, lethargy, nausea, vomiting, paresthesia, pruritus, restlessness, wheezing and/or acute respiratory distress. Advise patients and/or caregivers to discontinue use of the product if these symptoms occur and seek immediate emergency treatment with resuscitative measures.
- To contact their physician or treatment center for further treatment and/or assessment if they experience a lack of clinical response to von Willebrand factor therapy, as this may be a manifestation of an inhibitor.
- To consult with their physicians or healthcare provider prior to travel. While traveling, advise patients and/or caregivers to bring an adequate supply of VONVENDI based on their current regimen of treatment.

Manufactured by:
Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Cambridge, MA 02142
U.S. License No. 1898

VONVENDI is a registered trademark of Baxalta Incorporated.

Takeda and Takeda are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Mix2Vial® is a registered trademark of West Pharma. Services IL, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceutical Services, Inc.
Patented: see www.takeda.com/en-us/patents

©2025 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved.
VON355

Patient Information
VONVENDI®
[von Willebrand factor (recombinant)]

This leaflet summarizes important information about VONVENDI. Please read it carefully before using this medicine. This information does not take the place of talking with your healthcare provider, and it does not include all of the important information about VONVENDI. If you have any questions after reading this, ask your healthcare provider.

Do not attempt to do an infusion to yourself unless you have been taught how by your healthcare provider or hemophilia center.

You must carefully follow your healthcare provider's instructions regarding the dose and schedule for infusing VONVENDI so that your treatment will work best for you.

What is VONVENDI?

VONVENDI is a recombinant medicine used to replace low levels or not properly working von Willebrand factor in people with von Willebrand disease. Von Willebrand disease is an inherited bleeding disorder in which blood does not clot normally.

VONVENDI is used in adults and children diagnosed with von Willebrand disease to:

- treat and control bleeding episodes
- prevent excessive bleeding during and after surgery

For adult patients only:

- reduce the number of bleeding episodes when used regularly (prophylaxis)

Who should not use VONVENDI?

You should not use VONVENDI if you:

- Are allergic to any ingredients in VONVENDI.
- Are allergic to mice or hamsters.

Tell your healthcare provider if you are pregnant or breastfeeding because VONVENDI may not be right for you.

What should I tell my healthcare provider before I use VONVENDI?

You should tell your healthcare provider if you:

- Have or have had any medical problems.
- Take any medicines, including prescription and non-prescription medicines, such as over-the-counter medicines, supplements or herbal remedies.
- Have any allergies, including allergies to mice or hamsters.
- Are breastfeeding. It is not known if VONVENDI passes into your milk and if it can harm your baby.
- Are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if VONVENDI can harm your unborn baby.
- Have been told that you have inhibitors to von Willebrand factor (because VONVENDI may not work for you).
- Have been told that you have inhibitors to blood coagulation factor VIII.

Patient Information
VONVENDI®
[von Willebrand factor (recombinant)]

How should I use VONVENDI?

VONVENDI is given directly into the bloodstream. Your first dose of VONVENDI for each bleeding episode may be administered with a recombinant factor VIII (factor VIII not produced from plasma) as instructed by your healthcare provider.

Your healthcare provider will instruct you whether additional doses of VONVENDI with or without recombinant factor VIII are needed.

You may infuse VONVENDI at a hemophilia treatment center, at your healthcare provider's office or in your home. You should be trained on how to do infusions by your healthcare provider or hemophilia treatment center. Many people with von Willebrand disease learn to infuse VONVENDI by themselves or with the help of a family member.

Your healthcare provider will tell you how much VONVENDI to use based on your weight, the severity of your von Willebrand disease, and where you are bleeding.

Call your healthcare provider right away if your bleeding does not stop after taking VONVENDI.

Use the reconstituted product (after mixing dry product with the supplied sterile water) immediately. If not, store at room temperature not to exceed 25°C (77°F) for up to 3 hours. Discard after 3 hours.

What are the possible side effects of VONVENDI?

You can have an allergic reaction to VONVENDI.

Call your healthcare provider right away and stop treatment if you get a rash or hives, itching, tightness of the throat, chest pain or tightness, difficulty breathing, lightheadedness, dizziness, nausea or fainting.

Side effects that have been reported with VONVENDI include: headache, nausea, vomiting, tingling or burning at infusion site, chest discomfort, dizziness, hot flashes, itching, high blood pressure, muscle twitching, unusual taste, blood clots and increased heart rate. These are not all the possible side effects with VONVENDI. You can ask your healthcare provider for information that is written for healthcare professionals.

Tell your healthcare provider about any side effects that bother you or do not go away.

What are the VONVENDI dosage strengths?

VONVENDI with Sterile Water for Injection and Mix2Vial reconstitution device comes in two different dosage strengths.

Green: Dosage strength of approximately 650 International Units (450–850 IU) (reconstituted with 5 mL of sterile water).

Dark Red: Dosage strength of approximately 1300 International Units (900–1700 IU) (reconstituted with 10 mL of sterile water).

- The actual strength will be printed on the vial label and on the box. Always check the actual dosage strength printed on the label to make sure you are using the strength prescribed by your healthcare provider.
- Always check the expiration date printed on the box.
- Do not use the product after the expiration date printed on the box.

Patient Information
VONVENDI®
[von Willebrand factor (recombinant)]

How do I store VONVENDI?

- Store at refrigerated temperature 2°C to 8°C (36°F to 46°F) or room temperature not to exceed 30°C (86°F).
- Do not freeze.
- Store VONVENDI in the original box and protect from extreme exposure to light.
- Do not use beyond the expiration date.
- Do not use the product if the solution is not clear or if it contains particles after your draw it into the syringe.
- Use reconstituted product (after mixing dry product with supplied sterile water) immediately or within 3 hours of reconstitution.
- Store the reconstituted product at room temperature not to exceed 25°C (77°F) for up to 3 hours. Discard any unused reconstituted product after 3 hours.

What else should I know about VONVENDI and von Willebrand Disease?

Your body can form inhibitors to von Willebrand factor or factor VIII. An inhibitor is part of the body's normal defense system. If you form inhibitors, they may stop VONVENDI or FVIII from working properly. Consult with your healthcare provider to make sure you are carefully monitored with blood tests for the development of inhibitors to von Willebrand factor or factor VIII.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed here. Do not use VONVENDI for a condition for which it is not prescribed. Do not share VONVENDI with other people, even if they have the same symptoms that you have.

Resources at Takeda available to the patients:

For more product information on VONVENDI, please visit www.VONVENDI.com or call 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327).

For information on additional Takeda patient resources, please visit www.VONVENDI.com.

Manufactured by:
Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Cambridge, MA 02142U.S. License No. 1898

VONVENDI is a registered trademark of Baxalta Incorporated.

Takeda and Takeda are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Mix2Vial® is a registered trademark of West Pharma. Services IL, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceutical Services, Inc.
Patented: see www.takeda.com/en-us/patents

©2025 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved.
VON355

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 9/2025

Instructions for Use
VONVENDI®
[von Willebrand factor (recombinant)] (For intravenous use only)

This Instructions for Use contains information on how to inject VONVENDI.

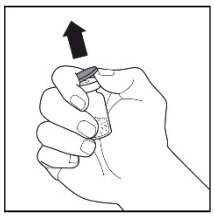
For first dose for each bleeding episode, use with recombinant factor VIII as instructed by your physician.

- Always follow the specific instructions given by your healthcare provider. The steps listed below are general guidelines for using VONVENDI. If you are unsure of the procedures, please call your healthcare provider before using.
- Call your healthcare provider right away if bleeding is not controlled after using VONVENDI.
- Your healthcare provider will prescribe the VONVENDI dose that you should take. If this is your first infusion to control a new bleeding episode, and if recombinant factor VIII in needed, be sure you also have the correct dose of recombinant factor VIII as instructed by your physician.
- Your healthcare provider may need to take blood tests from time to time.
- Talk to your healthcare provider before traveling. Plan to bring enough VONVENDI for your treatment during this time.
- Dispose of all materials, including any leftover reconstituted VONVENDI product, in an appropriate container.

See below for step-by-step instructions for reconstituting and administrating VONVENDI:

<u>Reconstitution</u>

1. Prepare a clean flat surface and gather all the materials you will need for the infusion. Check the expiration date, and let the VONVENDI warm up to room temperature. Wash your hands and put on clean exam gloves. If infusing yourself at home, the use of gloves is optional.
2. Remove the caps from the VONVENDI concentrate and diluent vials to expose the center of the rubber stoppers.

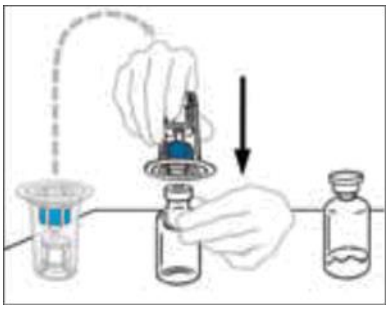


3. Disinfect each stopper with a separate sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your healthcare provider or hemophilia center) by rubbing the stopper for several seconds and allow it to dry prior to use. Place the vials on a flat surface.

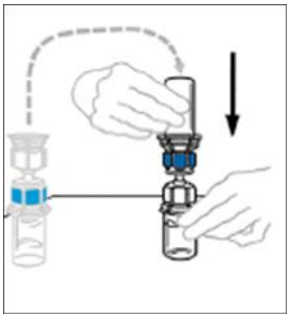


4. Open the Mix2Vial device package by completely peeling away the lid, without touching the inside of the package. Do not remove the Mix2Vial device from the package.

5. Turn the package with the Mix2Vial device upside down and place it over the top of the diluent vial. Firmly insert the blue plastic spike of the device into the center of the diluent vial stopper by pushing straight down. Grip the package at its edge and lift it off the Mix2Vial device. Be careful not to touch the clear plastic spike. The diluent vial now has the Mix2Vial device connected to it and is ready to be connected to the VONVENDI vial.



6. To connect the diluent vial to the VONVENDI vial, turn the diluent vial over and place it on top of the vial containing VONVENDI concentrate. Fully insert the clear plastic spike into the VONVENDI vial stopper by firmly pushing straight down. This should be done right away to keep the liquid free of germs. The diluent will flow into the VONVENDI vial by vacuum. Verify that diluent transfer is complete. Do not use if vacuum has been lost.

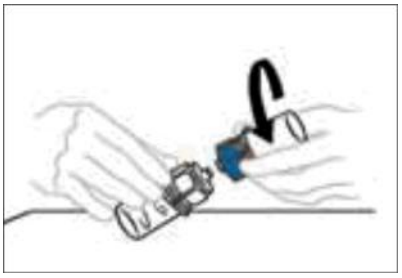


7. Gently and continuously swirl the connected vials or allow the reconstituted product to sit for 5 minutes then gently swirl to ensure the powder is completely dissolved. Do not shake. Shaking will adversely affect the product. Do not refrigerate after reconstitution.

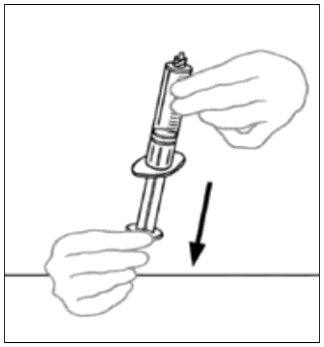
   Note: Some flakes or particles may remain in the reconstituted vial. The filter included in the Mix2Vial device will remove extraneous flakes or particles, and the resulting solution in the syringe should be clear and colorless. Do not use the solution in the syringe if it is cloudy or contains flakes or particles after filtration from the vial into the syringe.



8. Disconnect the two sides of the Mix2Vial from each other by holding the clear plastic side of the Mix2Vial device attached to the VONVENDI vial with one hand and the blue plastic side of the Mix2Vial device attached to the diluent vial with the other hand. Turn the blue plastic side counterclockwise and gently pull the two vials apart. Do not touch the end of the plastic connector attached to the VONVENDI vial containing the dissolved product. Place the VONVENDI vial on a flat work surface. Discard the empty diluent vial.



9. Draw air into the empty, sterile disposable plastic syringe by pulling back on the plunger. The amount of air should equal the amount of reconstituted VONVENDI that you will withdraw from the vial.

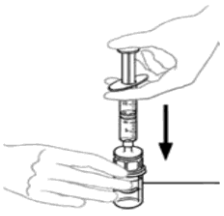


10. Leaving the VONVENDI vial (containing the dissolved product) on your flat work surface, connect the syringe to the clear plastic connector by attaching and turning the syringe clockwise *(Figure A)*. Hold the vial with one hand and use the other hand to push the entire amount of air from the syringe into the vial *(Figure B)*. The required amount of product will not be drawn into the syringe if all the air is not pushed into the vial.

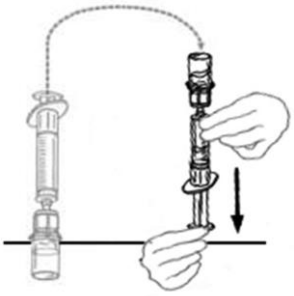
Figure A



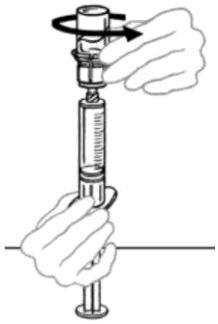
Figure B



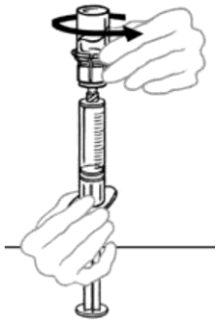
11. Flip connected syringe and VONVENDI vial so the vial is on top. Be sure to keep the syringe plunger pressed in. Draw the VONVENDI into the syringe by pulling plunger back slowly. Do not push and pull solution back and forth between syringe and vial. Doing so may harm the integrity of the product. Inspect syringe visually for particulate matter; the solution should be clear and colorless in appearance. If flakes or particles are seen, do not use the solution and notify your healthcare provider.



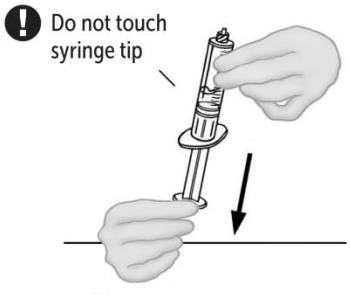
12. When ready to infuse, disconnect the syringe by turning it counterclockwise.



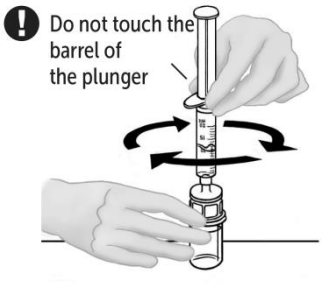
13. If your dose requires more than one vial of VONVENDI, reconstitute each vial using a separate Mix2Vial device following the reconstitution steps above (2 to 8).
14. Up to two vials of VONVENDI may be pooled into a single syringe. If you have a second vial of reconstituted VONVENDI:
    a. Disconnect the syringe with reconstituted solution carefully from the first vial of VONVENDI by turning the syringe counterclockwise. Do not touch exposed connector.



    b. Pull the plunger back to draw air into the syringe containing the first vial of reconstituted VONVENDI. The amount of air added should equal the amount of reconstituted VONVENDI you will withdraw from the second vial. Do not touch exposed connector.



c. Leave second vial of VONVENDI on flat surface and connect syringe by attaching to plastic connector and turning syringe clockwise.



d. Flip connected syringe and second vial of VONVENDI so vial is on top *(Figure C)*. Hold the vial with one hand and use the other hand to slowly push air into vial by pressing the syringe plunger *(Figure D)*. Do not push any fluid from the syringe into the vial.

Figure C

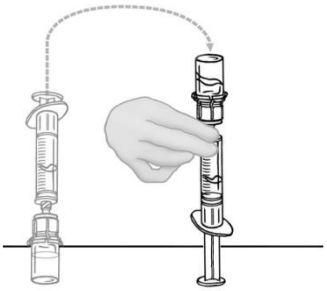
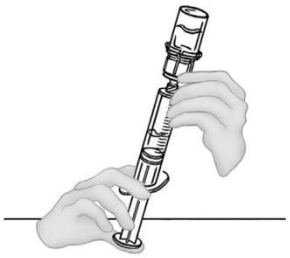
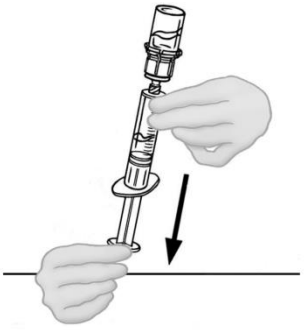


Figure D



e. Draw reconstituted VONVENDI from second vial of VONVENDI into syringe by slowly pulling back the plunger. Do not push any fluid from the syringe into the vial.



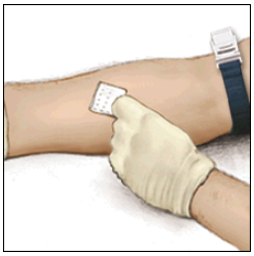
f. Leave syringe attached to vial until ready to infuse to reduce risk of contamination. If your dose requires more than two vials of reconstituted VONVENDI, go back to Step 9 to draw your third vial into a NEW plastic syringe. No more than two vials of VONVENDI may be pooled into a single syringe. Pooling of more than two vials into a syringe may result in formation of filaments, which requires discarding of the solution in the syringe.

15. If you need to infuse recombinant factor VIII, reconstitute recombinant factor VIII as instructed in the package insert for that product. Do not administer your recombinant factor VIII until you have infused your complete dose of VONVENDI. Always follow your healthcare provider's specific directions.

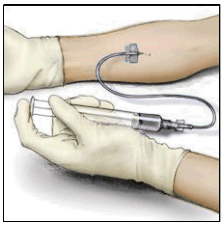
<u>Administration</u>

1. Attach the infusion needle to a syringe containing VONVENDI solution. For comfort, a winged (butterfly) infusion set is preferred. Point the needle up and remove any air bubbles by gently tapping the syringe with your finger and slowly and carefully pushing air out of the syringe and needle.

2. Apply a tourniquet and get the injection site ready by wiping the skin well with a sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your healthcare provider or hemophilia center).



3. Insert the needle into the vein and remove the tourniquet. Slowly infuse the VONVENDI. Do not infuse any faster than 4 mL per minute.
4. Disconnect the empty syringe. If your dose requires multiple syringes, attach and administer each additional syringe of VONVENDI one at a time.
5. Do not remove butterfly needle until all syringes have been infused and do not touch the Luer port that connects to the syringe.
6. If your healthcare provider has prescribed recombinant factor VIII, administer recombinant factor VIII within 10 minutes after you have infused your complete dose of VONVENDI.



7. Take the needle out of the vein and use sterile gauze to put pressure on the infusion site for several minutes.
8. **Do not recap the needle.** Place the needle, syringe, and empty VONVENDI and diluent vial(s) in a hard-walled sharps container for proper disposal. Do not dispose of these supplies in ordinary household trash.

Important: Contact your healthcare provider or local hemophilia treatment center if you experience any problems.

Manufactured by:
Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Cambridge, MA 02142
U.S. License No. 1898

VONVENDI is a registered trademark of Baxalta Incorporated.

Takeda and Takeda are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Mix2Vial® is a registered trademark of West Pharma. Services IL, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceutical Services, Inc.
Patented: see www.takeda.com/en-us/patents

©2025 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved.
VON355

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Revised: 9/2025

添付文書の重要事項

これらの重要事項は、VONVENDI を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報を網羅したものではない。添付文書全文を参照のこと。

VONVENDI〔von Willebrand 因子（遺伝子組換え）〕
静注用凍結乾燥粉末
米国での初回承認：2015 年

最新の主な変更点

効能及び効果（1）	2025 年 9 月
用法及び用量（2.1、2.2）	2025 年 9 月
警告及び使用上の注意（5.1、5.2、5.3）	2025 年 9 月

効能及び効果

VONVENDI〔von Willebrand 因子（VWF）（遺伝子組換え）〕は、von Willebrand 病（VWD）の成人及び小児における以下の目的に使用される遺伝子組換えヒト VWF（rVWF）である。

- 出血事象の on-demand（OD）治療及び管理（1）
- 周術期の止血管理（1）

成人患者のみ：

- 出血事象の頻度抑制のための定期補充療法（1）

用法及び用量

溶解後、静脈内投与にのみ使用すること。

出血事象の OD 治療及び管理

- 各出血事象について、ベースラインの血液凝固第 VIII 因子（FVIII）レベルが 40%未満又は不明の場合は、VONVENDI の初回投与時に既承認の遺伝子組換え（VWF 非含有）FVIII（rFVIII）を併用投与すること。（2.2）
- 初回投与量は体重 1 kg あたり 40～80 国際単位（IU）である。出血の程度及び部位に応じて投与量を調節すること。（2.2）

出血事象	初回投与量	初回以降の投与量
軽度出血	40～50 IU/kg	40～50 IU/kg を 8～24 時間ごと
大出血	50～80 IU/kg	40～60 IU/kg を約 2～3 日間、8～24 時間ごと

周術期の止血管理

待期的手術の場合

- 内因性 FVIII レベルを 30 IU/dL（小手術の場合）又は 60 IU/dL（大手術の場合）以上に上昇させるため、手術を開始する 12～24 時間前に VONVENDI を投与してもよい。（2.2）
- 手術開始前の 3 時間以内に FVIII 活性（FVIII:C）レベルを測定し、推奨目標下限値以上の場合は、VONVENDI を単独で手術開始前の 1 時間以内に投与すること。FVIII:C レベルが推奨目標下限値未満の場合は、VWF リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）及び FVIII:C を上昇させるため、VONVENDI に加えて rFVIII を投与すること。（2.2）

緊急手術の場合

- 手術前の 3 時間以内にベースラインの VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを測定すること。測定できない場合は、体重に基づき投与量を算出すること。（2.2）
- 手術の 1 時間前に VONVENDI を単独で、又は rFVIII と併用して投与すること。VWF:RCo 及び FVIII:C が適切なレベルまで上昇するよう投与量を調節すること。（2.2）

手術の種類	血漿中目標ピーク値		rVWF 用量の算出 ［必要な VWF:RCo (IU)］
	VWF:RCo	FVIII:C	
小手術	50～60 IU/dL	40～50 IU/dL	ΔVWF:RCo×体重(kg)/上昇回収率(IR)
大手術	100 IU/dL	80～100 IU/dL	ΔVWF:RCo×体重(kg)/上昇回収率(IR)

- 手術後も血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを継続的にモニタリングすること。（2.2）

成人における定期補充療法

VONVENDI の初回の用法及び用量は、40～60 IU/kg を週 2 回投与とする。破綻出血は投与ガイドラインに従って治療すること。（2.2）

剤形及び含量

VONVENDI は、単回使用バイアル入りの凍結乾燥粉末である。1 バイアルあたりの含量は VWF:RCo として 650 又は 1300 IU である。（3）

禁忌

VONVENDI 又はその成分（クエン酸ナトリウム水和物、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、及びハムスター又はマウスタンパク質）に対し、生命を脅かす過敏症反応の既往歴のある患者には使用しないこと。（4）

警告及び使用上の注意

- VONVENDI の投与により血栓塞栓性事象が現れることがある。血栓症のリスク因子を有する患者では、よりリスクが高い。血栓症の初期徴候が認められないか観察し、現行の推奨事項に従って血栓塞栓症に対する予防措置を講じること。rFVIII との併用下で VONVENDI の頻回投与を要する患者では、過剰な血漿中 FVIII レベルが持続した場合、血栓塞栓性事象のリスクが高まる可能性があるため、血漿中 FVIII:C レベルをモニタリングすること。（5.1）
- アナフィラキシーを含む過敏症反応及び注入に伴う反応が現れることがある。過敏症症状が認められた場合は VONVENDI の投与を中止し、適切な緊急治療を行うこと。（5.2）
- VONVENDI の投与により VWF 及び／又は FVIII に対する中和抗体が発生することがある。期待される血漿中 VWF:RCo レベルが得られない場合や適切な投与量を投与しても止血効果が得られない場合は、適切な検査を行い、VWF 又は FVIII に対するインヒビターの有無を確認すること。（5.3）

副作用

最も多く認められた副作用（被験者の 2%以上）は、頭痛、嘔吐、悪心、浮動性めまい、及び全身性そう痒症であった。（6.1）

副作用が疑われる症例が認められた場合は、Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.〔1-877-TAKEDA-7（1-877-825-3327）〕、FDA（1-800-FDA-1088）又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

患者カウンセリング情報及び FDA 既承認の患者向け添付文書は 17 項を参照のこと。

改訂：2025 年 9 月

添付文書全文：目次*

1 効能及び効果
2 用法及び用量
2.1 重要な投与情報
2.2 推奨用法及び用量
2.3 調製及び溶解
2.4 投与
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 血栓塞栓性事象
5.2 過敏症反応及び注入に伴う反応
5.3 中和抗体
5.4 臨床検査値の観察
6 副作用
6.1 臨床試験
6.2 市販後の使用経験
8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、生殖能に対する影響
14 臨床試験
15 参考文献

16 包装／貯法及び取扱い

17 患者カウンセリング情報

*添付文書全文で省略されている項目及び小項目は記載していない。

添付文書全文

1. 効能及び効果

VONVENDI は、von Willebrand 病（VWD）と診断された成人及び小児における以下の目的に使用される。

- 出血事象の on-demand（OD）治療及び管理
- 周術期の止血管理

成人患者のみ：

- 出血事象の頻度抑制のための定期補充療法

2. 用法及び用量

2.1 重要な投与情報

溶解後、静脈内投与にのみ使用すること。

- VONVENDI の各バイアルには、VWF リストセチンコファクター（VWF:RCo）アッセイにより測定した実際の rVWF 活性を国際単位（IU）で表示している。
- 投与量及び投与頻度は、患者の体重、出血事象／外科的介入の種類、部位及び重症度、並びに適切な臨床的及び臨床検査値の観察に従い、個別に判断すること*［警告及び使用上の注意（5.2、5.3）参照］*。
- 患者のベースラインの血漿中 FVIII:C レベルが 40%未満又は不明の場合は、止血効果が得られる血漿中 FVIII:C レベルを達成するため、VONVENDI の初回投与時に既承認の遺伝子組換え（VWF 非含有）血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）を併用投与する。
- FVIII:C を直ちに上昇させる必要がない場合は、rFVIII を併用せずに VONVENDI を投与する。患者のベースラインの FVIII:C レベルに応じ、VONVENDI の単回投与により 6 時間以内に内因性 FVIII:C が 40%超に上昇すると予想される。
- rFVIII の溶解及び投与方法については、rFVIII の添付文書を参照のこと。
- 頻回投与が必要な場合は、FVIII レベルをモニタリングし、2 回目投与以降に rFVIII の併用が必要かどうか判断すること。

2.2 推奨用法及び用量

出血事象の OD 治療及び管理

VONVENDI の推奨投与量は出血事象の種類によって異なる。成人及び小児の軽度出血及び大出血に対する投与ガイドラインを表 1 に示す。

表 1　出血事象に対する投与ガイドライン

出血事象	初回投与量	2 回目投与以降 （臨床上の必要性に応じて行う）
軽度出血 （軽度の鼻出血、口腔内出血、月経過多など）	40～50 IU/kg	40～50 IU/kg を 8～24 時間ごと
大出血 [a] （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

[a] 赤血球輸血が必要である又は適応となる可能性がある出血の場合、又は重要な解剖学的部位の出血（頭蓋内又は消化管出血など）の場合に大出血とみなす。

- VONVENDI の初回投与により VWF レベルが 60%超（VWF:RCo が 60 IU/dL 超）に上昇し、rFVIII を 1 回投与することにより FVIII レベルが 40%超（FVIII:C が 40 IU/dL 超）に上昇すると予想される。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。
- 止血管理において、FVIII:C レベルが 40%未満又は不明の場合は、VONVENDI と rFVIII を併用すること。rFVIII の投与量は、上昇回収率（IR）を 2 (IU/dL)/(IU/kg)とし、血漿中 FVIII:C のベースライン値と、適切な血漿中 FVIII:C レベルを達成するための FVIII:C の目標ピーク値との差に従って算出すること。
- VONVENDI の全量を投与した後、10 分以内に rFVIII を投与すること。

投与量の算出方法

VONVENDI の投与量（IU）=体重 1 kg あたりの投与量（IU/kg）×体重（kg）
大出血事象においてベースラインの FVIII レベルが不明な場合は、IR を 2 (IU/dL)/(IU/kg)とし、FVIII:C の目標ピーク値 80～100 IU/dL を達成するよう rFVIII を投与すること。使用する rFVIII の体重に基づく投与量の算出方法については当該添付文書を参照のこと。
期待される血漿中 VWF:RCo が達成されない場合や適切な投与量を投与しても出血事象を管理できない場合は、VWF 又は FVIII に対するインヒビターが発生していないか確認するため測定を行うこと*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

周術期の止血管理

待期的手術

- VONVENDI 単独又は rFVIII との併用でのボーラス投与（手術 1 時間前投与）に先立って、内因性 FVIII レベルを 30 IU/dL（小手術の場合）又は 60 IU/dL（大手術の場合）以上に上昇させるため、手術を開始する 12～24 時間前に VONVENDI を投与してもよい。必ずベースラインの FVIII:C レベルを測定したうえで、手術 12～24 時間前投与が必要かどうか判断すること。
- FVIII:C レベルは手術前 3 時間以内に再度測定し、推奨目標下限値（小手術の場合は 30 IU/dL、大手術の場合は 60 IU/dL）である場合は、手術前 1 時間以内に VONVENDI を単独で（FVIII を併用せずに）投与する。FVIII:C レベルが推奨目標下限値未満の場合は、

VWF:RCo 及び FVIII:C を上昇させるため、VONVENDI の全量を投与後、10 分以内に rFVIII を投与すること。

- 成人及び小児の周術期の止血管理における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標ピーク値、並びに投与ガイドラインについては、表 2 を参照のこと。可能であれば手術前に VONVENDI の IR を測定すること。IR の算出に当たっては、ベースラインの血漿中 VWF:RCo を測定した後、VONVENDI 50 IU/kg を投与し、その 30 分後に VWF:RCo を測定すること。

IR の算出には次の計算式を用いる：
IR=〔投与 30 分後の血漿中 VWF:RCo（IU/dL）−ベースラインの血漿中 VWF:RCo（IU/dL）〕/投与量（IU/kg）

緊急手術

- 緊急手術を要する場合は、手術 12～24 時間前投与が不可能であることがある。可能であれば、手術前 3 時間以内にベースラインの VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを測定すること。ベースラインの VWF:RCo 及び FVIII:C が分かる場合は、ボーラス投与（手術 1 時間前投与）の投与量は、血漿中 VWF:RCo の目標ピーク値とベースライン値の差を IR で除して算出する。IR が不明な場合は、2.0 (IU/dL)/(IU/kg)として算出する。
- ベースラインの VWF:RCo 及び FVIII:C が不明な場合は、VONVENDI の一般的なボーラス投与量（手術 1 時間前投与）として 40～60 IU/kg（VWF:RCo）を投与すること。さらに、血漿中 FVIII レベルが既に小手術の場合で 40～50 IU/dL 未満、又は大手術の場合で 80～100 IU/dL 未満である患者（又はその可能性が高い患者）においては、rFVIII 30～45 IU/kg を VONVENDI 投与後（10 分以内が望ましい）に投与してもよい。

周術期の止血管理における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標ピーク値、並びに投与ガイドラインについては、表 2 を参照のこと。

表 2　周術期の止血管理における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標ピーク値

手術の種類	血漿中 VWF:RCo の目標ピーク値	血漿中 FVIII:C の目標ピーク値 [a]	rVWF 用量の算出（手術前 1 時間以内に投与）（必要な IU VWF:RCo）
小手術	50～60 IU/dL	40～50 IU/dL	Δ[b] VWF:RCo×体重(kg)/IR[c]
大手術	100 IU/dL	80～100 IU/dL	Δ[b] VWF:RCo×体重(kg)/IR[c]

[a] 血漿中 FVIII:C の推奨目標ピーク値を達成するために、rFVIII の追加投与が必要な場合がある。投与は IR に基づき実施する。IR が得られない場合は、1 IU/kg あたり 2.0 IU/dL と仮定する。
第 VIII 因子の投与量の算出：目標 FVIII:C−ベースライン FVIII:C/IR
[b] Δ=血漿中 VWF:RCo の目標ピーク値−*血漿中 VWF:RCo のベースライン値
[c] IR=患者の IR の測定値。IR が得られない場合は、1 IU/kg あたり 2.0 IU/dL と仮定する。
* ベースラインの血漿中 VWF:RCo は、手術 12～24 時間前投与を行う場合、投与前 3 時間以内に測定した VWF:RCo レベルとする。手術 12～24 時間前投与を行わない場合は、手術前の VWF:RCo レベルを使用することが推奨される。

ベースラインの FVIII:C、VWF:RCo、及び IR を測定できない場合は、表 3 に示すとおり体重に基づく投与量を用いることが推奨される。

表 3　周術期の止血管理における体重に基づく推奨投与量

手術の種類	VWF:RCo（体重 1 kg あたりの IU VWF:RCo）	血漿中 VWF:RCo の目標ピーク値	FVIII:C（体重 1 kg あたりの IU FVIII:C）	血漿中 FVIII:C の目標ピーク値
小手術	25～30 IU/kg	50～60 IU/dL	20～25 IU/kg	40～50 IU/dL
大手術	50 ± 10 IU/kg	100 IU/dL	40～50 IU/kg	80～100 IU/dL

- VONVENDI 又は rFVIII の投与量を調節するため、血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルのモニタリングを手術の 12～24 時間後から開始し、周術期には少なくとも 24 時間ごとに行うこと。血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルのモニタリング、並びに術中及び術後の維持レジメンの調節は、患者の薬物動態（PK）の測定結果及び必要とされる止血効果とその期間に応じて個別に行うこと。
- 手術後の維持投与における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標トラフ値、並びに最短投与期間については表 4 を参照のこと。

表 4　手術後の維持投与における血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標トラフ値、並びに最短投与期間

手術の種類	血漿中 VWF:RCo の目標トラフ値		血漿中 FVIII:C の目標トラフ値		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		
小手術	≥30 IU/dL	-	>30 IU/dL	-	48 時間	12～24 時間ごと／隔日
大手術	>50 IU/dL	>30 IU/dL	>50 IU/dL	>30 IU/dL	72 時間	

成人における定期補充療法

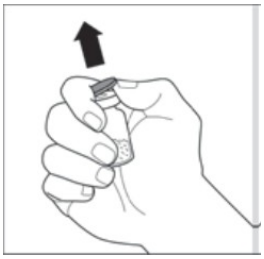
定期補充療法の開始時は、体重 1 kg あたり 40～60 IU の VONVENDI を週 2 回投与すること。破綻出血は、表 1 の投与ガイドラインに従って治療すること。

2.3 調製及び溶解

- 薬剤及び注射用水（溶解液）を室温に戻しておくこと。
- 1 回の投与において複数バイアルが必要な場合は、以下の指示に従って各バイアルを個別に溶解すること。
- 溶解したバイアル内に薄片や粒子が残る場合がある。Mix2Vial デバイス（以下、Mix2Vial）に含まれるフィルターにより異物の薄片や粒子は除去されるため、シリンジ内の溶液は無色透明となる。バイアルからシリンジにろ過した後、混濁している場合又は薄片や粒子が認められる場合は、シリンジ内の溶液を使用しないこと。

溶解

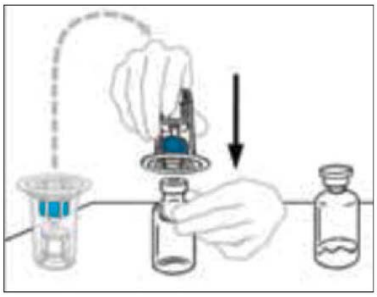
1. 薬剤バイアル及び注射用水バイアルのプラスチックキャップを外す。



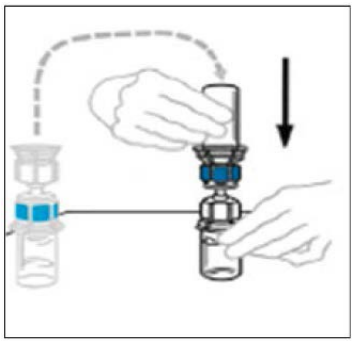
2. ゴム栓を滅菌アルコール消毒綿で消毒する。



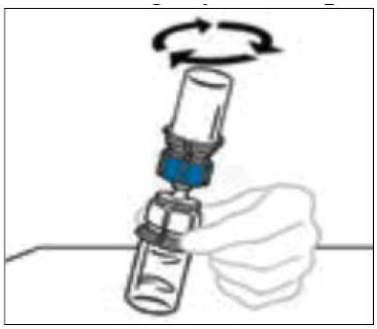
3. Mix2Vial 送液セットのカバーを剥がす。無菌性を保つため、Mix2Vial は透明なプラスチック容器に入れたままにする。
4. 水平面の上で溶解液バイアルをしっかり押さえながら、プラスチック容器に入った Mix2Vial を溶解液バイアルの上に逆さまに置く。Mix2Vial の青色のプラスチックカニューレを真っ直ぐに押し下げ、ゴム栓に挿入する。Mix2Vial が溶解液バイアルにしっかりと挿入された状態で注意深くプラスチック容器を外す。



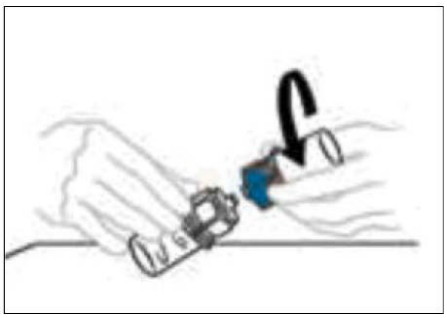
5. 水平面の上で薬剤バイアルをしっかり押さえながら、Mix2Vial が挿入された溶解液バイアルを素早く逆さまに置き、Mix2Vial の透明なプラスチックカニューレの先端を真っ直ぐにしっかりと押し下げ、薬剤バイアルの栓に挿入する。真空下で溶解液が薬剤バイアル内に吸引される。



6. 溶解液が完全に移行したことを確認する。真空性が失われている場合は使用しないこと。
7. 両バイアルを接続した状態で、ゆるやかに回すか、5 分間静置した後にゆるやかに回して粉末を完全に溶解させる。
   振り混ぜないこと。振り混ぜると製品の完全性が損なわれる。
   注：溶解したバイアル内に薄片や粒子が残る場合がある。Mix2Vial に含まれるフィルターにより異物の薄片や粒子は除去されるため、シリンジ内の溶液は無色透明となる。バイアルからシリンジにろ過した後、混濁している場合又は薄片や粒子が認められる場合は、シリンジ内の溶液を使用しないこと



8. 内容物が完全に溶解したら、Mix2Vial の透明部分と青色部分の双方をしっかりと押さえる。Mix2Vial のネジを回して 2 つに分解し、空の溶解液バイアルと Mix2Vial の青色部分を廃棄する。注：Mix2Vial は、薬剤及び溶解液各 1 バイアルのみに使用する単回使用の器具である。VONVENDI の 1 回の投与で複数バイアルが必要な場合は、各バイアルを個別に溶解すること。
   溶解後は冷蔵しないこと。



2.4 投与

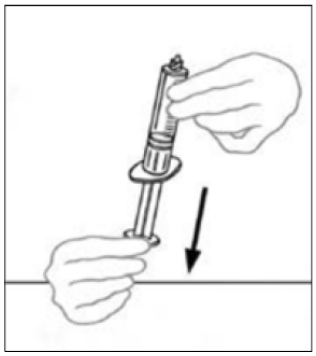
静脈内投与にのみ使用すること。

- 溶解後は直ちに投与すること。直ちに投与しない場合は、25°C（77°F）以下の室温にて最長 3 時間保管することができる。3 時間経過後は廃棄すること。
- VONVENDI は 2 バイアルまで 1 つのシリンジに充填できる。3 バイアル以上を 1 つのシリンジに充填すると、フィラメントが形成されることがあり、この場合シリンジ内の溶液は廃棄すること。患者に VONVENDI を複数バイアル投与する場合、シリンジをバイアルに取り付けたままにするか、あるいは、投与準備が完了するまでシリンジの先端を適切な滅菌キャップで覆い、汚染のリスクを低減すること。
- 本剤中のタンパク質はガラスシリンジの表面に付着しやすいため、プラスチックシリンジを使用すること。

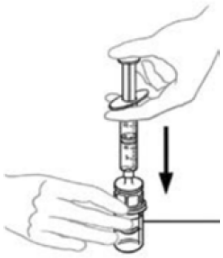
- VONVENDI を他の製剤と混合しないこと。

投与

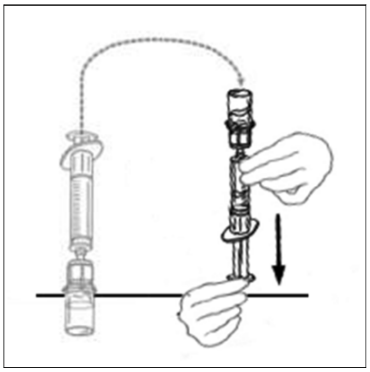
1. 空の使い捨て滅菌プラスチックシリンジに空気を吸引する。吸引する空気量はバイアルから吸引する薬液量と同量とする。



2. （薬液が入っている）薬剤バイアルを平らな作業台の上に置き、シリンジを透明なプラスチックコネクタに挿入して時計方向に回して接続する（図 A）。片手でバイアルを押さえながら、もう一方の手でプランジャーを押してシリンジ内の空気全量をバイアル内に移す（図 B）。空気全量をバイアル内に押し入れないと必要量の薬液がシリンジに吸引されない。

図A	図B
	

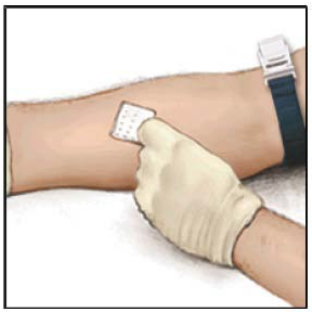
3. シリンジのプランジャーを押したまま、シリンジと薬剤バイアルをつながった状態で逆さまにし、バイアルを上にする。プランジャーをゆっくり引いて、VONVENDI をシリンジに抜き取る。溶液がシリンジとバイアルの間を往復しないようにする。このような操作により製品の完全性が損なわれることがある。



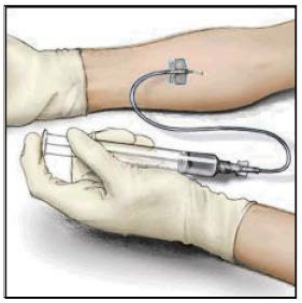
4. シリンジにろ過／吸引した薬液に変色や粒子がないか投与前に確認すること。薬液の外観は澄明又はわずかな乳白色であること。粒子、変色、又は混濁が認められた場合は使用せず、Takeda Medical Information〔1-877-TAKEDA-7（1-877-825-3327）〕に連絡すること。
5. 投与の準備が完了したら、シリンジ筒をしっかりと押さえながら（シリンジのプランジャーが下向きのまま）、Mix2Vial をシリンジから外す。Mix2Vial（透明なプラスチック部分）及び空の薬剤バイアルを廃棄する。複数バイアルを投与する場合は、最大 2 つのバイアルの内容物を 1 つのシリンジに吸引することができる。VONVENDI の 2 本目のバイアルに空気を押し込んでシリンジに充填する場合、バイアルが上にくるようにバイアルと接続されたシリンジを配置すること。



6. 滅菌アルコール消毒綿で注射部位を消毒する。



7. 適切な注射針をシリンジに接続する。患者に負担がかからないよう緩徐に 4 mL/分を超えない速度で静脈内投与すること。



8. 頻脈があらわれた場合は、投与速度を下げるか、投与を中断すること。
9. 未使用の薬液や廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

3. 剤形及び含量

VONVENDI は、単回使用バイアル入りの発熱性物質を含まない白色からオフホワイトの凍結

乾燥粉末であり、溶解して用いる。1 バイアルあたりの含量は VWF:RCo として 650 又は 1300 IU である。

各バイアルには、世界保健機関（WHO）が定めた現行の VWF 濃縮製剤規格に基づく VWF:RCo 単位数（IU）が表示されている。

4. 禁忌

VONVENDI 又はその成分（クエン酸ナトリウム水和物、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、及びハムスター又はマウスタンパク質）に対し、生命を脅かす過敏症反応の既往歴のある患者には使用しないこと*［警告及び使用上の注意（5.2）並びに性状（11）参照］*。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 血栓塞栓性事象

VONVENDI の投与により血栓塞栓性事象が現れることがある*［副作用（6.1）参照］*。播種性血管内凝固（DIC）、静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中などの血栓塞栓性反応が起こる可能性がある。ADAMTS13 低値など、特に既知の血栓症のリスク因子を有する患者では、よりリスクが高い*［性状（11）参照］*。疼痛、腫脹、変色、呼吸困難、咳嗽、喀血、失神など血栓症の徴候及び症状がないか観察すること。現行の実臨床及び標準診療に従って血栓塞栓症に対する予防措置を講じること。
rFVIII との併用下で VONVENDI の頻回投与を要する患者においては、過剰な血漿中 FVIII レベルが持続することにより、血栓塞栓性合併症のリスクが高まる可能性があるため、血漿中 FVIII:C レベルをモニタリングすること。

5.2 過敏症反応及び注入に伴う反応

過敏症反応及び注入に伴う反応が VONVENDI 投与で報告されている*［副作用（6.1）参照］*。過敏症反応には、アナフィラキシーショック、全身性蕁麻疹、血管浮腫、胸部絞扼感、低血圧、ショック、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚、そう痒症、落ち着きのなさ、霧視、喘鳴、急性呼吸窮迫などの症状が含まれる。重度のアレルギー反応の徴候及び症状があらわれた場合は、VONVENDI の投与を直ちに中止し、適切な支持療法を行うこと。
VONVENDI は、VONVENDI 2 ng/IU 以下に相当する微量のマウス免疫グロブリン G（IgG）及びハムスタータンパク質を含有している。本剤の投与により非ヒト哺乳動物タンパク質に対する過敏症反応が現れることがある。

5.3 中和抗体

VONVENDI の投与により VWF 及び／又は FVIII に対する中和抗体が発現することがある。期待される血漿中 VWF:RCo レベルが得られない場合は、適切な検査を行い、VWF 又は FVIII に対するインヒビターの有無を確認すること。他の治療選択肢を検討し、VWD 又は血友病 A の診療の経験を有する医師に相談すること。

VWF 又は FVIII に対するインヒビターが高レベルで存在する患者では、VONVENDI を投与しても効果が得られなかったり、本タンパク質製剤の投与により重度の過敏症反応が現れたりすることがある。インヒビター抗体はアナフィラキシー反応に伴って発現することがあるため、アナフィラキシー反応が発現した場合は、インヒビターが発生していないか確認すること。

5.4 臨床検査値の観察

VONVENDI 投与中は、過剰な VWF 及び／又は FVIII 活性レベルの持続を避けるため、血漿中 VWF:RCo 及び FVIII 活性レベルをモニタリングすること。特に臨床上又は臨床検査値上の既知のリスク因子を有する患者では塞栓性事象のリスクが高まる可能性がある。
VWF 及び／又は FVIII に対するインヒビターの発生が疑われる場合はモニタリングを行うこと。所定の投与量で止血効果が得られない場合は、適切なインヒビター検査を行い、VWF 及び／又は FVIII インヒビターの有無を確認すること。

6. 副作用

6.1 臨床試験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。また、実臨床で観察される発現率とは異なることがある。
本項では VWD 患者を対象とした 6 つの臨床試験（試験 1、試験 2、試験 3、試験 4、試験 5 及び試験 6）で VONVENDI を投与した被験者の安全性データを示す。合計で成人患者 103 例及び小児患者 29 例が VONVENDI の静脈内投与（単独又は rFVIII と併用）を受け、1 例あたりの投与量の中央値は 311 IU/kg（範囲：2～29,593 IU/kg）であった。被験者は最大 4.6 年間追跡された。
VONVENDI の臨床試験（n=132）で 2%以上の被験者にみられた副作用のうち最もよくみられた副作用は頭痛、嘔吐、悪心、浮動性めまい及び全身性そう痒症であった。

6 つの臨床試験の安全性解析対象集団の併合データにおける VONVENDI の副作用を表 5 に示した。

表 5　副作用

器官別大分類	副作用	全体（N-132） n(%)
心臓障害	頻脈	1 (0.8%)
胃腸障害	嘔吐	9 (7%)
	悪心	7 (5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位異常感覚	1 (0.8%)
	注入に伴う反応 [a]	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	3 (2%)
血管障害	高血圧	2 (2%)
	ほてり	1 (0.8%)
	深部静脈血栓症	1 (0.8%)
神経系障害	頭痛	18 (14%)
	浮動性めまい	4 (3%)
	回転性めまい	2 (2%)
	味覚異常	1 (0.8%)
	振戦	1 (0.8%)
臨床検査	心電図 T 波逆転	1 (0.8%)

[a] 1 例に注入に伴う反応（胸部不快感及び心拍数増加）がみられた。

6.2 市販後の使用経験

VONVENDI の承認後の使用において認められた副作用を以下に示す。これらの副作用は、症例数の不確かな集団からの自発報告であることから、その発現頻度を正確に推定したり、VONVENDI 投与との因果関係を判断したりすることは、必ずしも可能ではない。
免疫系障害：アナフィラキシーを含む過敏症反応、注入に伴う反応

8. 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

VONVENDI については、妊婦を対象とした適切かつ十分に管理された臨床試験は実施されていない。動物を用いた生殖発生毒性試験も実施されていない。VONVENDI を妊婦に投与したときに胎児に悪影響が生じるかどうか、また生殖能力に影響があるかどうかは不明である。VONVENDI が使用される患者集団における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは不明であるが、米国の一般人口における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%と推定されている。

8.2 授乳婦

リスクの概要

VONVENDI のヒト乳汁中への移行性、乳児への影響、乳汁分泌に対する影響に関する情報は得られていない。
母乳栄養による発育及び健康上の有益性は、母体における VONVENDI 投与の臨床的必要性や乳児に対し VONVENDI 又は母体の基礎疾患が及ぼす可能性のある悪影響も考え合わせて検討すること。

8.4 小児への投与

出血事象の OD 治療及び周術期の止血管理に対する VONVENDI の安全性及び有効性は小児患者において確立している。VONVENDI の投与は 1～16 歳の小児患者 26 例を含む試験 3 及び試験 6 の結果により支持された*［副作用（6.1）及び臨床試験（14）参照］*。

8.5 高齢者への投与

VONVENDI の臨床試験に 65 歳以上の被験者が 4 例（3%）組み入れられた。これらの被験者と 65 歳未満の被験者で安全性又は有効性に全体的な違いはみられなかった。

11. 性状

VONVENDI は CHO 細胞に発現させた rVWF を精製して製造される。VONVENDI は細胞培養、精製又は製剤化の工程においてヒト又は動物由来の外因性原料は添加することなく製造される。rVWF 以外に最終包装製品に存在するタンパク質は、微量のマウス IgG（イムノアフィニティー精製工程由来）、宿主細胞（CHO）由来タンパク質、遺伝子組換えフューリン（rVWF の処理に使用）、及び rFVIII である。

VWF は通常血漿中に存在する巨大な多量体糖タンパク質である。血小板の α 顆粒及びバイベル・パラーデ小体と呼ばれる細胞内顆粒に超巨大多量体として貯蔵されており、血中に放出される[1]。VWF は血中に放出され ADAMTS13（血中に存在するタンパク質分解酵素）と接触すると、小さく切断され、SDS アガロースゲルにより血中の様々な VWF 種に相当する多量体バンドが検出される。VONVENDI は、製造工程において ADAMTS13 によるタンパク質分解作用を受けないため、血漿中に存在するすべての多量体に加え超巨大多量体も含有する rVWF である。

VONVENDI は、無菌、発熱性物質を含まない白色からオフホワイトの脆性粉末であり、溶解して静脈内投与する。単回使用バイアル入りで、1 バイアルあたりの含量は VWF:RCo として 650 又は 1300 IU である。

VONVENDI には保存剤は添加されていない。添付の注射用水で溶解したときの最終薬液には、以下の目標濃度で安定剤及びその他の添加剤が含有されている（表 6）。

表 6　溶解後の安定剤及びその他の添加剤の濃度

安定剤及びその他の添加剤	含量（650、1300 IU）に対する目標濃度
クエン酸ナトリウム水和物	15 mM
グリシン	15 mM
D-マンニトール	20 g/L
トレハロース水和物	10 g/L
ポリソルベート 80	0.1 g/L

各バイアルには、WHO が定めた現行の VWF 濃縮製剤規格に基づく VWF:RCo 単位数（IU）が表示されている。凍結乾燥粉末を溶解し、シリンジにろ過／吸引したとき、いずれの規格の製剤も無色澄明な液であり、粒子状異物は認められない。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

VWD 患者において、VONVENDI は、1）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、2）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作用を示す。VWF の粘着活性はその多量体の大きさに依存し、大きなマルチマーほどコラーゲンと血小板受容体の相互作用を促進する効果が高い[1]。血漿中の FVIII に対する VONVENDI の結合能及び親和性は内因性 VWF と同程度であり、FVIII のクリアランスを低下させることが可能である。

12.2 薬力学

成人における VONVENDI による定期補充療法後の VWF の薬力学（PD）を臨床試験（試験 5）で検討した。過去に OD 治療を受けた成人被験者では、VONVENDI の単回投与により FVIII:C が上昇し、投与後約 24 時間でピーク値に達した〔投与量の平均値（SD）：50.1（3.03） IU/kg〕。VONVENDI 50±10 IU/kg を週 2 回、1 年間反復投与したとき、投与前の FVIII:C の中央値（範囲）は 2.0（2.0～45.0）IU/dL（ウオッシュアウト後のベースライン、N=12）から 11.0（6.0～81.0） IU/dL（12 ヵ月目、N=9）に上昇した。定期補充療法の来院時である 1、2、3、6、9 及び 12 ヵ月目の期間の投与前の FVIII:C の中央値（範囲）は 11.0（10.0～81.0）IU/dL 以上であった。12 ヵ月目の FVIII:C の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}96hours)}$ の中央値（範囲）は、それぞれ 97.0（63.0～169.0） IU/dL 及び 5,752（2,870～11,400）IU*h/dL（N=9）であった。

出血事象の OD 治療及び外科的出血の治療を受けた小児患者 20 例（17 歳未満）の VWF の PD を、スパースサンプリングを用いて 3 つの年齢層（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 17 歳未満）で評価した。小児患者では、VONVENDI 50±5 IU/kg を単回投与後、FVIII:C のベースライン補正後の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}96hours)}$ の中央値は、それぞれ 64.5 IU/dL 及び 3,379 IU*h/dL であった。

12.3 薬物動態

成人を対象とした 2 つの臨床試験（試験 1 及び試験 2）のデータ解析に基づき、単回投与後の VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB を評価することにより VONVENDI の PK プロファイルを検討した。被験者は非出血時に評価された。

成人における VWF:RCo として 50 IU/kg（PK_{50}）又は 80 IU/kg（PK_{80}）を投与したときの VONVENDI の PK パラメータを表 7 に示す。

表 7　成人における単回投与後の VWF:RCo の薬物動態評価

パラメータ（単位）	PK_{50} VONVENDI とアドベイトの併用試験 [a] 平均値（SD） 最小値、最大値	PK_{50} VONVENDI 試験 平均値（SD） 最小値、最大値	PK_{80} VONVENDI 試験 平均値（SD） 最小値、最大値
$T_{1/2}$（時間）	19.3 (10.99) 10.8; 51.2	22.6 (5.34) 17.0; 37.2	19.1 (4.32) 11.8; 28.0
CL ([dL/kg]/h)	0.04 (0.028) 0.01; 0.16	0.02 (0.005) 0.02; 0.04	0.03 (0.009) 0.02; 0.05
IR ([IU/dL]/[IU/kg])	1.7 (0.62) 1.0; 3.6	1.9 (0.41) 1.2; 2.7	2.0 (0.39) 1.4; 2.9
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dL)	1541.4 (554.31) 173.8; 2862.0	2105.4 (427.51) 1334.0; 2813.3	2939.0 (732.72) 1507.8; 4121.1
$AUC_{0\text{-}inf}$/Dose ([IU*h/dL]/[IU/kg])	33.4 (13.87) 6.4; 70.4	42.1 (8.31) 27.8; 54.8	36.8 (8.97) 18.8; 50.4

$AUC_{(0\text{-}inf)}$：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、IR：上昇回収率、CL：クリアランス、$t_{1/2}$：消失半減期

[a] 本試験は VONVENDI（遺伝子組換え VWF）及び rFVIII としてルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）（アドベイト）を用いて実施された。

成人における VONVENDI による定期補充療法後の VWF の PK を臨床試験（試験 5）で検討した。試験登録前に VWF 製剤による OD 治療を受けていた 3 型 VWD 被験者（前 OD 群）及び pdVWF 製剤による定期補充療法を受けていた 3 型 VWD 被験者（切替え群）における定常状態の VWF:RCo の PK パラメータを表 8 に示す。前 OD 群における VWF の PK は、単回投与後と反復投与後（12 ヵ月目）で同様であった。反復投与後（12 ヵ月目）の VWF の PK は、前 OD 群と切替え群で同様であった。

表 8　VWF:RCo の定常状態 PK 評価（12 ヵ月目、全被験者）

パラメータ（単位）	前 OD 群 N=9 平均値（SD） 最小値、最大値	切替え群 N=7 平均値（SD） 最小値、最大値
$T_{1/2}$ (h)	16.5 (4.13)[a] 10.9; 22.4	15.1 (5.78)[b] 9.4; 22.9
CL ([dL/kg]/h)	0.04 (0.012)[a] 0.02; 0.05	0.04 (0.014)[b] 0.02, 0.06
IR at C_{max} ([IU/dL]/[IU/kg])	1.8 (0.5) 0.9, 2.7	1.9 (0.29) 1.6, 2.3
C_{max} (IU/dL)	92.6 (37.1) 41.6, 148.7	102.9 (44.7) 46.7, 176.6
C_{max}/Dose ([IU/dL]/[IU/kg])	1.9 (0.6) 0.9, 2.7	1.9 (0.3) 1.6; 2.3
$AUC_{(0\text{-}96\ hours)}$ (IU*h/dL)	1561 (1298) 460, 4460	1662 (675)[c] 1230, 2440
$AUC_{(0\text{-}96\ hours)}$/Dose ([IU*h/dL]/[IU/kg])	30.9 (23.4) 9.8, 83.4	27.5 (9.7)[c] 21.7, 38.7

$AUC_{(0\text{-}96\ hours)}$：0 時間から 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、IR：上昇回収率、CL：クリアランス、$t_{1/2}$：消失半減期

投与レジメンは、前 OD 群の VWD 被験者では 41～56 IU/kg、切替え群の VWD 被験者では 24～77 IU/kg であった。

[a] N=7

[b] N=5

[c] N=3

小児 VWD 患者における VWF の PK を、小児を対象とした臨床試験（試験 3）において、VWF:RCo として 50±5 IU/kg の VONVENDI を投与した 3 つの年齢層（6 歳未満 5 例、6 歳以上 12 歳未満 10 例、12 歳以上 17 歳未満 6 例）で収集したスパースサンプリングを用いた PK モデリングにより推定した（表 9）。

表 9　小児患者における単回投与後の VWF:RCo の PK 評価

パラメータ（単位）	PK_{50} VONVENDI 平均値（SD） 最小値、最大値			
年齢層	6 歳未満（n=5）	6 歳以上 12 歳未満（n=10）	12 歳以上 17 歳未満（n=6）	全体（n=21）
$T_{1/2}$ (h)	12.4 (2.90) 8.96; 15.7	14.5 (1.47) 12.3; 16.7	14.5 (1.27) 13.0; 16.4	14.0 (1.96) 8.96; 16.7
CL ([dL/kg]/h)	0.08 (0.041) 0.048; 0.141	0.05 (0.016) 0.032; 0.077	0.05 (0.008) 0.034; 0.055	0.06 (0.026) 0.032; 0.141
C_{max} (IU/dL)	69.4 (18.8) 51.0; 90.3	82.6 (20.8) 53.7; 122	80.8 (19.7) 65.7; 115	79.0 (19.9) 51.0; 122
IR at C_{max} ([IU/dL]/[IU/kg])	1.25 (0.378) 0.828; 1.78	1.54 (0.378) 1.06; 2.13	1.57 (0.279) 1.29; 2.06	1.48 (0.360) 0.828; 2.13
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (IU*h/dL)	1260 (654) 811; 2390	1630 (882) 697; 3360	1600 (867) 961; 2760	1530 (805) 697; 3360
$AUC_{(0\text{-}inf)}$/Dose ([IU*h/dL]/[IU/kg])	25.6 (12.8) 16.1; 47.9	32.5 (18.1) 13.5; 68.5	33.1 (17.6) 19.0; 55.6	31.0 (16.3) 13.5; 68.5

$AUC_{(0\text{-}inf)}$：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、IR：上昇回収率、CL：クリアランス、$t_{1/2}$：消失半減期

12.6 免疫原性

VONVENDI の免疫原性を評価するため、臨床試験において VWF 及び FVIII に対する中和抗体の他、VWF、フューリン、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来タンパク質、及びマウス IgG に対する結合抗体を測定した。臨床試験において VONVENDI を投与された被験者 132 例のうち周術期に VONVENDI を投与された 1 例に治験薬投与下で VWF に対する結合抗体が手術後に発現したが、この被験者に有害事象又は止血効果の欠如は報告されなかった。
VONVENDI 投与後に、遺伝子組換えフューリン、CHO 由来タンパク質、マウス IgG などの存在する可能性がある不純物に対する結合抗体の発現は認められなかった。
周術期の止血管理に関する試験に組み入れられた 2 例では、VWF に対する高力価の特異的結合抗体が既に存在していた。それに伴って pdVWF 又は rVWF 投与後に VWF:Ag 活性が著しく低下し、その結果、VWF:RCo、VWF:CB、及び FVIII:C 活性の低下が認められた。したがって、結合（非中和）抗体が既に存在している場合には臨床的影響が生じる可能性がある。すなわち、pdVWF 製剤による治療歴のある VWD 患者では、rVWF 初回投与前に VWF に対する結合抗体が既に存在しているリスクがあり、rVWF の止血効果が低下する可能性がある。このような患者では、各患者の PK データに基づき rVWF の投与量を増量することにより臨床管理が可能な場合がある。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖能に対する影響

in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験において VONVENDI に変異原性は認められなかった。
VONVENDI のがん原性を評価する長期動物試験は実施されていない。VONVENDI の生殖発生毒性を評価する動物試験は実施されていない。

14. 臨床試験

VONVENDI の有効性は以下に示す試験 1（NCT00816660）、試験 2（NCT01410227）、試験 3（NCT02932618）、試験 4（NCT02283268）、試験 5（NCT02973087）及び試験 6（NCT03879135）で評価した。

試験 1

本試験は重度の VWD 患者における VONVENDI の PK、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、単盲検、無作為化、対照、用量漸増試験であった。本試験では 3 型 VWD 患者又は重度 1 型 VWD 患者（VWF:RCo≤10%かつ FVIII<20%）で、VWF/FVIII 濃縮製剤の投与歴が 25 日以上ある患者を対象とした。合計 31 例の被験者に VONVENDI 及び rFVIII を 1.3：1 の比率で単回投与した。VONVENDI の投与量は 2、7.5、20、又は 50 IU/kg であった。主要評価項目は、12 項に記載した PK パラメータであった*［臨床薬理（12.3）参照］*。

出血事象の OD 治療及び管理

試験 2（成人）

VWD と診断された成人を対象とした多施設共同非盲検試験で VONVENDI の止血効果を評価した。本試験では出血事象の OD 治療及び管理において VONVENDI を単独で又は rFVIII（アドベイト）と併用して様々な投与方法で投与した。本試験には出血事象の OD 治療及び管理を受けた 37 例が登録された。

被験者の人口統計学的特性について、年齢の中央値は 37 歳（範囲 18～64 歳）であり、20 例（54%）が女性、32 例（86%）が白人、5 例（14%）がアジア人、2 例（5%）がヒスパニック／ラテン系であった。VWD の病型は 1 型が 2 例（5%）、2A 型が 5 例（14%）、2N 型が 1 例（3%）、3 型が 29 例（78%）であった。

出血事象の治療では、まず VONVENDI とアドベイトを 1.3：1 の比（アドベイトよりも VONVENDI が 30%多い）で投与した後、VONVENDI を単独で又はアドベイトと併用して投与した。アドベイトは FVIII:C の血漿中目標レベルとして FVIII:C 40 IU/dL（40%）超を達成することを目的として投与した。

成人患者 37 例中 22 例の計 192 件の出血事象に VONVENDI が投与された。出血事象 1 件あたりの VONVENDI の累積投与量の中央値（ADVATE の併用の有無を問わない）は 48.2 IU/kg（90%CI 43.9, 50.2 IU/kg）であった。VONVENDI の投与回数の中央値は、大出血／重度の出血事象で 2 回（範囲：1～3 回）、中等度の出血事象で 1 回（範囲：1～4 回）、軽度の出血事象で 1 回（範囲：1～3 回）であった。出血事象の重症別の累積投与量の中央値は、大出血（n=7）で 100 IU/kg（範囲：57.5～135 IU/kg）、中等度の出血事象（n=61）で 52.7 IU/kg（範囲：23.8～184.9 IU/kg）、軽度の出血事象（n=122）で 43.3 IU/kg（範囲：25.2～158.2 IU/kg）であった。

主要有効性評価項目は、出血事象の治療が奏効した被験者数とした。治療奏効は、試験期間中に VONVENDI（単独又はアドベイトとの併用）が投与されたすべての出血事象について、事前に設定した 4 段階の評価尺度を用い、治験担当医師がプロスペクティブに予測した出血事象の治療に必要な投与回数と実際の投与回数を比較し、止血効果スコアの平均値が 2.5 未満の場合と定義した。4 段階評価尺度の各項目の定義を表 10 に示す。

表 10　4 段階評価尺度の定義

判定	軽度及び中等度の出血事象	大出血事象
著効 (=1)	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数以下 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数以下 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要
有効 (=2)	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数よりも 1～2 回多い 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数の 1.5 倍未満 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要
やや有効 (=3)	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数よりも 3 回以上多い 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要	実際の投与回数が出血事象の治療に必要な予測投与回数の 1.5 倍以上 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与は不要
無効 (=4)	重度の管理不能の出血又は出血の程度に変化なし 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与が必要	重度の管理不能の出血又は出血の程度に変化なし 他の VWF 凝固因子含有製剤の追加投与が必要

副次的有効性評価項目は、治験薬で治療された出血事象のうち、止血効果判定が「著効」又は「有効」の出血事象の件数、出血事象 1 件あたりの VONVENDI（単独又はアドベイトとの併用）の投与回数及び投与単位数とした。

主要有効性評価項目の評価からは、消化管出血が発現した被験者（n=2）及び出血事象ごとに要する投与回数がレトロスペクティブに推定された被験者（n=2）が除外された。治療が奏効した被験者の割合（n=18）は 100%〔95%信頼区間（CI）81.5, 100〕であった。消化管出血及び治験担当医師が治療に必要な投与回数をレトロスペクティブに推定しなければならなかった出血事象を含めた出血事象について治療奏効率の感度分析を行ったところ（n=22：3 型 VWD 17 例、2A 型 VWD 4 例、及び 2N 型 VWD 1 例）、いずれの場合でも治療奏効率は 100%であり、主要解析の結果が確認された。

VONVENDI を単独又はアドベイトとの併用で治療されたすべての出血事象について、止血効果は著効（97%）又は有効（3%）と判定された。出血事象の止血効果に重症度による差は認められなかった。

出血部位別の出血事象 1 件あたりの投与回数及び止血効果の評価を表 11 に示す。出血部位が「その他」の出血事象（n=37）は表に含まれていない。

表 11　出血部位別の止血効果（成人）

部位別の出血事象（n）[a]	投与回数の中央値（範囲）	評価（%）
関節（n=59）	1（1～3）回	著効（97%）
		有効（3%）
消化管（n=6）	1（1～2）回	著効（83%）
		有効（17%）
粘膜：女性生殖系（n=32）	1（1～2）回	著効（97%）
		有効（3%）
粘膜：上咽頭（n=42）	1（1～2）回	著効（98%）
		有効（2%）
粘膜：口及び口腔（n=26）	1（1～4）回	著効（100%）
		有効（0%）

[a] 1 件の出血事象が複数の部位で発現し、それぞれカウントされる場合がある。

試験 3（小児）

重度の VWD と診断された小児患者を対象とした多施設共同、非盲検試験で、手術以外の出血事象の OD 治療に VONVENDI を単独で又はアドベイトと併用して投与したときの止血効果を評価した。本試験には出血事象の OD 治療を受けた 18 例が登録され、このうち 3 例は 17 歳であった。被験者は少なくとも 12 ヵ月間観察した。

被験者の人口統計学的特性について、年齢の中央値は 11 歳（範囲 1～17 歳）であり、11 例（61%）が女性、15 例（94%）が白人、1 例（6%）が複数人種、1 例（6%）がヒスパニック／ラテン系であった。VWD の病型は 1 型が 2 例（11%）、2A 型が 3 例（17%）、2B 型が 2 例（11%）、3 型が 11 例（61%）であった。

7 例の計 28 件の出血事象に初回投与量として VONVENDI 40～60 IU/kg（中央値 48 IU/kg、範囲：18～63 IU/kg）及びアドベイト 30～45 IU/kg（中央値 33 IU/kg、範囲：9～45 IU/kg）を併用投与した。15 例の計 76 件の出血事象については、ベースラインの FVIII レベルが 30%以上であったため、アドベイトを併用せずに初回投与量として VONVENDI 40～60 IU/kg（中央値 49 IU/kg、範囲：18～86 U/kg）を投与した。8 例の 18 件の出血事象で、VWF:RCo 及び FVIII レベルを維持するために、VONVENDI を単独で少なくとも 1 回、8～24 時間ごとに追加投与した。

主要有効性評価項目は、出血事象の治療が奏効した被験者数とした。治療奏効は、事前に設定した 4 段階の評価尺度を用い、全ての出血事象について止血効果スコアの平均値が 2.5 未満の場合と定義した。副次的有効性評価項目は出血事象ごとに評価し、止血効果判定が「著効」又は「有効」の手術以外の出血事象の件数、投与回数、並びに VONVENDI 及びアドベイトの使用量が含まれた。

出血事象の重症度別の止血効果及び VONVENDI の使用量を表 12 に示す。

表 12　出血事象の重症度別の止血効果（小児、OD 治療）

	出血事象の重症度				
	軽度	中等度	大出血／重度	不明	全体
出血事象がみられた被験者数	13	13	2	3	18
治療した手術以外の出血事象の件数（n）[a]	48	31	2	23	104
止血効果判定のカウント数（%）[b]	著効 48 (100)	著効 29 (97) 有効 1 (3)	著効 2 (100)	著効 18 (100)	著効 97 (99) 有効 1 (1)

[a] 出血事象は VONVENDI（単独又はアドベイトと併用）で治療した（1 例の被験者に VONVENDI 単独で治療した出血事象又は VONVENDI とアドベイトを併用して治療した出血事象がみられた場合がある）。
[b] 止血判定効果が得られた出血事象について示した。

出血事象の出血部位別の止血効果を表 13 に示した。

表 13　出血部位別の止血効果（小児、OD 治療）

部位別の出血事象（n）	rVWF の投与回数の中央値（範囲）	アドベイトの投与回数の中央値（範囲）	評価（%）
関節（n=17）	1（1～9）回	1（1～1）回	著効（100%） 有効（0%）
粘膜：上咽頭（n=25）	1（1～3）回	1（1～1）回	著効（100%） 有効（0%）
粘膜：口及び口腔（n=14）	1（1～3）回	NA	著効（93%） 有効（7%）
粘膜：女性生殖系（n=12）	1（1～1）回	1（1～1）回	著効（100%） 有効（0%）
筋肉：皮膚／軟部組織（n=14）	1（1～3）回	1（1～1）回	著効（100%） 有効（0%）
複数：その他（n=21）	1（1～2）回	1（1～1）回	著効（100%） 有効（0%）

<u>周術期の止血管理</u>

試験 4（成人）

待期的手術時に VONVENDI を単独で又はアドベイトと併用して投与したときの有効性及び安全性の評価を目的として実施したプロスペクティブ、非盲検、多施設共同試験で VONVENDI の止血効果を評価した。本試験は重度の VWD と診断された成人を対象とし、被験者は術後 14 日間観察を行った。

VWD を有する被験者 15 例が本試験を完了した。15 例中 10 例は大手術、5 例は小手術を受けた。

被験者の人口統計学的特性について、年齢の中央値は 40 歳（範囲 20～70 歳）であり、8 例（531%）が女性、12 例（80%）が白人、3 例（20%）がアジア人、1 例（7%）がヒスパニック／ラテン系であった。VWD の病型は 1 型が 3 例（20%）、2A 型が 2 例（13%）、2B 型が 1 例（7%）、2M 型が 1 例（7%）、3 型が 8 例（53%）であった。

大手術として整形外科手術（股関節全置換術、膝関節全置換術、人工膝関節手術、人工足関節手術、前十字靭帯手術、及び半月板切除術）の他、腹腔鏡下胆嚢摘出術、腹腔鏡下膀胱摘出

術、複雑抜歯などが行われた。小手術／処置としては鼻咽頭鏡検査、抜歯、結腸内視鏡検査、及び放射性同位体滑膜切除術などが行われた。
すべての被験者において、FVIII を目標レベルに上昇させるため、手術の 12～24 時間前に VONVENDI 40～60 IU/kg が投与された。手術前 3 時間以内に FVIII:C レベルを測定し、小手術の場合は 30 IU/dL、大手術の場合は 60 IU/dL の目標レベルが達成されていることを確認した。手術前 1 時間以内に VONVENDI を投与した。アドベイト（rFVIII）は、手術前 3 時間以内に測定した FVIII:C レベルに基づき投与した。VWF 及び FVIII の IR を用いて初回投与量及び 2 回目以降の投与量を判断した。
主要評価項目は、VONVENDI の周術期最終投与と試験終了来院のいずれか早い方から 24 時間後に評価した全般的な止血効果とし、表 14 に示すとおり、予測失血量に対する実際の失血量、輸血の有無、及び術後の出血／毛細血管性出血に基づく 4 段階の順序評価尺度（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」）を用いて判定した。判定が著効又は有効の場合に治療が奏効したとみなした。

表 14　主要有効性評価

判定	**治験薬の周術期最終投与又は Day 14 の試験終了来院（いずれか早い方）から 24 時間後の全般的な止血効果判定**
著効（1）	rVWF を単独で又はアドベイトと併用して投与したときの術中及び術後止血効果は、止血作用が正常な被験者が同種類の手術を受けたときに予測される止血と同程度以上。
有効（2）	rVWF を単独で又はアドベイトと併用して投与したときの術中及び術後止血効果は、止血作用が正常な被験者が同種類の手術を受けたときに予測される止血と同程度。
やや有効（3）	rVWF を単独で又はアドベイトと併用して投与したときの術中及び術後止血効果は、実施された手術の種類に対し明らかに不十分であったが、rVWF 濃縮製剤投与の変更は不要。
無効（4）	適切な投与を行ったにもかかわらず治療効果が不十分であったために、管理不能な出血が発現し、rVWF 濃縮製剤投与の変更が必要。

大手術及び小手術における全般的な止血効果は 100%（15/15）、90%CI は 81.9%～100%であった。60%の手術で著効、40%で有効と判定された。
副次的評価項目として術中の止血効果が評価された。大手術及び小手術の術中止血効果は 100%、90%CI は 81.9%～100%であった。73.3%の手術で著効、26.7%で有効と判定された。
小手術及び大手術における止血効果の詳細を表 15 に示す。

表 15　全般的な止血効果（成人）

手術の種類	**著効 9/15（60%）**	**有効 6/15（40%）**	**やや有効 0/15（0.0%）**	**計 N=15**
小手術	4	1	0	5
大手術	5	5	0	10

被験者の投与量は手術前に測定した IR に基づいて個別に判断した。
手術 12～24 時間前投与の平均総投与量は 50.9 IU/kg（中央値 55.0 IU/kg、範囲 36.1～59.9 IU/kg）であった。

ボーラス投与（手術 1 時間前投与）1 回あたりの平均総投与量は 38.6 IU/kg（中央値 35.8 IU/kg、範囲 8.0～82.7 IU/kg）であった。平均ボーラス投与量は大手術で 42.8 IU/kg（中央値 37.6 IU/kg、範囲 15.7～82.7 IU/kg）であったのに対し、小手術では 30.2 IU/kg（中央値 34.2 IU/kg、範囲 8.0～46.4 IU/kg）であった。
VONVENDI（単独又はアドベイトとの併用）が投与された被験者において、手術後最初の 7 日間に行われた術後投与の総投与量の中央値は 114.2 IU/kg（範囲 23.8～318.9 IU/kg）（n=13）、次の 7 日間では 76.2 IU/kg（範囲 23.8～214.4 IU/kg）（n=8）であった。

試験 3（小児）
小児を対象とした多施設共同、非盲検試験（試験 3）では、重度の VWD と診断された小児患者において、待期的手術及び緊急手術時の周術期の止血管理に VONVENDI を単独で又はアドベイトと併用して投与したときの有効性も評価した。
4 例が本試験を完了した。6 歳～12 歳のこれら 4 例の 4 件の小手術（待期的手術 3 件及び緊急手術 1 件）が VONVENDI で治療された。手術を受けた 4 例のうち、2 例は 12 歳～17 歳未満、2 例は 6 歳～12 歳未満であり、6 歳未満の被験者はいなかった。3 例が男性、1 例が女性（緊急手術）であった。全患者が白人かつ非ヒスパニック／ラテン系であり、VWD の病型は 1 型が 1 例、3 型が 3 例であった。
小手術は口腔粘膜を用いた第 2 期粘膜尿道下裂再建術、トンネル型中心静脈カテーテル及び皮下ポート抜去術（緊急手術）及び包皮切除術であった。
4 件の手術における術前及び術後の VONVENDI の投与量の平均値は、術前投与が 94 IU/kg（平均 1.8 回の投与）、術後投与が 117 IU/kg（平均 2.3 回の投与）であった。1 例の 1 件の手術でアドベイトを計 5 回（術前 1 回及び術後 4 回）投与した。
4 件の全ての手術で全般的な止血効果及び術中止血効果は「著効」（95%CI 39.8, 100.0）であった。出血量評価（予測出血量に対する実際の出血量）も 4 件の全ての手術で「著効」であった。

出血事象の頻度抑制のための定期補充療法
試験 5（成人）
VWD と診断された成人被験者（18 歳以上）を対象として実施した、プロスペクティブ、単群、非盲検、国際多施設共同試験（試験 5）において、出血事象の頻度抑制のための定期補充療法における VONVENDI の有効性、安全性、PK 及び PD を評価した。
被験者は、試験登録前に止血管理のために受けた治療に基づき、OD 治療のみを受けた前 OD 群、及び pdVWF による定期補充療法を受けた切替え群から構成される 2 つの投与群のいずれかに登録された。有効性は、すべての出血、自然出血及び関節出血の年間出血率（ABR）に基づき、要約統計量に基づき評価した。
本試験には定期補充療法を受けた 23 例が登録された。有効性が評価可能であった被験者 22 例が、92.5 回（中央値）の投与を受けた。このうち、試験登録前に OD 治療を受けた被験者は 12 例（前 OD 群）、pdVWF による定期補充療法を受けた被験者は 10 例（切替え群）であった。前 OD 群の 9 例及び切替え群の 8 例が、12 ヵ月間の投与を受け試験を完了した。

被験者の人口統計学的特性について、年齢の中央値は 34 歳（18～77 歳）であり、12 例（55%）が男性、21 例（95%）が白人、19 例（86%）が非ヒスパニック／ラテン系であった。前 OD 群 12 例では、重度 1 型 VWD が 1 例、重度 2 型 VWD が 1 例、及び重度 3 型 VWD が 10 例であった。切替え群 10 例では、重度 1 型 VWD が 1 例、重度 2 型 VWD が 1 例、及び重度 3 型 VWD が 8 例であった。

前 OD 群の被験者は、1 回あたり 50±10 IU/kg を週 2 回投与で治療を開始し、切替え群では、試験登録前に受けた pdVWF による定期補充療法での VWF 含有量（±10%）に基づいて、VONVENDI の定期補充療法の初回投与量を判断した。定期補充療法の初回投与レジメンは切替え群の 2 例を除いた 80%の被験者で週 2 回投与であったが、1 例で 1 回あたり 80 IU/kg の週 1 回投与、もう 1 例で 1 回あたり 60 IU/kg の週 3 回投与であった。破綻出血がみられた場合には 1 回あたり 80 IU/kg までの用量調節及び／又は投与頻度を週 3 回まで増やすことが可能であった。

VONVENDI の定期補充療法の体重に基づく 1 回あたりの投与量の平均値（SD）（範囲）は、前 OD 群で 52.2（3.8）（44.8～58.8）IU/kg、切り替群で 52.2（16.2）（24.4～79.4）IU/kg であった。定期補充療法の週当たりの投与回数の平均値（SD）は、前 OD 群で 1.88（0.7）回、切り替群で 1.85（0.4）回であった。

前 OD 群では、試験期間中の凝固因子製剤による治療を必要とする自然出血の ABR が被験者の既往歴より少なくとも 25%減少すること（減少成功）を治療奏功と定義した。前 OD 群の 12 例中 11 例（91.7%）が ABR の減少成功を達成した。

切替え群では、試験期間中の凝固因子製剤による治療を必要とする自然出血の ABR が被験者の過去の治療中にみられた出血事象の ABR を超えないこと（維持成功）を治療奏功と定義した。切替え群の 10 例中 9 例（90%）が維持成功を達成した。成人患者における定期補充療法としての VONVENDI の有効性パラメータを表 16 に示す。

表 16　VONVENDI の定期補充療法の有効性

出血事象	試験前の ABR[a,b] 中央値 最小値、最大値	試験期間中の ABR[a] 中央値 最小値、最大値
試験登録前に OD 治療を受けていた被験者（N=12）		
治療された自然出血及び外傷性出血	4.0 (3.0, 156.0)	0.0 (0.0, 5.8)
すべての自然出血及び外傷性出血	4.5 (3.0, 159.0)	0.5 (0.0, 158.0)
すべての関節出血[c,d]	1.5 (0.0, 7.0)	0.0 (0.0, 1.9)
試験登録前に pdVWF による定期補充療法を受けていた被験者（N=10）		
治療された自然出血及び外傷性出血	0.0 (0.0, 47.0)	0.0 (0.0, 12.1)
すべての自然出血及び外傷性出血[c]	1.0 (0.0, 47.0)	3.6 (0.0, 27.0)
すべての関節出血[c]	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 2.0)

[a] 要約統計量に基づく。
[b] 試験登録前に医療記録に記載された出血及び治療歴から算出した。
[c] 治療された及び未治療の出血事象を含む。
[d] 試験登録前に OD 治療を受けていた被験者の関節出血はすべて治療された出血事象であった。

15. 参考文献

[1] Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U, Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis 2014, 25:206-216.

16. 包装／貯法及び取扱い

包装

VONVENDI は、注射用水（sWFI）、Mix2Vial 溶解器具 1 個、医師向け添付文書 1 部、及び患者向け添付文書 1 部とともに包装されている。

VONVENDI は単回使用バイアル入りで、含量は以下のとおりである。

カラーコード	VWF:RCo 力価範囲	外箱 NDC	sWFI 容量
緑	1 バイアルあたり 450～850 IU	0944-7551-02	5 mL
暗赤色	1 バイアルあたり 900～1700 IU	0944-7553-02	10 mL

実際の VWF 活性（国際単位）は各バイアルのラベル及び外箱に印刷されている。

構成品に天然ゴムラテックスは使用されていない。

貯法及び取扱い

- 2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保存又は 30°C（86°F）以下の室温で保存すること。
- 凍結を避けること。
- 外箱に入れた状態で保存し、過度の光を当てないようにすること。
- VONVENDI バイアルのラベル又は外箱に印刷されている使用期限内に使用すること。
- バイアルからシリンジにろ過した後、混濁している場合又は薄片や粒子が認められる場合は、シリンジ内の溶液は使用しないこと。
- 溶解後は直ちに又は 3 時間以内に使用すること。
- 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。

17. 患者カウンセリング情報

以下の事項を患者及び／又は介護者に指導すること。

- FDA 既承認の患者向け添付文書（患者向け情報及び取扱説明書）を読むこと。
- アナフィラキシーショック、全身性蕁麻疹、血管浮腫、胸部絞扼感、低血圧、ショック、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚、そう痒症、落ち着きのなさ、喘鳴、急性呼吸窮迫などの過敏症反応及び注入に伴う反応の初期徴候があらわれた場合は VONVENDI の使用を中止し、直ちに蘇生処置による緊急治療を受けること。
- VWF 療法により臨床効果が得られない場合は、インヒビターが発生している可能性があるため、主治医又は医療機関に連絡し、追加治療及び／又は評価を受けること。

- 旅行をする場合は事前に主治医又は医療関係者に相談し、実施中の治療レジメンに基づき十分な量の VONVENDI を携行すること。

製造元：

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Cambridge, MA 02142

U.S. License No: 1898

VONVENDI は Baxalta Incorporated の登録商標である。

TAKEDA 及び TAKEDA Logo は武田薬品工業株式会社の登録商標である。

Mix2Vial®は West Pharmaceutical Services, Inc.の子会社である West Pharma Services IL, Ltd.の登録商標である。

特許取得：www.takeda.com/en-us/patents 参照。

©2025　武田薬品工業株式会社　無断複写・転載を禁じる。

VON355

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection
VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection

Each vial of powder contains nominally 650 International Units (IU) vonicog alfa.
After reconstitution with the 5 mL solvent provided, VEYVONDI contains approximately 130 IU/mL vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection

Each vial of powder contains nominally 1300 International Units (IU) vonicog alfa.
After reconstitution with the 10 mL solvent provided, VEYVONDI contains approximately 130 IU/mL vonicog alfa.

The specific activity of VEYVONDI is approximately 110 IU VWF:RCo/mg protein.
The potency of VWF (IU) is measured using the European Pharmacopeia ristocetin cofactor activity assay (VWF:RCo). The ristocetin cofactor activity of recombinant human von Willebrand factor was determined against the International Standard for von Willebrand factor concentrate (WHO).

Vonicog alfa is a purified recombinant human von Willebrand factor (rVWF). It is manufactured by recombinant DNA (rDNA) technology in the Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line without the addition of any exogenous human-or animal-derived protein in the cell culture process, purification or final formulation.

The product contains only trace amounts of human recombinant coagulation factor VIII (≤ 0.01 IU FVIII / IU VWF:RCo) as determined using the European Pharmacopoeia chromogenic assay for factor VIII (FVIII).

Excipient with known effect

Each 650 IU powder vial contains 5.2 mg sodium.
Each 1300 IU powder vial contains 10.4 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is a white to off-white lyophilized powder
The solvent is a clear and colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention and treatment of haemorrhage or surgical bleeding in adults (age 18 years and older) with von Willebrand disease (VWD), when desmopressin (DDAVP) treatment alone is ineffective or contraindicated.

VEYVONDI should not be used in the treatment of haemophilia A.

4.2 Posology and method of administration

Treatment of von Willebrand disease (VWD) should be supervised by a physician experienced in the treatment of haemostatic disorders.

Posology

Dose and frequency of administration must be individualized according to clinical judgement and based on the patient´s weight, type and severity of the bleeding episodes/surgical intervention and based on monitoring of appropriate clinical and laboratory measures. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients.

Generally, 1 IU/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) raises the plasma VWF:RCo by 0.02 IU/mL (2%).

Haemostasis cannot be ensured until factor VIII coagulant activity (FVIII:C) is at least 0.4 IU/mL (≥ 40% of normal activity). Depending on the patient's baseline FVIII:C levels, a single infusion of rVWF will, in a majority of patients, lead to an increase above 40% in endogenous FVIII:C activity within 6 hours and will result in sustaining this level up to 72 hours post infusion. The dose and duration of the treatment depend on the clinical status of the patient, the type and severity of the bleeding, and both VWF:RCo and FVIII:C levels. If the patient's baseline plasma FVIII:C level is < 40% or is unknown and in all situations where a rapid correction of haemostasis should be achieved, such as treatment of an acute haemorrhage, severe trauma or emergency surgery, it is necessary to administer a recombinant factor VIII product with the first infusion of VEYVONDI, in order to achieve a haemostatic plasma level of FVIII:C.

However, if an immediate rise in FVIII:C is not necessary, or if the baseline FVIII:C level is sufficient to ensure haemostasis, the physician may decide to omit the co-administration of rFVIII at the first infusion with VEYVONDI.

In case of major bleeding events or major surgeries requiring repeated, frequent infusions, monitoring of FVIII:C levels is recommended, to decide if rFVIII is required for subsequent infusions to avoid excessive rise of FVIII:C.

Treatment of bleeding episodes (on-demand treatment)

Start of treatment
The first dose of VEYVONDI should be 40 to 80 IU/kg body weight. Replacement levels of VWF:RCo > 0.6 IU/mL (60%) and FVIII:C > 0.4 IU/mL (40%) should be achieved. Dosing guidelines for treatment of minor and major haemorrhages are provided in Table 1.

VEYVONDI should be administered with recombinant factor VIII if the FVIII:C levels are < 40%, or are unknown, to control bleeding. The rFVIII dose should be calculated according to the difference between the patient's baseline plasma FVIII:C level, and the desired peak FVIII:C level to achieve an appropriate plasma FVIII:C level based on the approximate mean recovery of 0.02 (IU/mL)/(IU/kg). The complete dose of VEYVONDI should be administered followed by rFVIII within 10 minutes.

Calculating dose
VEYVONDI dose [IU] = dose [IU/kg] x body weight [kg]

Subsequent infusions
A subsequent dose of 40 IU to 60 IU/kg of VEYVONDI should be infused every 8 to 24 hours as per the dosing ranges in Table 1, or as long as clinically appropriate. In major bleeding episodes, maintain trough levels of VWF:RCo greater than 50% for as long as deemed necessary.

Based on experience from clinical trials, once VWF has been replaced, endogenous FVIII levels will remain normal or near normal as long as VEYVONDI is continued to be administered.

Table 1. Dosing recommendations for the treatment of minor and major haemorrhages

Haemorrhage	Initial dose[a] (IU VWF:RCo/kg body weight)	Subsequent dose
Minor (e.g. epistaxis, oral bleeding, menorrhagia)	40 to 50 IU/kg	40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours (or as long as deemed clinically necessary)
Major[b] (e.g. severe or refractory epistaxis, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, central nervous system trauma, haemarthrosis, or traumatic haemorrhage)	50 to 80 IU/kg	40 to 60 IU/kg every 8 to 24 hours for approximately 2-3 days (or as long as deemed clinically necessary)

[a] If rFVIII is administered, see rFVIII package insert for reconstitution and administration instructions.
[b] A bleed could be considered major if red blood cell transfusion is either required or potentially indicated or if bleeding occurs in a critical anatomical site (e.g., intracranial or gastrointestinal haemorrhage).

Prevention of bleeding/haemorrhage and treatment in case of elective surgery

Prior to surgery
In patients with inadequate levels of FVIII, a dose of 40-60 IU/kg VEYVONDI should be administered 12-24 hours prior to initiating elective surgery (pre-operative dose), to ensure pre-operative endogenous FVIII levels of at least 0.4 IU/mL for minor and at least 0.8 IU/mL for major surgery.

For prevention of excessive bleeding in case of elective surgery, within 3 hours prior to initiation of any surgical procedure, the FVIII:C levels should be assessed. If the FVIII:C levels are at the recommended target level of:
- at least 0.4 IU/mL for minor and oral surgery and
- at least 0.8 IU/mL for major surgery,

a dose of VEYVONDI alone should be administered within 1 hour prior to the procedure.

If the FVIII:C levels are not at the recommended target levels, rFVIII should be administered in addition to vonicog alfa to raise VWF:RCo and FVIII:C, within 1 hour prior to the procedure. Please refer to Table 2 for FVIII:C recommended target levels. The dose depends on VWF and FVIII levels of the patient, the type and severity of the expected bleeding.

Table 2. Recommended target peak plasma levels of VWF:RCo and FVIII:C to be achieved prior to surgery for the prevention of excessive bleeding during and after surgery

Type of surgery	VWF:RCo target peak plasma level	FVIII:C target peak plasma level[a]	Calculation of rVWF dose (to be administered within 1 hour prior to surgery) (IU VWF:RCo required)
Minor	0.50 – 0.60 IU/mL	0.40 – 0.50 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR[c]

Major	1 IU/mL	0.80 - 1 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR[c]

[a] Additional rFVIII may be required to attain the recommended FVIII:C target peak plasma levels. Dosing guidance should be done based on the IR.
[b] Δ = Target peak plasma VWF:RCo – baseline plasma VWF:RCo
[c] IR = Incremental Recovery as measured in the subject. If the IR is not available, assume an IR of 0.02 IU/mL per IU/kg.

During and after surgery
After the initiation of the surgical procedure, the VWF:RCo and FVIII:C plasma levels should be monitored and the intra- and post-operative substitution regimen should be individualised according to the pharmacokinetics (PK) results, intensity and duration of the haemostatic challenge, and the institution's standard of care. In general, the frequency of VEYVONDI dosing for post-operative substitution should range from twice a day to every 48 hours. Please refer to Table 3 for treatment recommendations for subsequent maintenance doses.

Table 3. Recommended target trough plasma levels of VWF:RCo and FVIII:C and minimum duration of treatment for subsequent maintenance doses for the prevention of excessive bleeding after surgery

Type of surgery	VWF:RCo target trough plasma level		FVIII:C target trough plasma level		Minimum duration of treatment	Frequency of dosing
	Up to 72 hours post surgery	After 72 hours post surgery	Up to 72 hours post surgery	After 72 hours post surgery		
Minor	≥ 0.30 IU/mL	-	> 0.40 IU/mL	-	48 hours	Every 12-24 hrs / every other day
Major	> 0.50 IU/mL	> 0.30 IU/mL	> 0.50 IU/mL	> 0.40 IU/mL	72 hours	Every 12-24 hrs / every other day

Prophylactic treatment

For initiation of long-term prophylaxis against bleeds in patients with VWD, doses of 40 to 60 IU/kg of VEYVONDI administered twice weekly should be considered. Depending on the patient's condition and clinical response, including breakthrough bleeds, higher doses (not exceeding 80 IU/kg) and/or an increased dose frequency (up to three times per week) may be required.

Paediatric population

The safety and efficacy of VEYVONDI in children aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

VEYVONDI is for intravenous use. The reconstituted product should be inspected visually prior to administration.

The rate of administration should be slow enough to ensure the comfort of the patient, up to a maximum of 4 mL/min. The patient should be observed for any immediate reaction. If any reaction, such as tachycardia, occurs that might be related to the administration of the product, the rate of infusion should be reduced or stopped as required by the clinical condition of the patient.

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

4.3 Contraindications

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

Known allergic reaction to mouse or hamster proteins.

4.4 Special warnings and precautions for use

In actively bleeding patients it is recommended to co-administer a FVIII product with VEYVONDI as a first line treatment and depending on the FVIII activity levels (see section 4.2).

Traceability

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

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions (including anaphylaxis) have occurred. Patients and/or their caregivers should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions, which may include but are not limited to tachycardia, tightness of the chest, wheezing and/or acute respiratory distress, hypotension, generalised urticaria, pruritus, rhinoconjunctivitis, angioedema, lethargy, nausea, vomiting, paresthesia, restlessness, and may progress to anaphylactic shock. In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

Patients should be closely monitored and carefully observed for any symptoms throughout the infusion period. If signs and symptoms of severe allergic reactions occur, immediately discontinue administration of VEYVONDI and provide appropriate supportive care.

Adequate medical treatment and provisions should be available for immediate use for a potential anaphylactic reaction, especially for patients with a history of allergic reactions.

VEYVONDI contains trace amounts of mouse immunoglobulin G and Hamster proteins (less than or equal to 2 ng/IU VEYVONDI). Patients treated with this product may develop hypersensitivity reactions to these non-human mammalian proteins. VEYVONDI contains trace amounts of recombinant coagulation factor VIII.

Thrombosis and embolism

There is a risk of occurrence of thrombotic events, particularly in patients with known clinical or laboratory risk factors for thrombosis including low ADAMTS13 levels. Therefore, patients at risk have to be monitored for early signs of thrombosis, and prophylaxis measures against thromboembolism should be instituted according to current recommendations and standard of care.

In patients requiring frequent doses of VEYVONDI in combination with recombinant factor VIII, plasma level for FVIII:C activity should be monitored to avoid sustained excessive FVIII:C plasma level, which may increase the risk of thrombotic events.
Any FVIII that would be administered along with VEYVONDI should be a pure FVIII product. A combination with a FVIII product containing VWF would pose an additional risk of thrombotic events.

Neutralising antibodies (inhibitors)

Patients with VWD, especially type 3, may develop neutralising antibodies (inhibitors) to von Willebrand factor. If the expected plasma level of (VWF:RCo) is not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, an appropriate assay should be performed to determine if a von Willebrand factor inhibitor is present. In patients with high levels of anti-VWF neutralising antibodies, von Willebrand factor therapy may not be effective and other therapeutic options should be considered to establish haemostasis.

Treatment of VWD patients who have high-titer binding antibodies [due to previous treatment with plasma derived von Willebrand factor (pdVWF)] may require a higher dose to overcome the binding antibody effect and such patients could be managed clinically by administration of higher doses of vonicog alfa based on the PK data for each individual patient.

Excipient related considerations

This medicinal product contains 5.2 mg sodium in each 650 IU vial or 10.4 mg sodium in each 1300 IU vial, equivalent to 2.2% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult, assuming a body weight of 70 kg and a dose of 80 IU/kg body weight. This is to be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions of human von Willebrand factor products with other medicinal products are known.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with VEYVONDI.

Pregnancy

Experience in the treatment of pregnant or breast-feeding women is not available. VEYVONDI should be administered to pregnant women only if clearly indicated, taking into consideration that delivery confers an increased risk of haemorrhagic events in these patients.

Breast-feeding

It is unknown whether VEYVONDI is excreted in human milk. Therefore, VEYVONDI should be administered to lactating von Willebrand factor deficient women only if clearly indicated. Healthcare professionals should balance the potential risks and only prescribe VEYVONDI if needed.

Fertility

The effects of VEYVONDI on fertility have not been established.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

During treatment with VEYVONDI the following adverse reactions may occur: hypersensitivity or allergic reactions, thromboembolic events, inhibitor formation against VWF.

Tabulated list of adverse reactions

Table 4 lists the adverse reactions reported in clinical trials, post-authorisation safety studies or post-marketing reporting. Frequency categories are defined according to the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 4. Summary of adverse reactions reported in clinical trials, post-authorisation safety studies or post-marketing with VEYVONDI in von Willebrand disease

MedDRA system organ class (SOC)	Adverse reaction by preferred term (PT)	Frequency category by subject
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	Not known
Nervous system disorders	Headache	Very common
	Dizziness	Common
	Vertigo	Common
	Dysgeusia	Common
	Tremor	Common
Cardiac disorders	Tachycardia	Common
Vascular disorders	Deep venous thrombosis	Common
	Hypertension	Common
	Hot flush	Common
Gastrointestinal disorders	Vomiting	Common
	Nausea	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus generalised	Common
General disorders and administration site conditions	Chest discomfort	Common
	Infusion site paraesthesia	Common
	Infusion-related reaction (including tachycardia, flushing, rash, dyspnea, blurred vision)	Not known
Investigations	Electrocardiogram T wave inversion	Common
	Heart rate increased	Common

Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity

There is a possibility of developing hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, rhinoconjunctivitis, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) which may in some cases progress to anaphylaxis (including shock).

Patients with VWD, especially type 3, may very rarely develop neutralising antibodies (inhibitors) to von Willebrand factor. If such inhibitors occur, the condition may manifest itself as an inadequate clinical response. Such antibodies may occur in close association with hypersensitivity or anaphylactic reactions. Therefore, patients experiencing hypersensitivity or anaphylactic reactions should be tested and evaluated for the presence of an inhibitor.

In all such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.

Thrombogenicity

There is a risk of occurrence of thrombotic events, particularly in patients with known clinical or laboratory risk factors including low ADAMTS13 levels. Therefore, patients at risk have to be monitored for early signs of thrombosis, and prophylaxis measures against thromboembolism should be instituted according to current recommendations and standard of care.

Immunogenicity

The immunogenicity of VEYVONDI was assessed in clinical trials by monitoring the development of neutralising antibodies against VWF and FVIII, as well as binding antibodies against VWF, Furin, Chinese Hamster Ovary (CHO) protein and mouse IgG. No treatment-emergent development of neutralising antibodies against human VWF or neutralising antibodies against human rFVIII was observed. One of the 100 subjects who received VEYVONDI peri-operatively in clinical trials developed treatment-emergent binding antibodies against VWF following a surgery for whom no adverse events or lack of haemostatic efficacy has been reported. Binding antibodies against impurities such as rFurin, CHO-protein or mouse IgG were not observed after treatment with VEYVONDI.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

No symptoms of overdose with von Willebrand factor have been reported. Thromboembolic events may occur in case of major overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihaemorrhagics: blood coagulation factor von Willebrand factor, ATC code: B02BD10

Mechanism of action

VEYVONDI is a recombinant human von Willebrand factor (rVWF). VEYVONDI behaves in the same way as endogenous von Willebrand factor.

Administration of VEYVONDI allows correction of the haemostatic abnormalities exhibited by patients who suffer from von Willebrand factor deficiency (von Willebrand's disease) at two levels:

- VEYVONDI re-establishes platelet adhesion to the vascular sub-endothelium at the site of vascular damage (as it binds both to the vascular sub-endothelium matrix (e.g. collagen) and to the platelet membrane), providing primary haemostasis as shown by the shortening of the bleeding time. This effect occurs immediately and is known to depend to a large extent on the level of polymerisation of the protein.
- VEYVONDI produces delayed correction of the associated factor VIII deficiency. Administered intravenously, VEYVONDI binds to endogenous factor VIII (which is produced normally by the patient), and by stabilising this factor, avoids its rapid degradation. Because of this, administration of VEYVONDI restores the FVIII:C level to normal as a secondary effect. After the first infusion, the FVIII:C level is expected to rise above 40% within 6 hours and to peak within 24 hours in most patients, depending on the baseline FVIII:C level.

VEYVONDI is a rVWF that contains ultra-large multimers in addition to all of the multimers found in plasma as it is not exposed to proteolysis by ADAMTS13 during the manufacturing process.

Clinical efficacy and safety

The clinical safety, efficacy and PK data were assessed in 4 completed trials, (070701, 071001, 071101 and 071301) which enrolled patients with VWD. A total of 112 unique subjects (100 unique subjects

with VWD in studies 070701, 071001, 071101 and 071301, and 12 subjects with haemophilia A in study 071104) were exposed to VEYVONDI during clinical development.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with VEYVONDI in all subsets of the paediatric population in the treatment of von Willebrand Disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of VEYVONDI were determined in three clinical trials by assessing the plasma levels of VWF:RCo, von Willebrand Factor Antigen (VWF:Ag), and von Willebrand Collagen Binding Activity (VWF:CB). In all three studies, subjects were evaluated in the non-bleeding state. Sustained increase of FVIII:C was observed by six hours after a single infusion of VEYVONDI.

Table 5 summarizes the PK of VEYVONDI after 50 IU/kg VWR:RCo (PK_{50}) or 80 IU/kg VWF:RCo (PK_{80}) infusions. The mean duration of infusion was 16.5 minutes (SD ± 3.51 minutes) for 50 IU/kg (PK_{50}) and 11.8 minutes (± 2.86 minutes) for 80 IU/kg VWF:RCo (PK_{80}).

Table 5. Pharmacokinetic assessment of VWF:RCo[f]

Parameter	Phase 1 PK_{50} VEYVONDI with octocog alfa[g] (Study 070701) Mean (95% CI) SD	Phase 3 PK_{50} VEYVONDI (Study 071001) Mean (95% CI) SD	Phase 3 PK_{80} VEYVONDI (Study 071001) Mean (95% CI) SD	Surgery PK_{50} VEYVONDI (Study 071101) Mean (95% CI) SD
$T_{1/2}$[a]	19.3 (14.3; 24.3) 10.99	22.6 (19.5; 25.7) 5.34	19.1 (16.7; 21.5) 4.32	17.8 (12.9; 22.8) 7.34
Cl[b]	0.04 (0.03; 0.05) 0.028	0.02 (0.02; 0.03) 0.005	0.03 (0.02; 0.03) 0.009	0.03 (0.02; 0.04) 0.011
IR at C_{max}[c]	1.7 (1.4; 2.0) 0.62	1.9 (1.6; 2.1) 0.41	2.0 (1.7; 2.2) 0.39	2.0 (1.7; 2.3) 0.45
$AUC_{0\text{-}inf}$[d]	1541.4 (1295.7; 1787.2) 554.31	2105.4 (1858.6; 2352.3) 427.51	2939.0 (2533.2; 3344.8) 732.72	1834.4 (1259.0; 2409.7) 856.45
$AUC_{0\text{-}inf}$/Dose[e]	33.4 (27.2; 39.5) 13.87	42.1 (37.3; 46.9) 8.31	36.8 (31.8; 41.8) 8.97	37.5 (25.3; 49.7) 18.14

[a] [hours]
[b] [dL/kg/hours]
[c] [(IU/dL)/(IU VWF:RCo/kg)]
[d] [(h*IU/dL)]
[e] [(h*IU/dL)/(IU VWF:RCo/kg)]
[f] [VWF:RCo assays with different sensitivity and working ranges were used: Phase 1: automated assay 0.08 – 1.50 IU/mL and sensitive manual assay 0.01 – 0.08 IU/mL; Phase 3: automated assay 0.08 – 1.50 IU/mL,
[g] This trial was done using ADVATE, a recombinant factor VIII

An exploratory analysis of combined data from studies 070701 and 071001 indicated a statistically significantly (at the 5% level) longer mean residence time, a statistically significantly (at the 5% level) longer terminal half-life and statistically significantly (at the 5% level) larger $AUC_{0\text{-inf}}$ regarding VWF:RCo following administration with VEYVONDI (50 IU/kg VWF:RCo) and combined administration of VEYVONDI and octocog alfa (50 IU/kg VWF:RCo and 38.5 IU/kg rFVIII) than after administration of pdVWF and plasma derived factor VIII (pdFVIII) (50 IU/kg pdVWF:RCo and 38.5 IU/kg pdFVIII).

In addition, full PK assessments of VEYVONDI were performed following single and multiple dosing in study 071301, which investigated long-term prophylactic treatment in a total of 23 subjects with severe VWD (N=3 type 1, N=1 type 2A, N=1 type 2B, N=18 type 3). PK parameters derived from these assessment confirmed the results of previous trials (see Table 5 above) and a statistical comparison of key VWF PK parameters between initiation and month 12 of prophylactic treatment did not reveal any significant differences.

PK data of VWF (N=100) across the different studies were evaluated using a population PK modelling and simulation approach. These results confirmed that the PK of VWF:RCo is both dose-independent (range: 2.0 to 80 IU/kg) and time-independent (up to 1.5 years). Covariate evaluations indicated no clinically meaningful effect of gender and race on VWF:RCo PK; body weight was identified as a significant covariate.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

No investigations on carcinogenicity, fertility impairment and fetal development have been conducted. In a human *ex vivo* placenta perfusion model, it has been demonstrated that VEYVONDI does not cross the human placenta barrier.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Sodium citrate (E 331)
Glycine (E 640)
Trehalose dihydrate
Mannitol (E 421)
Polysorbate 80 (E 433)

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years.

Shelf-life after reconstitution:

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 3 hours at 25 °C.
From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Powder

Store below 30 °C.
Do not freeze.

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

After reconstitution

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

6.5 Nature and contents of container

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection

Each pack contains:
- powder in a vial (type I glass), with a butyl rubber stopper
- 5 mL of solvent in a vial (type I glass), with a rubber stopper (chlorobutyl or bromobutyl)
- one reconstitution device (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection

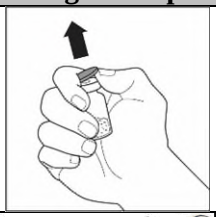
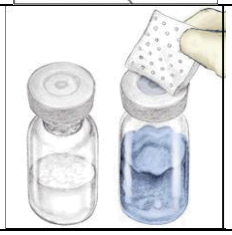
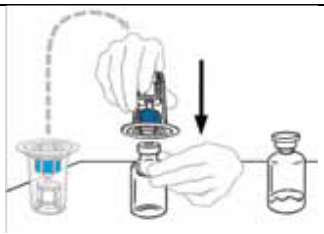
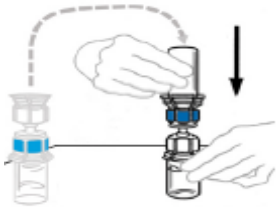
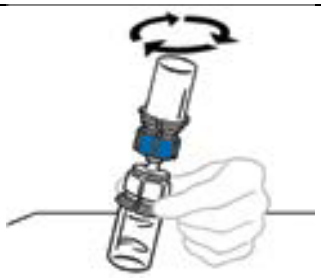
Each pack contains:
- powder in a vial (type I glass), with a butyl rubber stopper
- 10 mL of solvent in a vial (type I glass), with a rubber stopper (bromobutyl)
- one reconstitution device (Mix2Vial)

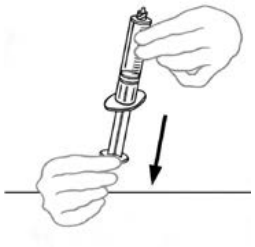
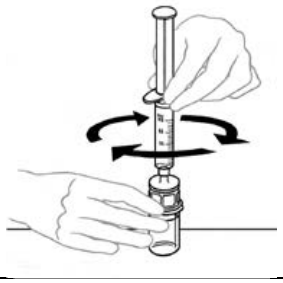
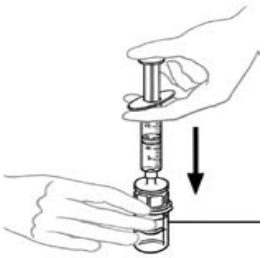
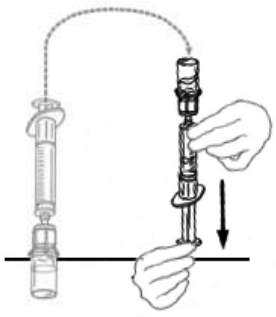
6.6 Special precautions for disposal and other handling

General instructions

- Check the expiry date, and ensure that the VEYVONDI powder and water for injections (solvent) are at room temperature prior to preparation. Do not use after the expiry date stated on the labels and carton.
- Use antiseptic technique (clean and low-germ conditions) and a flat work surface during the reconstitution procedure. Wash your hands and put on clean exam gloves (the use of gloves is optional).
- Use the reconstituted product (after mixing the powder with the supplied water) as soon as possible and within three hours. You can store the reconstituted product at room temperature not to exceed 25 °C for up to three hours.
- Ensure that the VEYVONDI powder vial and the sterilised water for injections (solvent) are at room temperature prior to preparation.
- Use plastic syringes with this product because proteins in the product tend to stick to the surface of glass syringes.
- Do not mix vonicog alfa with other medicinal products except for octocog alfa (ADVATE).

Instructions for reconstitution and application

	Steps	Image example
1	Remove the caps from the VEYVONDI powder and solvent vials to expose the centre of the rubber stoppers.	
2	Disinfect each stopper with a separate sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your doctor or haemophilia treatment centre) by wiping the stopper for several seconds. Allow the rubber stopper to dry. Place the vials on a flat surface.	
3	Open the Mix2Vial device package by completely peeling away the lid, without touching the inside of the package. Do not remove the Mix2Vial device from the package.	NA
4	Turn the package with the Mix2Vial device upside down and place it over the top of the solvent vial. Firmly insert the blue plastic spike of the device into the centre of the solvent vial stopper by pushing straight down. Grip the package at its edge and lift it off the Mix2Vial device. Be careful not to touch the clear plastic spike. The solvent vial now has the Mix2Vial device connected to it and is ready to be connected to the VEYVONDI vial.	
5	To connect the solvent vial to the VEYVONDI vial, turn the solvent vial over and place it on top of the vial containing VEYVONDI powder. Fully insert the clear plastic spike into the VEYVONDI vial stopper by firmly pushing straight down. This should be done right away to keep the liquid free of germs. The solvent will flow into the VEYVONDI vial by vacuum. Check that all the solvent has transferred. Do not use if the vacuum has been lost and the solvent does not flow into the VEYVONDI vial.	
6	Gently and continuously swirl the connected vials or allow the reconstituted product to stand for 5 minutes then gently swirl to ensure the powder is completely dissolved. Do not shake. Shaking will adversely affect the product. Do not refrigerate after reconstitution.	
7	Disconnect the two sides of the Mix2Vial from each other by holding the clear plastic side of the Mix2Vial device attached to the VEYVONDI vial with one hand and the blue plastic side of the Mix2Vial device attached to the solvent vial with the other hand. Turn the blue plastic side counterclockwise and gently pull the two vials apart. Do not touch the end of the plastic connector attached to the VEYVONDI vial containing the dissolved product. Place the VEYVONDI vial on a flat work surface. Discard the empty solvent vial.	

	Steps	Image example
8	Draw air into the empty, sterile disposable plastic syringe by pulling back on the plunger. The amount of air should equal the amount of reconstituted VEYVONDI that you will withdraw from the vial.	
9	Leaving the VEYVONDI vial (containing the reconsituted product) on your flat work surface, connect the syringe to the clear plastic connector and turning the syringe clockwise.	
10	Hold the vial with one hand and use the other hand to push all the air from the syringe into the vial.	
11	Flip connected syringe and VEYVONDI vial so the vial is on top. Be sure to keep the syringe plunger pressed in. Draw the VEYVONDI into the syringe by pulling plunger back slowly.	
12	Do not push and pull solution back and forth between syringe and vial. Doing so may harm medicine. When ready to infuse, disconnect the syringe by turning it counterclockwise. Inspect the syringe visually for particulate matter; the solution should be clear and colourless. If flakes or particles are seen, do not use the solution and notify your doctor.	
13	If you need more than one vial of VEYVONDI to make up your dose: • Leave the syringe attached to the vial until an additional vial is prepared. • Use the reconstitution steps above (2 to 8) to prepare the additional vial of VEYVONDI using a fresh Mix2Vial device for each vial.	
14	The contents of two vials may be drawn into a single syringe.	

	Steps	Image example
	NOTE: When pushing air into a second vial of VEYVONDI to be pooled into a syringe, orient the vial and connected syringe with the vial on top.	

Instructions for administration

Inspect the prepared solution in the syringe for particulate matter and discoloration prior to administration (the solution should be clear, colourless and free from particles). It is not uncommon for a few flakes or particles to remain in the **product vial after reconstitution**. The filter included in the Mix2Vial device removes those particles completely. Filtration does not influence dose calculations. **The solution in the syringe** should not be used if it is cloudy or contains flakes or particles after filtration.

1. Attach the infusion needle to a syringe containing VEYVONDI solution. For comfort, a winged (butterfly) infusion set is preferred. Point the needle up and remove any air bubbles by gently tapping the syringe with your finger and slowly and carefully pushing air out of the syringe and needle.
2. Apply a tourniquet and get the infusion site ready by wiping the skin well with a sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your doctor or haemophilia treatment centre).
3. Insert the needle into the vein and remove the tourniquet. Slowly infuse VEYVONDI. Do not infuse any faster than 4 mL per minute. Disconnect the empty syringe. If your dose requires multiple syringes, attach and administer each additional syringe of VEYVONDI one at a time.
   Note:
   Do not remove butterfly needle until all syringes have been infused and do not touch the Luer port that connects to the syringe.
   If recombinant factor VIII has been prescribed, administer recombinant factor VIII within 10 minutes after infusion of VEYVONDI has been completed.
4. Take the needle out of the vein and use sterile gauze to put pressure on the infusion site for several minutes.

In case large volumes of VEYVONDI are required, it is possible to pool two vials of VEYVONDI together. The contents of each reconstituted product of VEYVONDI can be drawn in a single syringe. However, in these cases the initially reconstituted solution of VEYVONDI should not be diluted any further.

The solution should be slowly administered intravenously (see section 4.2) not exceeding 4 mL/min. Do not recap the needle. Place the needle, syringe, and empty VEYVONDI and solvent vial(s) in a hard-walled sharps container for proper disposal. Do not dispose of these supplies in ordinary household trash.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1298/001
EU/1/18/1298/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 31 August 2018
Date of latest renewal: 23 June 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à -Bot 111
2000 Neuchâtel
Switzerland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

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

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (650 IU)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection
vonicog alfa (recombinant human von Willebrand factor)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial contains 650 IU vonicog alfa, approx. 130 IU/mL after reconstitution with 5 mL water for injections
Specific activity: approx. 110 IU VWF:RCo/mg protein

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sodium citrate, glycine, trehalose dihydrate, mannitol, polysorbate 80, and water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Contents: 1 powder vial, 1 vial with solvent (5 mL), 1 Mix2Vial device

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use, after reconstitution.
Single use only.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Use immediately or within 3 hours after reconstitution.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30 °C.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1298/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

VEYVONDI 650 IU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

POWDER VIAL LABEL

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

VEYVONDI 650 IU
powder for solution for injection
vonicog alfa
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Single use only.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SOLVENT VIAL LABEL (5 mL)

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

Solvent for VEYVONDI
Water for injections
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (1300 IU)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection
vonicog alfa (recombinant human von Willebrand factor)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial contains1300 IU vonicog alfa, approx. 130 IU/mL after reconstitution with 10 mL water for injections
Specific activity: approx. 110 IU VWF:RCo/mg protein

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sodium citrate, glycine, trehalose dihydrate, mannitol, polysorbate 80 and water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Contents: 1 powder vial , 1 vial with solvent (10ml), 1 Mix2Vial device

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use, after reconstitution.
Single use only.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Use immediately or within 3 hours after reconstitution.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30 °C.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1298/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

VEYVONDI 1300 IU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

POWDER VIAL LABEL

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

VEYVONDI 1300 IU
powder for solution for injection
vonicog alfa
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Single use only.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SOLVENT VIAL LABEL (10 mL)

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

Solvent for VEYVONDI
Water for injections
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

10 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection
VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection
vonicog alfa

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

What is in this leaflet

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

1. What VEYVONDI is and what it is used for

VEYVONDI contains the active substance vonicog alfa, which is a recombinant human von Willebrand factor (rVWF). It behaves in the same way as natural human von Willebrand factor (VWF) in the body. VWF is the carrier molecule for coagulation factor VIII and is involved in blood clotting making platelets stick to wounds and so helps to form a blood clot. Lack of VWF increases the tendency to bleed.

VEYVONDI is used to prevent and treat bleeding episodes, including bleeding during surgery, in adult patients (aged 18 years and older) with von Willebrand disease. It is used when treatment with another medicine, desmopressin, is not effective or cannot be given.

Von Willebrand disease is an inherited bleeding disorder caused by the lack or an insufficient amount of von Willebrand factor. In patients with the disease the blood does not clot normally leading to a prolonged bleeding time. Administration of von Willebrand factor (VWF) allows for correction of von Willebrand factor deficiency.

2. What you need to know before you use VEYVONDI

Do not use VEYVONDI
- if you are allergic to vonicog alfa or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you are allergic to mouse or hamster proteins

If you are unsure about this, ask your doctor.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using VEYVONDI.

There is a risk that you may experience a hypersensitivity reaction (a severe, sudden allergic reaction) to VEYVONDI. Your doctor should inform you about early signs of severe allergic reactions such as

increased heart rate, rash, hives, wheals, generalised itching, swelling of lips and tongue, difficulty in breathing, wheezing, tightness in the chest, fast heartbeat, stuffy nose, red eyes,general feeling of being unwell, and dizziness. These could be early symptoms of a hypersensitivity reaction. **If any of these symptoms occur, stop the infusion immediately and contact your doctor. Severe symptoms, including difficulty in breathing and dizziness, require prompt emergency treatment.**

Patients developing inhibitors
Inhibitors (antibodies) against the VWF may occur in some patients receiving the medicine.These inhibitors, especially at high levels, could cause the treatment to stop working properly. You will be monitored carefully for the possibility of having developed these inhibitors.
- If your bleeding is not controlled with VEYVONDI, tell your doctor immediately.

If your plasma VWF or factor VIII fail to reach the expected levels with VEYVONDI based on the test results followed by your doctor, or if bleeding is not adequately controlled, it could be due to the presence of VWF or factor VIII antibodies. This will be checked by your doctor. You might need a higher dose of VEYVONDI, or a higher dose of factor VIII, or even a different medicine to control bleedings. Do not increase the total dose of VEYVONDI to control your bleeding without consulting your doctor.

If you have previously been treated with plasma-derived VWF concentrates you may have reduced response to VEYVONDI due to pre-existing antibodies. Your doctor may adjust the dose according to your laboratory results.

Thrombolism and embolism
There is a risk of occurrence of thrombotic events if you have known clinical or laboratory risk factors. Therefore your doctor will monitor you for early signs of thrombosis.

FVIII products may contain varying amounts of VWF. Therefore, any FVIII product that would be administered in combination with VEYVONDI should be a pure FVIII product.

If you previously had problems with blood clots or vessel occlusion (thromboembolic complications), tell your doctor immediately.

Children and adolescents
VEYVONDI is not approved for use in children or adolescents below 18 years.

Other medicines and VEYVONDI
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
VEYVONDI is not likely to affect your ability to drive and use machines.

VEYVONDI contains sodium
This medicine contains 5.2 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each 650 IU vial or 10.4 mg sodium in each 1300 IU vial.

This is equivalent to 2.2% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult, assuming 70 kg body weight and 80 IU/kg body weight.

This should be taken into consideration if you are on a controlled sodium diet.

3. How to use VEYVONDI

Your treatment with VEYVONDI will be supervised by a doctor who is experienced in the care of patients with von Willebrand disease.

Your doctor will calculate your dose of VEYVONDI (in international units or IU). The dose depends on:
- body weight,
- the site of the bleeding
- intensity of the bleeding,
- your clinical condition,
- the required surgery
- the VWF activity levels in your blood after surgery
- the severity of your disease

Your doctor may test your blood to make sure that you have adequate levels of von Willebrand factor. This is particularly important if you are having major surgery.

Treatment of bleeding episodes

Your doctor will calculate the dose that is most appropriate for you, how often you should receive VEYVONDI and for how long.

For minor bleeding (e.g. nose bleed, oral bleeding, menorrhagia), each initial dose is usually 40 to 50 IU/kg and for major bleeding (severe or refractory nose bleed, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, Central nervous system trauma, haemarthrosis, or traumatic haemorrhage), each initial dose is 50 to 80 IU/kg. Subsequent doses (as clinically required) are 40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours for minor bleeds as long as deemed clinically necessary and for major bleeds 40 to 60 IU/kg for approximately 2-3 days.

If you feel that VEYVONDI is not working well enough, talk to your doctor. Your doctor will perform tests to make sure that you have adequate levels of von Willebrand factor. If you use VEYVONDI at home, your doctor will make sure that you are shown how to infuse it and how much to use.

Prevention of bleeding in case of elective surgery

For prevention of excessive bleeding your doctor will assess the FVIII:C levels within 3 hours before surgery. If your FVIII level is inadequate your doctor may give you a dose of 40-60 IU/kg VEYVONDI 12-24 hours (pre-operative dose) prior to initiating elective surgery in order to raise FVIII levels to the target level (0.4 IU/mL for minor and at least 0.8 IU/mL for major surgery). Within 1 hour prior to surgery, you will receive a dose of VEYVONDI based on the assessment 3 hours before surgery. The dose depends on VWF and FVIII levels of the patient, the type and severity of the expected bleeding.

Prophylaxis treatment

The usual starting dose for long term prophylaxis against bleeding episodes is 40 to 60 IU/kg twice weekly. The dose can be adjusted to a maximum of 80 IU/kg one to three times per week, depending on your condition and how well VEYVONDI is working for you. Your doctor will calculate the dose that is most appropriate for you, how often you should receive VEYVONDI and for how long.

How VEYVONDI is given
VEYVONDI is usually infused into a vein (intravenously) by your doctor or nurse. Detailed instructions for reconstitution and admnistration are given at the end of this package leaflet.

Use in children and adolescents
VEYVONDI is not approved for use in children and adolescents below 18 years.

If you use more VEYVONDI than you should
Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure. If you infuse more VEYVONDI than recommended, tell your doctor as soon as possible. There may be a risk of developing blood clots (thrombosis) in case of an accidental high dose.

If you forget to use VEYVONDI
- Do not infuse a double dose to make up for a forgotten dose.
- Proceed with the next infusion as scheduled and continue as advised by your doctor.

If you stop using VEYVONDI
Do not stop using VEYVONDI without consulting your doctor.
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

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

You can have a serious allergic reaction to VEYVONDI.

You must **stop the infusion** and **contact your doctor immediately** if you have any of the following early symptoms of severe allergic reactions:
- rash or hives, itching all over the body,
- tightness of the throat, chest pain or chest tightness,
- difficulty breathing, light headedness, fast heartbeat,
- dizziness, nausea or fainting.

The following side effects have been reported with VEYVONDI:

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

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- nausea
- vomiting
- tingling or burning at infusion site
- chest discomfort
- dizziness
- vertigo
- blood clots
- hot flushes
- itching
- high blood pressure
- muscle twitching
- unusual taste
- increased heart rate

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

5. How to store VEYVONDI

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store below 30 °C.
- Do not freeze.
- Store in the original package in order to protect from light.
- Do not refrigerate the solution after preparation.
- Use the reconstituted product within 3 hours to avoid the risk of microbial contamination, because the product does not contain preservatives.
- This medicine is for single use only. Discard any unused solution appropriately.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What VEYVONDI contains
The active substance is vonicog alfa (recombinant human von Willebrand factor).

VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection

Each vial of powder contains nominally 650 International Units (IU) vonicog alfa.
After reconstitution with the 5 mL solvent provided, VEYVONDI contains approximately 130 IU/mL vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IU powder and solvent for solution for injection

Each vial of powder contains nominally 1300 International Units (IU) vonicog alfa.
After reconstitution with the 10 mL solvent provided, VEYVONDI contains approximately 130 IU/mL vonicog alfa.

The other ingredients are:
- Sodium citrate, glycine, trehalose dihydrate, mannitol, polysorbate 80 and water for injections.
- See section 2 “VEYVONDI contains sodium”.

What VEYVONDI looks like and contents of the pack
VEYVONDI is a white to off-white powder. After reconstitution, when drawn into the syringe, the solution is clear, colourless in appearance and free from flakes or other foreign particles.

Each pack of VEYVONDI 650 IU contains:
- powder in a glass vial with a rubber stopper
- 5 mL of solvent in a glass vial with a rubber stopper
- one reconstitution device (Mix2Vial)

Each pack of VEYVONDI 1300 IU contains:
- powder in a glass vial with a rubber stopper
- 10 mL of solvent in a glass vial with a rubber stopper
- one reconstitution device (Mix2Vial)

Marketing Authorisation Holder
Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

Manufacturer
Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

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

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta
Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland
Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

This leaflet was last revised in

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

Instructions for preparation and administration

General instructions

Check the expiry date, and ensure that the VEYVONDI powder and water for injections (solvent) are at room temperature prior to preparation. Do not use after the expiry date stated on the labels and carton.

Use antiseptic technique (clean and low-germ conditions) and a flat work surface during the reconstitution procedure. Wash your hands and put on clean exam gloves (the use of gloves is optional).

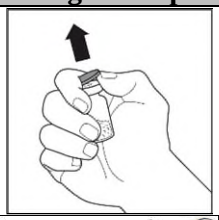
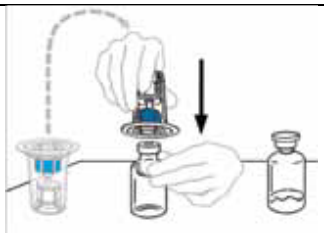
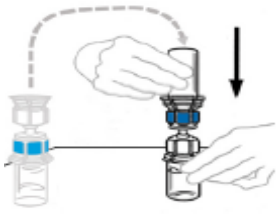
Use the reconstituted product (after mixing the powder with the supplied water) as soon as possible and within three hours. You can store the reconstituted product at room temperature not to exceed 25 °C for up to three hours. Reconstituted product should not be refrigerated. Discard after three hours.

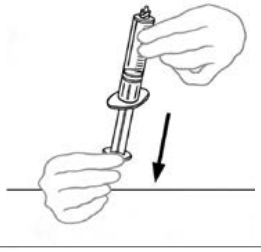
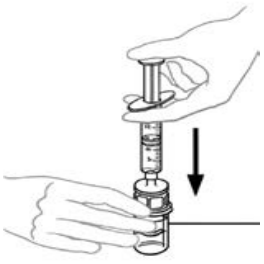
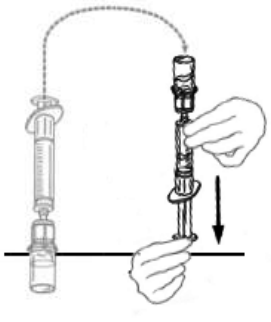
Ensure that the VEYVONDI powder vial and the Sterilised Water for Injections (solvent) are at room temperature prior to preparation.

Use plastic syringes with this product because proteins in the product tend to stick to the surface of glass syringes.

Do not mix VEYVONDI with other medicinal products except for octocog alfa (ADVATE).

Instructions for reconstitution

	Steps	**Image example**
1	Remove the caps from the VEYVONDI powder and solvent vials to expose the centre of the rubber stoppers.	
2	Disinfect each stopper with a separate sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your doctor or haemophilia treatment centre) by wiping the stopper for several seconds. Allow the rubber stoppers to dry. Place the vials on a flat surface.	
3	Open the Mix2Vial device package by completely peeling away the lid, without touching the inside of the package. Do not remove the Mix2Vial device from the package.	NA
4	Turn the package with the Mix2Vial device upside down and place it over the top of the solvent vial. Firmly insert the blue plastic spike of the device into the centre of the solvent vial stopper by pushing straight down. Grip the package at its edge and lift it off the Mix2Vial device. Be careful not to touch the clear plastic spike. The solvent vial now has the Mix2Vial device connected to it and is ready to be connected to the VEYVONDI vial.	
5	To connect the solvent vial to the VEYVONDI vial, turn the solvent vial over and place it on top of the vial containing VEYVONDI concentrate. Fully insert the clear plastic spike into the VEYVONDI vial stopper by firmly pushing straight down. This should be done right away to keep the liquid free of germs. The solvent will flow into the VEYVONDI vial by vacuum. Check that all the solvent has transferred. Do not use if vacuum has been lost and the solvent does not flow into the VEYVONDI vial.	

	Steps	Image example
6	Gently and continuously swirl the connected vials or allow the reconstituted product to stand for 5 minutes then gently swirl to ensure the powder is completely dissolved. Do not shake. Shaking will adversely affect the product. Do not refrigerate after reconstitution.	
7	Disconnect the two sides of the Mix2Vial from each other by holding the clear plastic side of the Mix2Vial device attached to the VEYVONDI vial with one hand and the blue plastic side of the Mix2Vial device attached to the solvent vial with the other hand. Turn the blue plastic side counterclockwise and gently pull the two vials apart. Do not touch the end of the plastic connector attached to the VEYVONDI vial containing the dissolved product. Place the VEYVONDI vial on a flat work surface. Discard the empty solvent vial.	
8	Draw air into the empty, sterile disposable plastic syringe by pulling back on the plunger. The amount of air should equal the amount of reconstituted VEYVONDI that you will withdraw from the vial.	
9	Leaving the VEYVONDI vial (containing the dissolved product) on your flat work surface, connect the syringe to the clear plastic connector by attaching and turning the syringe clockwise.	
10	Hold the vial with one hand and use the other hand to push all the air from the syringe into the vial	
11	Flip connected syringe and VEYVONDI vial so the vial is on top. Be sure to keep the syringe plunger pressed in. Draw the VEYVONDI into the syringe by pulling plunger back slowly.	

	Steps	Image example
12	Do not push and pull solution back and forth between syringe and vial. Doing so may harm the medicine. When ready to infuse, disconnect the syringe by turning it counterclockwise. Inspect the syringe visually for particulate matter; the solution in the syringe should be clear. If flakes or particles are seen, do not use the solution and notify your doctor.	
13	If you need more than one vial of VEYVONDI to make up your dose: • Leave the syringe attached to the vial until an additional vial is prepared. • Use the reconstitution steps above (2 to 8) to prepare the additional vial of VEYVONDI using a fresh Mix2Vial for each vial	
14	The contents of two vials may be drawn into a single syringe. **NOTE:** When pushing air into a second vial of VEYVONDI to be pooled into a syringe, position the vial and connected syringe so that the vial is on top.	

Instructions for administration

Inspect the prepared solution in the syringe for particulate matter and discoloration prior to administration (the solution should be clear, colourless and free from particles). It is not uncommon for a few flakes or particles to remain in the **product vial after reconstitution**. The filter included in the Mix2Vial device removes those particles completely. Filtration does not influence dose calculations. **The solution in the syringe** should not be used if it is cloudy or contains flakes or particles after filtration.

1. Attach the infusion needle to a syringe containing VEYVONDI solution. For comfort, a winged (butterfly) infusion set is preferred. Point the needle up and remove any air bubbles by gently tapping the syringe with your finger and slowly and carefully pushing air out of the syringe and needle.
2. Apply a tourniquet and get the infusion site ready by wiping the skin well with a sterile alcohol swab (or other suitable sterile solution suggested by your doctor or haemophilia treatment centre).
3. Insert the needle into the vein and remove the tourniquet. Slowly infuse VEYVONDI. Do not infuse any faster than 4 mL per minute. Disconnect the empty syringe. If your dose requires multiple syringes, attach and administer each additional syringe of VEYVONDI one at a time.
   Note:
   Do not remove butterfly needle until all syringes have been infused and do not touch the Luer port that connects to the syringe.
   If recombinant factor VIII has been prescribed, administer recombinant factor VIII within 10 minutes after infusion of VEYVONDI has been completed.
4. Take the needle out of the vein and use sterile gauze to put pressure on the infusion site for several minutes.

In case large volumes of VEYVONDI are required, it is possible to pool two vials of VEYVONDI together. The contents of each reconstituted product of VEYVONDI can be drawn in a single syringe. However, in these cases the initially reconstituted solution should not be diluted any further.
Do not recap the needle. Place the needle, syringe, and empty VEYVONDI and solvent vial(s) in a hard-walled sharps container for proper disposal. Do not dispose of these supplies in ordinary household trash.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Treatment of bleeding episodes (On-demand treatment)

Dose and frequency must be individualized based on clinical judgment, taking into account of severity of bleeding episode, site of bleeding, patient's medical history, monitoring of appropriate clinical and laboratory measures (both VWF:RCo and FVIII:C levels).

Start of treatment

VEYVONDI should be administered with recombinant factor VIII if the FVIII:C levels are < 40%, or are unknown, to control bleeding. The rFVIII dose should be calculated according to the difference between the patient's baseline plasma FVIII:C level, and the desired peak FVIII:C level to achieve an appropriate plasma FVIII:C level based on the approximate mean recovery of 0.02 (IU/mL)/(IU/kg). The complete dose of VEYVONDI should be administered followed by rFVIII within 10 minutes.

Calculating dose

VEYVONDI dose [IU] = dose [IU/kg] x body weight [kg]

Subsequent infusions

Administer a subsequent dose of 40 IU to 60 IU/kg of VEYVONDI infused every 8 to 24 hours as per the dosing ranges in Table 1, as long as clinically required. In major bleeding episodes, maintain trough levels of VWF:RCo greater than 50% for as long as deemed necessary.

Table 1. Dosing recommendations for the treatment of minor and major haemorrhages

Haemorrhage	**Initial dose [a] (IU VWF:RCo/kg body weight)**	**Subsequent dose**
Minor (e.g. epistaxis, oral bleeding, menorrhagia)	40 to 50 IU/kg	40 to 50 IU/kg every 8 to 24 hours (or as long as deemed clinically necessary)
Major [b] (e.g. severe or refractory epistaxis, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, central nervous system trauma, haemarthrosis, or traumatic haemorrhage)	50 to 80 IU/kg	40 to 60 IU/kg every 8 to 24 hours for approximately 2-3 days (or as long as deemed clinically necessary)

[a]If rFVIII is administered, see rFVIII package insert for reconstitution and administration instructions.
[b]A bleed could be considered major if red blood cell transfusion is either required or potentially indicated or if bleeding occurs in a critical anatomical site (e.g., intracranial or gastrointestinal haemorrhage).

Prevention of bleeding/haemorrhage and treatment in case of elective surgery

Assess FVIII:C levels prior to initiation of any surgical procedure. The recommended minimum target levels are 0.4 IU/mL for minor and oral surgery and 0.8 IU/mL for major surgery.

To ensure pre-operative endogenous FVIII levels of at least 0.4 IU/mL for minor and oral and 0.8 IU/mL for major surgery, a dose of 40-60 IU/kg VEYVONDI may be administered 12-24 hours (pre-operative dose) prior to initiating elective surgery. Within 1 hour prior to surgery, patients should receive a dose of VEYVONDI based on the assessment 3 hours before surgery. The dose depends on VWF and FVIII levels of the patient, the type and severity of the bleeding.

If the FVIII:C levels are not at the recommended target, a dose of VEYVONDI alone should be administered within 1 hour prior to the procedure. If the FVIII:C levels are not at the recommended target levels, rFVIII should be administered in addition to vonicog alfa to raise VWF:RCo and FVIII:C. Please refer to Table 2 for FVIII:C recommended target levels.

Table 2. Recommended target peak plasma levels of VWF:RCo and FVIII:C to be achieved prior to surgery for the prevention of excessive bleeding during and after surgery

Type of surgery	VWF:RCo target peak plasma level	FVIII:C target peak plasma level [a]	Calculation of rVWF dose (to be administered within 1 hour prior to surgery) (IU VWF:RCo required)
Minor	0.5-0.6 IU/mL	0.4 – 0.5 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR [c]
Major	1 IU/mL	0.80 - 1 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo x BW (kg) /IR [c]

[a] Additional rFVIII may be required to attain the recommended FVIII:C target peak plasma levels. Dosing guidance should be done based on the IR.
[b] Δ = Target peak plasma VWF:RCo – baseline plasma VWF:RCo
[c]IR = Incremental Recovery as measured in the subject. If the IR is not available, assume an IR of 0.02 IU/mL per IU/kg.

During and after surgery

After the initiation of the surgical procedure, the VWF:RCo and FVIII:C plasma levels should be monitored and the intra- and post-operative substitution regimen should be individualized according to the PK results, intensity and duration of the haemostatic challenge, and the institution's standard of care. In general, the frequency of VEYVONDI dosing for post-operative substitution should range from twice a day to every 48 hours. Refer to Table 3 for treatment recommendations for subsequent maintenance doses.

Table 3. Recommended target trough plasma levels of VWF:RCo and FVIII:C and minimum duration of treatment for subsequent maintenance doses for the prevention of excessive bleeding after surgery

Type of surgery	VWF:RCo target trough plasma level		FVIII:C target trough plasma level		Minimum duration of treatment	Frequency of dosing
	Up to 72 hours post surgery	After 72 hours post surgery	Up to 72 hours post surgery	After 72 hours post surgery		
Minor	≥ 0.30 IU/mL	-	> 0.40 IU/ mL	-	48 hours	Every 12-24 hrs / every other day
Major	> 0.50 IU/mL	> 0.30 IU/ mL	> 0.50 IU/ mL	> 0.40 IU/m L	72 hours	Every 12-24 hrs / every other day

Prophylactic treatment

For initiation of long-term prophylaxis against bleeds in patients with VWD, doses of 40 to 60 IU/kg of VEYVONDI administered twice weekly should be considered. Depending on the patient's condition and clinical response, including breakthrough bleeds, higher doses (not exceeding 80 IU/kg) and/or an increased dose frequency (up to three times per week) may be required.

Name and batch number of the medicinal product

It is strongly recommended that every time that VEYVONDI is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

附属文書 I
製品概要

1. 製品名

VEYVONDI 650 IU 注射用粉末及び溶解液
VEYVONDI 1300 IU 注射用粉末及び溶解液

2. 組成・性状

VEYVONDI 650 IU 注射用粉末及び溶解液
各粉末バイアル中に 650 国際単位（IU）のボニコグ　アルファを含有する。
VEYVONDI は、添付の溶解液 5 mL で溶解した場合、約 130 IU/mL のボニコグ　アルファを含有する。

VEYVONDI 1300 IU 注射用粉末及び溶解液
各粉末バイアル中に 1300 IU のボニコグ　アルファを含有する。
VEYVONDI は、添付の溶解液 10 mL で溶解した場合、約 130 IU/mL のボニコグ　アルファを含有する。
VEYVONDI の比活性は約 110 IU VWF:RCo/mg protein である。
von Willebrand 因子（VWF）の力価（IU）は、欧州薬局方の VWF リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）を用いて測定した。遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（rVWF）の VWF:RCo は、VWF 国際標準品〔世界保健機関（WHO）〕を基準として測定した。
ボニコグ　アルファは、精製した rVWF である。ボニコグ　アルファは組換え DNA（rDNA）技術によりチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて、外因性のヒト又は動物由来タンパク質を細胞培養工程、精製又は最終製剤に添加することなく製造される。
本剤は、欧州薬局方の血液凝固第 VIII 因子（FVIII）に関する比色法を用いて測定した結果、ごく微量の遺伝子組換えヒト FVIII（0.01 IU FVIII/IU VWF:Rco 以下）を含有することが判明した。

既知の効果を有する添加物
650 IU の各粉末バイアル中に 5.2 mg のナトリウムを含有する。
1300 IU の各粉末バイアル中に 10.4 mg のナトリウムを含有する。
全添加物の一覧は、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射用粉末及び溶解液
粉末は白色からオフホワイトの凍結乾燥粉末である。
溶解液は無色澄明の液である。

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

デスモプレシン（DDAVP）の単独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（VWD）患者における出血事象又は周術期の出血の予防及び治療を適応とする。
VEYVONDI は血友病 A の治療に使用しないこと。

4.2 用法及び用量

VWD の治療は、止血障害の治療経験をもつ医師の管理下で行うこと。

用量
用量及び投与頻度は、患者の体重、出血事象／外科的介入の種類及び重症度、並びに適切な臨床的観察及び臨床検査値の観察に基づく臨床的判断に従い、患者ごとに決定しなければならない。低体重又は過体重の患者では、用量を体重に基づき算出し、調節を要する場合がある。
通常、1 IU/kg（VWF:RCo/VEYVONDI/ボニコグ　アルファ）で血漿中 VWF:RCo が 0.02 IU/mL（2%）上昇する。
FVIII 活性（FVIII:C）が 0.4 IU/mL 以上（正常活性の 40%以上）でなければ確実な止血は得られない。rVWF を単回投与すると、大半の患者で 6 時間以内に、内因性 FVIII:C が患者のベースライン値に応じて 40%を超える上昇を示し、投与 72 時間後までその活性レベルが持続する。用量及び投与期間は患者の臨床状態、出血の種類及び重症度、並びに VWF:RCo レベル及び FVIII:C レベルに応じて決定する。ベースラインの血漿中 FVIII:C レベルが 40%未満又は不明である場合及び急性出血、重度外傷の治療、又は緊急手術など、止血の速やかな是正を要するあらゆる状況においては、止血効果のある血漿中 FVIII:C レベルを達成するため、VEYVONDI の初回投与時に遺伝子組換え FVIII（rFVIII）製剤を併用する必要がある。
しかし、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 レベルが確実な止血を得るために十分な数値であった場合には、医師の判断に基づき、VEYVONDI の初回投与時に rFVIII を併用しなくてもよい。
頻回投与を必要とする大出血事象又は大手術の場合は、FVIII:C レベルのモニタリングを行い、FVIII:C の過剰な上昇を避けるため、2 回目投与以降に rFVIII の併用が必要かどうかを判断することが望ましい。

出血事象の治療（on-demand 治療）
治療開始
VEYVONDI の初回投与量は、体重 1 kg あたり 40～80 IU とする。その後、VWF:RCo で 0.6 IU/mL（60%）超、FVIII:C で 0.4 IU/mL（40%）超に達するまで投与すること。軽度出血及び大出血治療時の投与ガイドラインを表 1 に示す。
止血を管理するに際し、FVIII:C レベルが 40%未満又は不明の場合は、VEYVONDI と rFVIII を併用投与すること。rFVIII の投与量は、0.02 (IU/mL)/(IU/kg)の近似平均回収率に基づく適切な血漿中 FVIII:C レベルを達成するため、目標上限 FVIII:C レベルと、ベースラインの血漿中

FVIII:C レベルとの差分に基づき算出すること。VEYVONDI の全量を投与後、10 分以内に rFVIII を投与すること。

用量算定式

VEYVONDI 投与量（IU）=体重 1 kg あたりの投与量（IU/kg）×体重（kg）

初回以降の投与

初回以降の投与は、VEYVONDI 40～60 IU/kg を表 1 の用量範囲に従って、8～24 時間ごと又は臨床的に必要とされる期間にわたり投与する。大出血事象の場合は、必要と判断される期間にわたり、50%を超える VWF:RCo のトラフ値を維持すること。

臨床試験の投与経験によると、VWF の補充を行った後は、VEYVONDI の投与を継続する限り、内因性 FVIII レベルが正常又はほぼ正常に維持される。

表 1　軽度出血及び大出血の治療時の推奨用量

出血	初回投与量 [a] （IU VWF:RCo/kg 体重）	初回以降の投与量
軽度出血 （鼻出血、口腔内出血、月経過多など）	40～50 IU/kg	40～50 IU/kg を 8～24 時間ごと（又は、臨床的に必要とされる期間）
大出血 [b] （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（又は、臨床的に必要とされる期間）

[a] rFVIII を投与する場合、溶解及び投与方法は rFVIII の添付文書を参照のこと。

[b] 赤血球輸血が必要である、若しくは適応となる可能性がある場合、又は出血の発現部位が重要な解剖学的部位（頭蓋内又は消化管出血など）の場合に大出血とみなす。

待期的手術時の出血の予防及び治療

術前

FVIII レベルが不十分な患者においては、術前の内因性 FVIII レベルが小手術では 0.4 IU/mL 以上、大手術では 0.8 IU/mL 以上となるよう、待期的手術を開始する 12～24 時間前に VEYVONDI 40～60 IU/kg を投与すること（術前投与）。

待期的手術における過度な出血を予防するため、手術開始前 3 時間以内に FVIII:C レベルを評価すること。FVIII:C レベルが以下の推奨目標値である場合は、術前 1 時間以内に VEYVONDI を単独投与すること。

- 小手術及び口腔外科手術：0.4 IU/mL 以上
- 大手術：0.8 IU/mL 以上

FVIII:C レベルが推奨目標値に達しない場合は、VWF:RCo 及び FVIII:C レベルを上昇させるため、術前 1 時間以内に rFVIII をボニコグ　アルファと併用投与すること。FVIII:C の推奨目標値は、表 2 を参照のこと。用量は、患者の VWF 及び FVIII レベル、予想される出血の種類及び重症度に応じて決定すること。

表 2　術中及び術後の過度な出血予防のために術前に達成すべき血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標上限値

手術の種類	血漿中 VWF:RCo の目標上限値	血漿中 FVIII:C の目標上限値[a]	rVWF 用量の算出（術前 1 時間以内に投与）（必要な IU VWF:RCo）
小手術	0.50～0.60 IU/mL	0.40～0.50 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo×BW (kg)/IR[c]
大手術	1 IU/mL	0.80～1 IU/mL	Δ[b] VWF:RCo×BW (kg)/IR[c]

[a] FVIII:C の推奨血漿中目標上限値を達成するために、rFVIII の追加投与が必要な場合がある。投与は上昇回収率（IR）に基づき実施する。
[b] Δ=VWF:RCo の血漿中目標上限値−ベースラインの血漿中 VWF:RCo
[c] IR=患者の上昇回収率の測定値。IR が得られない場合は、1 IU/kg あたり 0.02 IU/mL と仮定する。

術中及び術後

手術開始後は、血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C レベルの観察を行うこと。薬物動態（PK）結果、必要とされる止血効果とその期間、及びその施設での標準治療に基づき、術中及び術後の補充レジメンを患者ごとに考慮すること。通常、術後補充療法における VEYVONDI の投与頻度は 1 日 2 回～48 時間ごとである。術後維持投与における推奨用量は、表 3 を参照のこと。

表 3　推奨される血漿中 VWF:RCo 及び FVIII:C の目標トラフ値並びに術後の過度な出血予防のための維持投与における最短投与期間

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		
小手術	≥0.30 IU/mL	－	>0.40 IU/mL	－	48 時間	12～24 時間ごとから隔日
大手術	>0.50 IU/mL	>0.30 IU/mL	>0.50 IU/mL	>0.40 IU/mL	72 時間	12～24 時間ごとから隔日

定期補充療法

VWD 患者の出血に対する長期の定期補充療法は、VEYVONDI 40～60 IU/kg を週 2 回投与から開始することを検討する。破綻出血を含む患者の状態及び臨床反応に応じて、高用量（80 IU/kg を超えない）及び／又は投与頻度の増加（週 3 回まで）が必要となる場合がある。

小児

0～18 歳までの小児に対する VEYVONDI の安全性及び有効性は確立していない。本剤投与を支持するデータはない。

投与方法

VEYVONDI は静脈内投与製剤である。溶解後の溶液は投与前に目視検査すること。
投与は患者に不快感が生じないよう緩徐に行い、最高速度は 4 mL/分とする。即時型反応の有無を観察する。本剤の投与と関連する可能性がある頻脈などの反応が生じた場合は、患者の臨床状態に応じて、投与速度を下げるか、又は投与を中止すること。
投与前の本剤の溶解方法については、6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに過敏症がある患者。
マウス又はハムスターのタンパク質に対するアレルギー反応の既往がある患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

活動型の出血がある患者においては、FVIII:C レベルに応じて（4.2 項参照）、FVIII 製剤と VEYVONDI の併用投与を一次治療として実施することが望ましい。

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを高めるため、投与された製剤の名称及びロット番号を明確に記録すること。

過敏症反応

過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が生じることがある。患者及び／又は介護者に対し、過敏症反応の早期徴候として頻脈、胸部絞扼感、喘鳴及び／又は急性呼吸窮迫、低血圧、全身性蕁麻疹、そう痒症、鼻炎結膜炎、血管浮腫、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚、落ち着きのなさなどが生じ、アナフィラキシーショックに進行する可能性があることを説明すること。ショックが生じた場合は、ショックに対する標準治療を実施すること。
投与期間を通じて十分な観察を行い、症状の有無を慎重に確認する。重度のアレルギー反応の徴候及び症状が生じた場合は、VEYVONDI の投与を直ちに中止し、適切な支持療法を実施すること。
アナフィラキシー反応の可能性に備えて、特にアレルギー反応の既往歴がある患者では、十分な治療薬及び設備を直ちに使用できるように準備しておくこと。
VEYVONDI は、微量のマウス免疫グロブリン G 及びハムスタータンパク質（VEYVONDI 2 ng/IU 以下に相当）を含有する。本剤の投与により、前述の非ヒト哺乳動物タンパク質に対する過敏症反応が生じることがある。VEYVONDI は微量の rFVIII を含有する。

血栓症及び塞栓症

血栓性事象が発現するリスクがある。特に、ADAMTS13 低値を含む臨床上又は臨床検査上の血栓症のリスク因子を有することが既知である患者で発現リスクがある。したがって、リスク集団では血栓症の初期徴候の有無を観察し、最新の推奨事項及び標準治療に準じて、血栓塞栓症に対する予防措置を講じること。
rFVIII との併用下で VEYVONDI の頻回投与を要する患者においては、血栓性事象のリスクを高めるおそれがある過剰な血漿中 FVIII:C レベル持続を避けるため、血漿中 FVIII:C 活性レベルをモニタリングすること。
VEYVONDI と併用する FVIII は純粋な FVIII 製剤であること。VWF を含有する FVIII 製剤との併用投与は、新たな血栓性事象のリスクをもたらす可能性がある。

中和抗体（インヒビター）

VWD 患者、特に 3 型 VWD 患者では VWF に対する中和抗体（インヒビター）が発生することがある。期待される血漿中 VWF:RCo レベルに達しない場合、又は適切な用量で止血を管理

できない場合は、適切な検査を実施し、VWF に対するインヒビターの有無を確認すること。抗 VWF 中和抗体が高値の患者では、VWF 療法が効果を示さないことがあるため、確実な止血を得るために他の治療法を検討すること。
高力価の結合抗体〔血漿由来 VWF（pdVWF）による前治療に起因する〕が認められる VWD 患者の治療には、結合抗体の影響を克服するために高用量の投与が必要となる場合がある。このような場合には、各患者の PK データに基づき高用量のボニコグ　アルファを投与することにより、臨床的に管理できると考えられる。

添加物に関連する考慮事項
本剤は、650 IU バイアルあたり 5.2 mg、1300 IU バイアルあたり 10.4 mg のナトリウムを含有する。これは、体重が 70 kg で、用量が体重 1kg あたり 80 IU と仮定すると、WHO が推奨する成人のナトリウムの最大 1 日摂取量である 2 g の 2.2%に相当する。ナトリウム制限食を摂っている患者の場合は、この点を考慮すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用
ヒト VWF 製剤と他の医薬品との相互作用は判明していない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳
VEYVONDI について、動物を用いた生殖試験は実施していない。

妊娠
妊婦又は授乳婦に対する投与経験はない。妊婦に対しては、出産によって出血事象のリスクが高まることを考慮したうえで、明らかに必要な場合に限り VEYVONDI を投与すること。

授乳
VEYVONDI がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。したがって、VWF 欠乏が認められる授乳婦に対しては、明らかに必要な場合に限り VEYVONDI を投与すること。医療専門家は潜在的リスクを比較検討し、必要な場合に限り VEYVONDI を処方すること。

受胎能
受胎能に対する VEYVONDI の影響は確立していない。

4.7 自動車運転及び機械操作能力に対する影響
VEYVONDI は、自動車運転及び機械操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8 好ましくない作用
安全性プロファイルの概要
VEYVONDI の投与期間中、副作用として過敏症又はアレルギー反応、血栓塞栓性事象、VWF に対するインヒビター形成が生じることがある。

副作用の一覧

臨床試験、製造販売後安全性試験又は市販後報告で認められた副作用を表 4 に示す。頻度区分は、以下の規則に従って定義する。

極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上、1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上、1/100 未満）、まれ（1/10000 以上、1/1000 未満）、極めてまれ（1/10000 未満）、不明（利用可能なデータからの推定不能）。各頻度分類においては、副作用を重篤度が高いものから示す。

表 4　VWD を対象とする VEYVONDI の臨床試験、製造販売後安全性試験又は市販後報告で認められた副作用

MedDRA 器官別大分類（SOC）	基本語（PT）別の副作用	被験者数に基づく頻度区分
免疫系障害	アナフィラキシー反応	不明
神経系障害	頭痛	極めて高頻度
	浮動性めまい	高頻度
	回転性めまい	高頻度
	味覚異常	高頻度
	振戦	高頻度
心臓障害	頻脈	高頻度
血管障害	深部静脈血栓症	高頻度
	高血圧	高頻度
	ほてり	高頻度
胃腸障害	嘔吐	高頻度
	悪心	高頻度
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	高頻度
	注入部位異常感覚	高頻度
	注入に伴う反応（頻脈、潮紅、発疹、呼吸困難、霧視を含む）	不明
臨床検査	心電図 T 波逆転	高頻度
	心拍数増加	高頻度

特定の副作用の説明

過敏症

過敏症又はアレルギー反応（血管浮腫、注入部位灼熱感及び刺痛感、悪寒、潮紅、鼻炎結膜炎、全身性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血圧、嗜眠、悪心、落ち着きのなさ、頻脈、胸部絞扼感、ピリピリ感、嘔吐、喘鳴など）が生じる可能性があり、場合によってはアナフィラキシー（ショックを含む）に進行することがある。

VWD 患者、特に 3 型 VWD 患者では、極めてまれではあるが、VWF に対する中和抗体（インヒビター）が発生することがある。このようなインヒビターが発生した場合は、十分な臨床的効果が得られないことがある。このような抗体の発現は、過敏症又はアナフィラキシー反応と密接に関連している可能性がある。したがって、過敏症又はアナフィラキシー反応が生じた場合は、インヒビターの有無について検査及び評価を行うこと。

上述の場合には常に、血友病専門病院に連絡することが望ましい。

血栓形成性

血栓性事象が発現するリスクがある。特に、ADAMTS13 低値を含む臨床上又は臨床検査上の

血栓症のリスク因子を有することが既知である患者で発現リスクがある。したがって、リスク集団では血栓症の初期徴候の有無を観察し、最新の推奨事項及び標準治療に準じて、血栓塞栓症に対する予防措置を講じること。

免疫原性

VEYVONDI の免疫原性を評価するため、臨床試験において、VWF 及び FVIII に対する中和抗体、並びに VWF、フューリン、CHO 由来タンパク質及びマウス IgG に対する結合抗体の発現の有無を観察した。治験薬投与下でヒト VWF に対する中和抗体又はヒト rFVIII に対する中和抗体の発現は認められなかった。臨床試験中、VEYVONDI を周術期に投与された 100 例中 1 例で、術後、治験薬投与下で VWF に対する結合抗体が発現したが、本例に有害事象又は止血効果の欠如は認められなかった。VEYVONDI を投与したとき、遺伝子組換えフューリン（rFurin）、CHO 由来タンパク質又はマウス IgG などの不純物に対する結合抗体は認められなかった。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後に認められる副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより、本剤のリスク・ベネフィットバランスを継続的に観察できる。医療専門家は、いかなる副作用が疑われる事象も Appendix V に示す各国の報告システムを通して報告すること。

4.9 過量投与

VWF の過量投与の症状は認められていない。重大な過量投与の場合、血栓塞栓性事象が生じることがある。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：止血薬：血液凝固因子 VWF、ATC コード：B02BD10

作用機序

VEYVONDI は rVWF である。VEYVONDI は内因性 VWF と同様に作用する。

VEYVONDI の投与により、VWF 欠乏（VWD）患者に認められる止血異常が 2 段階で是正できる。

- VEYVONDI は、血管損傷部位の血管内皮下層への血小板粘着能を回復させ〔本剤は、血管内皮下基質（コラーゲンなど）と血小板膜の両方に結合するため〕、一次止血をもたらす。これを立証する所見として、出血時間が短縮する。この作用は直ちに発現し、タンパク質の重合度に大きく依存することが判明している。
- VEYVONDI は、関連する FVIII 欠乏を是正するが、これは一次止血より遅れて生じる。静脈内投与された VEYVONDI は、内因性 FVIII（通常、患者の体内で産生される）に結合し、安定させることによって、その急速な分解を防止する。このため、VEYVONDI 投与の二次的な作用として FVIII:C レベルが正常化する。初回投与後、大半の患者で 6 時間以内に FVIII:C レベルがベースライン値に応じて 40%を超える上昇を示し、24 時間以内にピークに達する。

VEYVONDI は製造工程において ADAMTS13 によるタンパク質分解を受けない rVWF であるため、血漿中で確認されるすべての多量体に加えて超巨大多量体も含有する。

臨床的有効性及び安全性

VWD 患者を対象とする終了した 4 つの試験（070701、071001、071101 及び 071301 試験）で、臨床的安全性、有効性、及び PK データを評価した。臨床開発期間中、計 112 例〔重複しない被験者数（070701、071001、071101 及び 071301 試験では VWD 患者 100 例、071104 試験では血友病 A 患者 12 例）〕に VEYVONDI を投与した。

欧州医薬品庁は、小児集団のすべての部分集団を対象とした VEYVONDI の臨床試験における VWD 治療成績の提出義務の履行を延期した（小児への投与に関する情報は、4.2 項を参照のこと）。

5.2 薬物動態的特性

3 つの臨床試験で血漿中 VWF:RCo、VWF 抗原活性（VWF:Ag）、及び VWF コラーゲン結合活性（VWF:CB）レベルを評価し、VEYVONDI の PK を検討した。いずれの試験でも、被験者が出血していない状態で評価を行った。VEYVONDI の単回投与後 6 時間までに、持続的な VIII:C 上昇が認められた。

VEYVONDI を 50 IU/kg VWR:RCo（PK_{50}）又は 80 IU/kg VWF:RCo（PK_{80}）で投与したときの VEYVONDI の PK を表 5 に示す。平均投与時間は 50 IU/kg（PK_{50}）では 16.5 分（SD：±3.51 分）、80 IU/kg（PK_{80}）では 11.8 分（±2.86 分）であった。

表 5　VWF:RCo の薬物動態評価 [f]

パラメータ	第 1 相 PK_{50} VEYVONDI と octocog alfa の併用 [g]（070701 試験） 平均値 （95%信頼区間） SD	第 3 相 PK_{50} VEYVONDI（071001 試験） 平均値 （95%信頼区間） SD	第 3 相 PK_{80} VEYVONDI（071001 試験） 平均値 （95%信頼区間） SD	周術期 PK_{50} VEYVONDI（071101 試験） 平均値 （95%信頼区間） SD
$T_{1/2}$ [a]	19.3 (14.3; 24.3) 10.99	22.6 (19.5; 25.7) 5.34	19.1 (16.7; 21.5) 4.32	17.8 (12.9; 22.8) 7.34
CL [b]	0.04 (0.03; 0.05) 0.028	0.02 (0.02; 0.03) 0.005	0.03 (0.02; 0.03) 0.009	0.03 (0.02; 0.04) 0.011
C_{max} 時点の IR [c]	1.7 (1.4; 2.0) 0.62	1.9 (1.6; 2.1) 0.41	2.0 (1.7; 2.2) 0.39	2.0 (1.7; 2.3) 0.45
AUC_{0-inf} [d]	1541.4 (1295.7; 1787.2) 554.31	2105.4 (1858.6; 2352.3) 427.51	2939.0 (2533.2; 3344.8) 732.72	1834.4 (1259.0; 2409.7) 856.45
AUC_{0-inf}/回 [e]	33.4 (27.2; 39.5) 13.87	42.1 (37.3; 46.9) 8.31	36.8 (31.8; 41.8) 8.97	37.5 (25.3; 49.7) 18.14

[a]［時間］
[b]［dL/kg/時間］
[c] [(IU/dL)/(IU VWF:RCo/kg)]
[d] [(h*IU/dL)]
[e] [(h*IU/dL)/(IU VWF:RCo/kg)]
[f] 感度及び測定範囲の異なる VWF:Rco アッセイを用いた。第 1 相：自動アッセイ 0.08～1.50 IU/mL 及び高感度手動アッセイ 0.01～0.08 IU/mL。第 3 相：自動アッセイ 0.08～1.50 IU/mL。
[g] 本試験は rFVIII であるアドベイトを用いて実施した。

070701 試験と 071001 試験のデータを併合し探索的解析を実施した結果、pdVWF 及び血漿由来 FVIII（pdFVIII）（50 IU/kg pdVWF:RCo 及び 38.5 IU/kg pdFVIII）投与後と比較して、VEYVONDI（50 IU/kg VWF:RCo）単独投与時及び VEYVONDI と octocog alfa（50 IU/kg VWF:RCo 及び 38.5 IU/kg rFVIII）の併用時では、VWF:RCo の統計学的に有意（有意水準 5%）な平均滞留時間の延長、統計学的に有意（有意水準 5%）な終末相半減期の延長、及び統計学的に有意（有意水準 5%）な $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加が認められた。
さらに、重度 VWD 被験者 23 例（1 型 3 例、2A 型 1 例、2B 型 1 例、3 型 18 例）を対象に、長期の定期補充療法を検討した 071301 試験では、単回及び反復投与後に VEYVONDI の full PK 評価を実施した。これらの評価から得られた PK パラメータは過去の試験の結果と同様であり（表 5 参照）、定期補充療法開始時及び 12 ヵ月目における主要な VWF の PK パラメータに、統計学的に有意な差は認められなかった。
異なる試験における VWF の PK データ（N=100）を、母集団 PK モデリング及び PK シミュレーションアプローチを用いて評価した。これらの結果から、VWF:RCo の PK は、用量依存性はみられず（範囲：2.0～80 IU/kg）、時間依存性もみられない（最長 1.5 年）ことが確認された。共変量の評価では、性別及び人種は VWF:RCo の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示され、体重が有意な共変量として特定された。

5.3 前臨床安全性データ
安全性薬理、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖・発生毒性に関する従来の研究に基づく非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は認められなかった。
がん原性、受胎能及び胎児への影響に関する試験は実施していない。ヒト胎盤灌流モデルを用いた ex vivo 試験で、VEYVONDI はヒト胎盤関門を通過しないことが示された。

6. 製剤的特徴
6.1 添加物一覧
粉末
クエン酸ナトリウム水和物（E 331）
グリシン（E 640）
トレハロース水和物
D-マンニトール（E 421）
ポリソルベート 80（E 433）

溶解液
注射用水

6.2 配合禁忌
本医薬品は 6.6 項に示されているものを除き、他の医薬品と混合しないこと。

6.3 有効期間
未開封のバイアル

3 年

溶解後の有効期間

使用時 25°C で 3 時間にわたり、化学及び物理的に安定であることが立証されている。微生物学的観点から溶解後は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合は、使用までの保存時間及び保存条件は使用者の責任となる。

6.4 保管上の特別な注意事項

粉末

30°C 未満の温度で保存すること。

凍結させないこと。

遮光のため、元の包装状態のまま保存すること。

溶解後

本剤の溶解後の保存条件は、6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の性状及び内容物

VEYVONDI 650 IU 注射用粉末及び溶解液

包装形態

- 粉末入りブチルゴム栓付きバイアル（タイプ I ガラス）
- 溶解液 5 mL 入りゴム栓（クロロブチル又はブロモブチル）付きバイアル（タイプ I ガラス）
- 溶解デバイス 1 個（Mix2Vial）

VEYVONDI 1300 IU 注射用粉末及び溶解液

包装形態

- 粉末入りブチルゴム栓付きバイアル（タイプ I ガラス）
- 溶解液 10 mL 入りゴム栓（ブロモブチル）付きバイアル（タイプ I ガラス）
- 溶解デバイス 1 個（Mix2Vial）

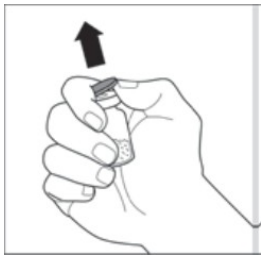
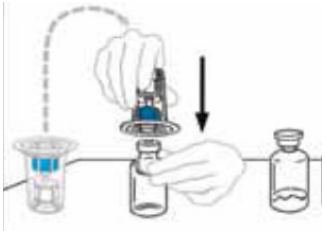
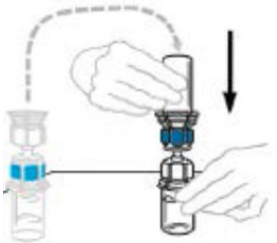
6.6 廃棄及びその他取扱いに関する注意

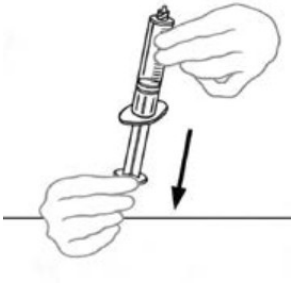
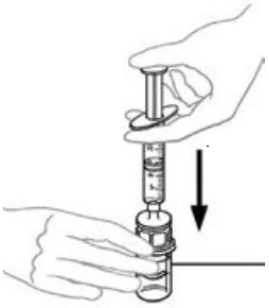
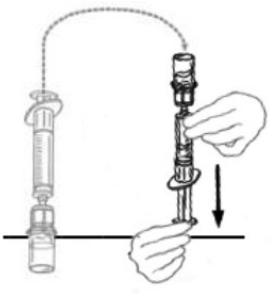
一般的注意

- 調製前に、有効期間を確認し、薬剤粉末及び注射用水（溶解液）が室温であることを確認する。ラベル表示及び外箱に記載された有効期間を過ぎた製剤は使用しないこと。
- 溶解時は、無菌法（清潔な低細菌状態）で行い、平らな作業場所で作業を行うこと。手洗いをし、清潔な検査用手袋を着用する（手袋の使用は任意）。
- 本剤は、溶解（粉末と添付の注射用水の混合）後、可能な限り速やかに、かつ 3 時間以内に使用する。溶解後の溶液は、25°C 以下の室温で 3 時間まで保管できる。
- 調製前に薬剤粉末バイアル及び注射用滅菌水（溶解液）が室温であることを確認する。

- ガラス製シリンジを用いると、本剤のタンパク質がその表面に付着する傾向があるため、プラスチック製シリンジを使用する。
- ボニコグ　アルファを octocog alfa（アドベイト）以外の他の医薬品と混合しないこと。

溶解及び投与方法

	手順	操作例の画像
1	薬剤粉末バイアル及び溶解液バイアルのキャップを外し、ゴム栓の中央部を露出させる。	
2	各ゴム栓を別個の滅菌アルコール綿（又は医師若しくは血友病治療センターが勧める他の適切な滅菌溶液）で数秒間ぬぐって消毒する。ゴム栓を乾燥させる。バイアルを平らな場所に置く。	
3	Mix2Vial デバイス（以下、Mix2Vial）のパッケージの内部に触れないようにしながら、その蓋を完全に剥がして開封する。パッケージから Mix2Vial を取り出さないこと。	該当なし
4	Mix2Vial の入ったパッケージを逆さまにし、溶解液バイアルの上に置く。青色のプラスチック製穿刺部を溶解液バイアルのゴム栓の中央部にまっすぐ押し下げて、しっかり挿入する。パッケージの端をつかんで、Mix2Vial から外す。透明なプラスチック製穿刺部に触れないよう注意する。このとき、溶解液バイアルに Mix2Vial が取り付けられ、薬剤バイアルへの接続の準備が整った状態にある。	
5	溶解液バイアルを薬剤バイアルに接続するには、溶解液バイアルを逆さまにし、薬剤粉末入りバイアルの上に置く。透明なプラスチック製穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ押し下げて、完全に挿入する。この手順は、液の無菌状態を保つため、直ちに行う。溶解液が陰圧によって薬剤バイアルに流入する。すべての溶解液が移行したことを確認する。真空性が失われ、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。	
6	つながった状態のバイアルをゆるやかに回転させ続けるか、又は溶解後の製剤を 5 分間静置した後、ゆるやかに回転させ、粉末が完全に溶解するようにする。バイアルを振り混ぜないこと。振り混ぜると、製剤に悪影響が生じる。溶解後は冷蔵保管しないこと。	

7	片手で薬剤バイアルに取り付けた Mix2Vial の透明プラスチック部をつかみ、もう片方の手で溶解液バイアルに取り付けた青色プラスチック部をつかんで 2 つに分解する。Mix2Vial の青色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。溶解後の溶液が入った薬剤バイアルに取り付けたプラスチック製コネクタの端部に触れないこと。薬剤バイアルを平らな作業場所に置く。空の溶解液バイアルを廃棄する。	
8	空の滅菌済み使い捨てプラスチック製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。	
9	薬剤バイアル（溶解後の溶液を含む）を平らな作業場所に置き、透明のプラスチック製コネクタにシリンジを取り付け、シリンジを時計方向に回す。	
10	片手でバイアルをつかみ、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。	
11	シリンジのプランジャーを押したまま、シリンジと薬剤バイアルをつながった状態で逆さまにし、バイアルを上にする。プランジャーをゆっくり引いて、VEYVONDI をシリンジに吸引する。	

12	溶液がシリンジとバイアルの間を往復しないようにする。溶液を往復させると、薬剤に悪影響が及ぶことがある。投与の準備が整ったら、シリンジを反時計方向に回し、取り外す。シリンジの粒子の有無を目視検査する。溶液は無色澄明である。薄片又は粒子が認められた溶液は使用せず、医師に報告すること。	
13	VEYVONDI が 2 本以上必要な投与量の場合 · 追加のバイアルを調製するまで、シリンジを最初のバイアルに取り付けたままにしておく。 · 上述の溶解手順（2～8）に従い、追加の薬剤バイアルごとに新たな Mix2Vial を用いて調製する。	
14	2 本のバイアルの内容物を 1 本のシリンジに取ってもよい。 **注：**2 本目の薬剤バイアルに空気を注入して内容液をシリンジに取る際、バイアルとシリンジをつながった状態で逆さまにし、バイアルを上にする。	

投与方法

シリンジ内の調製後の溶液について、投与前に粒子の有無及び変色の有無を目視検査すること（溶液は無色澄明で、粒子を含まない）。溶解後、製剤バイアル中に少数の薄片又は粒子が残ることは珍しくない。これらの粒子は、Mix2Vial に添付されるフィルターによって、完全に除去される。ろ過を行っても、用量算出に影響は生じない。シリンジ内の溶液が混濁しているか、又はろ過後も薄片又は粒子を含む場合には、使用しないこと。

1. 薬剤溶液を含むシリンジに注入針を取り付ける。簡便性という点では、翼状注入セットを用いることが望ましい。針を上に向け、指でシリンジを軽くたたき、ゆっくりと慎重に空気をシリンジ及び注入針から押し出して気泡を除去する。
2. 止血帯を巻き、注射部位の皮膚を滅菌アルコール綿（又は医師若しくは血友病治療センターが勧める他の適切な滅菌溶液）でよく拭いて準備する。
3. 静脈に針を挿入し、止血帯を外す。VEYVONDI を緩徐に注入する。注入速度は 4 mL/分を超えないこと。シリンジが空になったら取り外す。投与にシリンジが複数必要な場合は、VEYVONDI のシリンジを 1 本ずつ取り付け、投与する。
   注：
   すべてのシリンジの注入が終了するまで翼状針を外さないこと。シリンジを取り付けるルアーポートに触れないこと。
   rFVIII が処方されている場合は、VEYVONDI の投与が終了した後 10 分以内に投与する。
4. 針を静脈から抜去し、滅菌ガーゼで注入部位を数分間押さえる。

大量に VEYVONDI の投与が必要な場合は、2 本の薬剤バイアルを合わせることができる。溶解後の VEYVONDI の各内容液を 1 本のシリンジに取ることができる。ただし、この場合、最初に溶解した VEYVONDI 溶液を更に希釈しないこと。

溶液は、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内投与する（4.2 項参照）。投与後は針に再びキャップをしない。針、シリンジ、空になった薬剤及び溶解液のバイアルを硬質材料製の廃棄用容器に入れ、適切に廃棄する。前述の資材を通常の家庭ごみとして廃棄しないこと。
未使用の医薬品又は廃棄物は各国の指示に従って廃棄する。

7. 市販承認取得者

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. 市販承認番号

EU/1/18/1298/001
EU/1/18/1298/002

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2018 年 8 月 31 日
直近の更新日：2023 年 6 月 23 日

10. 本文書の改訂日

本製品に関する詳細な情報は、欧州医薬品審査庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で公開している。

Company Core Data Sheet

Recombinant von Willebrand Factor (rVWF), vonicog alfa

Version [redacted]

Tracking ID: 2022-0001090-S

[redacted]

2ページ～38ページ目は非公表のため削除した

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ボンベンディ静注用 1300、コンファクト F 静注用 250 単位／500 単位／1000 単位、コンコエイト-HT、デスモプレシン静注 4μg「フェリング」） 2

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ボンベンディ静注用 1300、コンファクト F 静注用 250 単位／500 単位／1000 単位、コンコエイト-HT、デスモプレシン静注 4μg「フェリング」）

販売名	ボンベンディ静注用 1300	コンファクト F 静注用 250 単位 コンファクト F 静注用 500 単位 コンファクト F 静注用 1000 単位	コンコエイト-HT	デスモプレシン静注 4μg 「フェリング」
一般名	ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子	デスモプレシン酢酸塩水和物
会社名	武田薬品工業株式会社	KM バイオロジクス株式会社	一般社団法人　日本血液製剤機構	フェリング・ファーマ株式会社
効能又は効果	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制	○ 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血傾向を抑制する。 ○ von Willebrand 病患者に対し、血漿中の von Willebrand 因子を補い、その出血傾向を抑制する。	○ 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血傾向を抑制する。 ○ von Willebrand 病患者に対し、血漿中の von Willebrand 因子を補い、その出血傾向を抑制する。	下記疾患の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理 ○ 軽症・中等症血友病 A（第 VIII 因子凝固活性が 2%以上の患者） ○ Type I・Type IIA の von Willebrand 病
添付文書改訂日	－	2025 年 4 月	2021 年 1 月	2025 年 4 月

**2025年4月改訂（第3版）
*2022年6月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
876343

貯　　法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：製造日から3年

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)

	承認番号	販売開始
250単位	30400AMX00017	2022年6月
500単位	30400AMX00018	2022年6月
1000単位	30400AMX00019	2022年6月

血漿分画製剤
生物学的製剤基準
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
コンファクトF®静注用500単位
コンファクトF®静注用1000単位

献血

*Confact®F I.V. Injection 250 units, 500 units, 1000 units

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）で溶解したとき、1バイアル中の組成は下記のとおりである。

販売名	コンファクトF静注用250単位	コンファクトF静注用500単位	コンファクトF静注用1000単位
有効成分	血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ：Cとして）250国際単位 von Willebrand因子（RCofとして）600国際単位	血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ：Cとして）500国際単位 von Willebrand因子（RCofとして）1200国際単位	血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ：Cとして）1000国際単位 von Willebrand因子（RCofとして）2400国際単位
添加剤	人血清アルブミン 100mg グリシン 75mg 塩化ナトリウム 17.5mg クエン酸ナトリウム水和物 14.7mg L-ヒスチジン 19.5mg マクロゴール4000 2.5mg ポリソルベート80 1.5mg pH調節剤 適量	人血清アルブミン 200mg グリシン 150mg 塩化ナトリウム 35mg クエン酸ナトリウム水和物 29.4mg L-ヒスチジン 39mg マクロゴール4000 5mg ポリソルベート80 3mg pH調節剤 適量	人血清アルブミン 400mg グリシン 300mg 塩化ナトリウム 70mg クエン酸ナトリウム水和物 58.8mg L-ヒスチジン 78mg マクロゴール4000 10mg ポリソルベート80 6mg pH調節剤 適量
添付溶剤	日本薬局方注射用水 5mL	日本薬局方注射用水 10mL	日本薬局方注射用水 20mL

本剤の有効成分である血液凝固第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子並びに添加剤の人血清アルブミンは、ヒトの血液（採血国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。また、添加剤の人血清アルブミンの製造工程でブタ由来成分（ヘパリン）を使用している。

3.2 製剤の性状

	販売名	コンファクトF静注用250単位	コンファクトF静注用500単位	コンファクトF静注用1000単位
**	性状	本剤は白色ないし淡黄色の乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解したとき、1mL中に血液凝固第Ⅷ因子50国際単位を含有する無色ないし淡黄色のほとんど澄明又はわずかに混濁した液剤となる。		
	pH	6.5～8.0		
	浸透圧比（生理食塩液対比）	約1～2		

4. 効能・効果

○血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。
○von Willebrand病患者に対し、血漿中のvon Willebrand因子を補い、その出血傾向を抑制する。

6. 用法・用量

〈効能共通〉

本剤250国際単位あたり添付の溶剤（日局注射用水）5mLで溶解し、緩徐に静脈内に注射又は点滴注入する。
なお、1分間に5mLを超える注射速度は避けること。

〈血友病A〉

通常1回に血液凝固第Ⅷ因子活性（FⅧ：C）で250～2,000国際単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

〈von Willebrand病〉

通常1回にリストセチンコファクター活性（RCof）で750～6,000国際単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者又はその家族等に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.2、9.1.3、9.5参照］

8.2.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.2.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 大量投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。

8.4 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。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、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。
8.5 本剤は、抗A抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型でない患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。
8.6 本剤にはフィブリノゲンが含まれているので、投与により血中のフィブリノゲン濃度が過度に上昇するおそれがある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 IgA欠損症の患者
抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。
9.1.2 溶血性・失血性貧血の患者
ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2.1参照]
9.1.3 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者
ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。[8.2.1参照]
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。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)
11.2 その他の副作用

種類＼頻度	頻度不明
過敏症	発熱、蕁麻疹、顔面潮紅等
消化器	悪心、嘔吐、腹痛等
精神神経系	倦怠感、違和感、頭痛等
注射部位	血管痛
その他	溶血性貧血、血圧上昇、悪寒、腰痛、 結膜の充血

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 【溶解方法】に従い、溶解すること。
14.1.2 製剤を溶解する際は、振り子を振るように左右にゆっくりと振とうし、できるだけ泡立てないように注意すること。
14.1.3 他の製剤と混注しないこと。
14.1.4 溶解時に浮遊物が認められることがあるので、溶解した液を注射器に移す場合、フィルターの付いたセットを用いること。
14.1.5 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。
14.1.6 使用後の残液は再使用しないこと。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 ろ過後に沈殿、浮遊物の認められるものは使用しないこと。
14.2.2 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入すること。
14.3 薬剤交付時の注意
14.3.1 患者が家庭で保管する場合、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6か月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
14.3.2 子供の手の届かない所へ保管すること。
14.3.3 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
血友病A患者36症例及びvon Willebrand病患者16症例を対象とした単回静注投与の臨床試験において、本剤の生体内回収率、血中半減期は次のとおりであった[1,2]。

病型		症例数	パラメーター	生体内回収率(%)	血中半減期(時間)
血友病A		36	FⅧ：C	77.4	11.6
von Willebrand病		16	RCof	121.3	17.0
	I型	2		114.5	25.6
	ⅡA型	9		132.1	16.1
	ⅡB型	2		101.5	16.4
	Ⅲ型	3		106.6	14.8

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内臨床試験
血友病A患者及びvon Willebrand病患者を対象とした長期多回静注投与の臨床試験において、本剤の有効率は次のとおりであった。

病型		症例数	出血回数	投与回数	著効及び有効回数	有効率(%)
血友病A		65	967	1377	904	904/967 (93.5)
von Willebrand病		14	63	83	62	62/63 (98.4)
	I型	4	14	16	14	14/14 (100.0)
	ⅡA型	7	40	58	39	39/40 (97.5)
	ⅡB型	2	3	3	3	3/3 (100.0)
	Ⅲ型	1	6	6	6	6/6 (100.0)

報告された副作用は次のとおりであった。

病型	症例数	投与回数	副作用例数	副作用回数	副作用発現率(%)
血友病A	72	1413	3	5	5/1413 (0.35)
von Willebrand病	22	99	0	0	0/99 (0)
合計	94	1512	3	5	5/1512 (0.33)

主な副作用は、発疹、蕁麻疹、悪心等であり、いずれも一過性で自然に消失している。
また、血友病A患者では1～17か月、von Willebrand病患者では3か月(過去に治療歴のない患者1症例では5か月)の観察期間中、凝固・線溶系検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血清学的検査及び免疫機能検査に異常は認められなかった[1,2]。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
血漿中の血液凝固第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子を補い、出血傾向を抑制する。
18.2 血液凝固反応
本剤を*in vitro*で血友病A患者血漿に添加することにより、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の補正効果が確認されている[3]。
また、本剤を*in vitro*で市販von Willebrand因子欠乏血漿やvon Willebrand病患者血漿に添加することにより、リストセチンコファクター活性(RCof)が補正され、同時にマルチマーも補正されることが確認されている[4]。

20. 取扱い上の注意
本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

22. 包装
〈コンファクトF静注用250単位〉
1バイアル
溶剤：日本薬局方注射用水5mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付
〈コンファクトF静注用500単位〉
1バイアル
溶剤：日本薬局方注射用水10mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付
〈コンファクトF静注用1000単位〉
1バイアル
溶剤：日本薬局方注射用水20mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付

23. 主要文献

1)安部　英ほか：臨床と研究. 1985；62(11)：3640-3659
2)齋藤英彦ほか：基礎と臨床. 1993；27(2)：579-600

3）大橋高明：社内資料
4）領田博之ほか：基礎と臨床. 1992；26（6）：2461-2467

**24. 文献請求先及び問い合わせ先

KMバイオロジクス株式会社　くすり相談窓口
〒860-8568　熊本市北区大窪一丁目6番1号
フリーダイヤル　0120-345-724

一般社団法人日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-1
電話　0120-853-560

26. 製造販売業者等

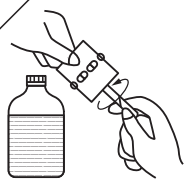
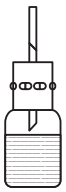
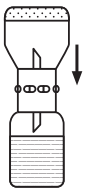
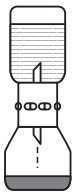
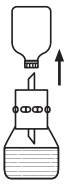
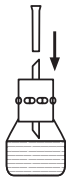
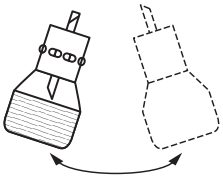
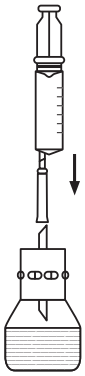
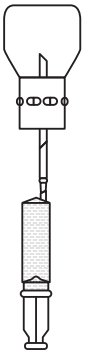
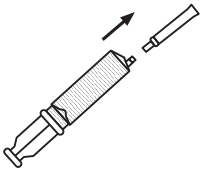
26.1 製造販売元

KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号

**26.2 プロモーション提携

JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3−1−1

【溶解方法】

1  溶解液注入針のキャップを外す。	2 まず、溶解液バイアルのゴム栓を後消毒した後その中央部分に注入針を真直ぐ刺入する。 	3 次にコンファクトFバイアルのゴム栓を消毒した後、必ず中央部分に真直ぐ刺入する。 	4  上下を反対にする。	5 溶解液注入後、溶解液注入針をコンファクトFバイアル側に残したまま、空の溶解液瓶を抜き取る。 
6 キャップをはめ、振り子を振るように左右にゆっくりと振盪し、泡立てないようにして完全に溶解する。  	7 キャップを外したのち、フィルトランをシリンジに付け、コンファクトF容量分、シリンジを引きそのまま溶解液注入針針部に深く差し込み、押子を押し込む。 	8 コンファクトFバイアルを倒立させ、シリンジにコンファクトFを取り出す。 	9  シリンジからフィルトランを抜き取る。	10 P.S.Vセット又は注射針に接続し注射する。 

この製品は献血血液から製造されています。

＊2021年１月改訂（第１版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
876343

貯　　法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：２年

承認番号	16000EZZ01106
販売開始	1985年８月

血漿分画製剤　献血

生物学的製剤基準　乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

コンコエイト®-HT
Conco-eight®-HT

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分〔１瓶中〕	血液凝固第Ⅷ因子 血液凝固第Ⅷ因子（F.Ⅷ：C）として von Willebrand因子（RCof）として	 500国際単位 1,000単位
添加剤〔１瓶中〕	D-マンニトール 人血清アルブミン 水酸化ナトリウム 塩酸	392mg 98mg 適量 適量
添付溶剤	日局 注射用水	10mL
備考	血液凝固第Ⅷ因子は、ヒト血液に由来する。 （採血国：日本、採血の区分：献血） 人血清アルブミンは、ヒト血液に由来する。 （採血国：日本、採血の区分：献血）	

本剤は、製造工程で、ブタ小腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤で、においはない。本剤を添付溶剤で溶解するとき１mL中に血液凝固第Ⅷ因子50国際単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となる。
pH※	6.5～8.0
浸透圧比※	約１（生理食塩液に対する比）

※本剤１瓶を添付溶剤に溶かした水溶液

4. 効能又は効果

○血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。

○von Willebrand病患者に対し、血漿中のvon Willebrand因子を補い、その出血傾向を抑制する。

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

本剤は製剤に添付された溶解液（日局注射用水）全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射又は点滴注入する。なお、１分間に５mLをこえる注射速度は避けること。

〈血友病A〉

通常１回に血液凝固第Ⅷ因子活性（F.Ⅷ：C）で250～2,000国際単位を投与するが、年齢・症状に応じて適宜増減する。

〈von Willebrand病〉

通常１回にリストセチンコファクター活性（RCof）で500～4,000単位を投与するが、年齢・症状に応じて適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、人血液凝固第Ⅷ因子-vWF複合体を濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル（TNBP）/ポリソルベート80処理、凍結乾燥の後、60℃、72時間の加熱処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.2、9.1.3、9.5 参照］

8.2.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.2.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 大量投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。

8.4 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。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、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。

8.5 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型でない患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。

8.6 本剤にはフィブリノゲンが含まれているので、投与により血中のフィブリノゲン濃度が過度に上昇するおそれがある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.2 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2.1 参照]

9.1.3 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。[8.2.1 参照]

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発熱、蕁麻疹、顔面潮紅等
消化器	悪心、嘔吐、腹痛等
精神神経系	倦怠感、違和感、頭痛等
注射部位	血管痛
その他	溶血性貧血、血圧上昇、悪寒、腰痛、季肋部不快感、結膜の充血

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他の製剤と混注しないこと。

14.1.2 溶解した液を注射器に移す場合、フィルターの付いたセットを用いること。

14.1.3 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

14.1.4 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。

14.2.2 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 子供の手の届かない所へ保管すること。

14.3.2 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

血友病A患者12例及びvon Willebrand病患者5例を対象に本剤50国際単位/kgを目安として静脈内に単回投与した国内臨床試験において、本剤の生体内回収率、血中半減期は次のとおりであった[1、2]。

病型	症例数	パラメーター	生体内回収率(%)	血中半減期(時間)
血友病A	12	F.Ⅷ:C	92.8※	15.0※
von Willebrand病	5	RCof	102	19.3
ⅡA型	2		73.1	31.2
ⅡB型	1		200	16.4
ⅡC型	1		96.5	7.3
Ⅲ型	1		68.8	10.6

※生体内回収率は、投与開始前3日以内に他の第Ⅷ因子濃縮製剤を投与した2例を除外して算出した。血中半減期については、この2例に加え、投与8時間後に溶血のため高値となった1例を除外して算出した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈血友病A〉

17.1.1 国内臨床試験

血友病A患者12例を対象とした試験において、本剤を静脈内に単回投与し、うち11例について出血時の止血効果を多回投与により3ヵ月間にわたり検討した。その結果、99回の出血に対して、有効率99.0%であった。また、全12例に副作用は認められなかった[1]。

〈von Willebrand病〉

17.1.2 国内臨床試験

von Willebrand病患者5例を対象とした試験において、本剤を静脈内に単回投与し、このうち3例について出血時の止血効果を多回投与により6ヵ月にわたり検討した。その結果、11回の出血に対し、著効9回、有効2回であった。また、全5例に副作用は認められなかった[2]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

血漿中の血液凝固第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子を補い、出血傾向を抑制する。

18.2 血液凝固反応

第Ⅷ因子欠乏血漿を用いた*in vitro*実験において、本剤の添加量に依存して、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の補正効果が確認されている。

また、von Willebrand因子欠乏血漿を用いた*in vitro*実験において、本剤の添加量に依存して、リストセチンコファクター活性が補正され、同時にマルチマーも補正されることが確認されている[3]。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

22. 包装

1瓶[溶剤(日局 注射用水 10mL)添付]

〔注〕下記付属品を組み入れてあります。

溶解液注入針、翼状針、注射筒、フィルトラン、絆創膏、ポリ袋、アルコール綿

23. 主要文献

1)福井　弘　他：基礎と臨床　1992；26（7）：3341-3355
2)福井　弘　他：基礎と臨床　1993；27（1）：277-290
3)日本血液製剤機構：内部資料（第Ⅷ因子欠乏血漿及びフォンウィルブランド因子欠乏血漿に対するGA-0876の補正効果の検討）

＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

一般社団法人 日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-1
電話 0120-853-560

26. 製造販売業者等

＊26. 1 製造販売元

一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1

この製品は献血血液から製造されています。

〔参考：血友病Aに対する投与量の基準〕

本剤の投与量は、出血部位と症状、因子欠乏の程度、患者の体重、抑制因子（インヒビター）の有無とその量、更に期待される凝固因子レベルなどによって決定される。
通常体重１kg当たり第Ⅷ因子を１国際単位投与したとき、血中第Ⅷ因子レベルは２％上昇するとされている。本剤投与時の第Ⅷ因子活性の上昇期待値は次式を用いて求められる。

$$\text{第Ⅷ因子活性の上昇期待値(\%)}^{※}=\frac{\text{投与第Ⅷ因子力価（国際単位）}}{\text{体重(kg)}}\times 2$$

また、投与に必要な第Ⅷ因子力価は

投与所要力価（国際単位）＝体重（kg）×上昇期待値（%）※×0.5

（※正常値を100%とする）

上式はインヒビターが存在しない場合であるので、インヒビターが存在する場合は、次式を用いてインヒビターが中和される量をプラスして投与しなければならない。
第Ⅷ因子１国際単位に結合するインヒビターは約２単位といわれている。

インヒビター活性の中和に要する第Ⅷ因子力価（国際単位）
＝血漿インヒビターの活性値（単位/mL）×体重（kg）×48

血友病A患者出血時の補充療法基準

出血部位及び重症度		初回投与より止血まで			止血後の維持			
		血中因子濃度目標レベル（%）	1回投与量（IU/kg）	1日投与回数（回/日）	血中因子濃度目標レベル（%）	1回投与量（IU/kg）	1日投与回数（回/日）	投与期間（日）
頭蓋内出血		80以上	40以上	2	40	20	1	7
筋肉内出血 吐血・下血 喀血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	80	40	2	40	20	1	4
	軽症	40	20	1～2	20	10	1	2
関節内出血 歯肉出血 口腔内咬傷 鼻出血 表在性創傷 打撲 運動療法	重症	40	20	1～2				
	軽症	20	10	1～2				

1. 本基準はインヒビター保有患者には適用されない。
2. 高度の肝障害その他で血栓形成傾向のある患者に大量頻回投与する場合、血栓症又はDIC発症について注意深く観察し、必要に応じて減量する。
（安部　英：血液凝固因子及び血液阻害物質に関する研究，厚生省血液研究事業：昭和56年度研究報告集，p.185）

コンコエイト-HTの溶解法及び溶解液注入針の使い方

①添付の溶剤瓶を室温程度にまで温めてください。
決して37℃を超えて加温しないでください。

②コンコエイト-HTと溶剤の両方の瓶のキャップを除去しゴム栓の表面を消毒してください（**図1**）。

③溶解液注入針に添付のアダプターを溶剤瓶にセットします（**図2**）。

④溶解液注入針の保護サヤをまず片方だけ軽くまわしてはずします（**図3**）。

⑤溶解液注入針を溶剤瓶のゴム栓中央に真っすぐ深く刺入してください（**図4**）。

⑥溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわしてはずし、コンコエイト-HT瓶を倒立させて溶解液注入針をゴム栓の中央大きい○印の箇所に真っすぐ深く刺入してください（**図5**）。

⑦溶剤瓶が上になるように逆転してください。液が流れ始めたら連結された両方の瓶を斜めにして液ができるだけコンコエイト-HT瓶の壁面に沿って流れ込むようにしてください（**図6**）。

⑧溶剤瓶をはずし、溶解液注入針に保護サヤをはめます。
その状態でコンコエイト-HT瓶をゆるく振盪し、完全に溶解させてください（**図7**）。

⑨溶解液注入針の保護サヤをはずし、フィルトランを注射筒にセットします。
フィルトラン付注射筒をコンコエイト-HTの容量分引き、そのまま溶解液注入針の針部に深く刺し込み、押し子を押し込んでください（**図8**）。

⑩コンコエイト-HT瓶を倒立させ、注射筒にコンコエイト-HTを取り出してください（**図9**）。

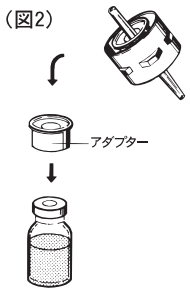
⑪注射筒からフィルトランを抜き取ってください（**図10**）。

⑫翼状針を装着して静脈内に投与してください（**図11**）。

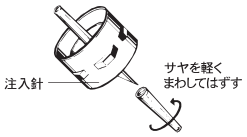
（図1）



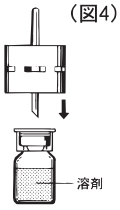
（図2）



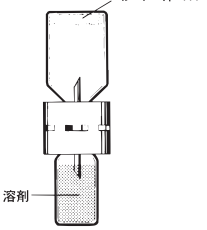
（図3）



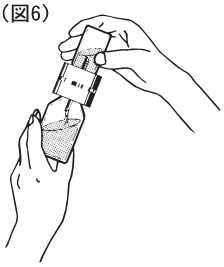
（図4）



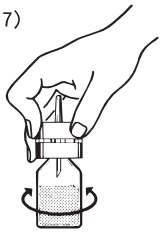
（図5）



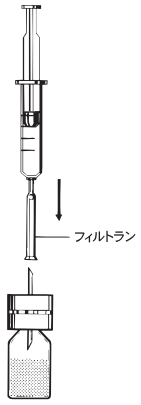
（図6）



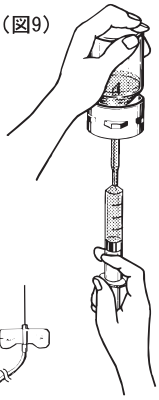
（図7）



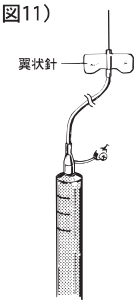
（図8）



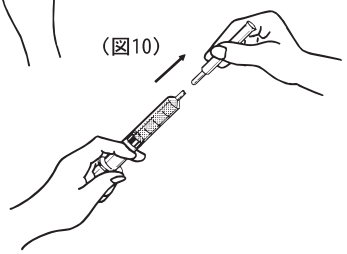
（図9）



（図11）



（図10）



＊ 製造販売元
JB 一般社団法人
日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3−1−1

K

＊＊2025年4月改訂（第5版）
＊2025年4月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：4年

日本標準商品分類番号
872419

承認番号	30300AMX00314
販売開始	1988年12月

第Ⅷ因子放出型　血友病A・von Willebrand病用剤
デスモプレシン酢酸塩水和物注射液

劇薬
処方箋医薬品注)

デスモプレシン静注4μg「フェリング」

DESMOPRESSIN I.V. Injection 4μg [FERRING]

注)注意―医師等の処方箋により使用すること

＊＊
2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.2参照］

3．組成・性状
3.1 組成
本剤は、1管1mL中に次の成分を含有する。

販売名	デスモプレシン静注4μg「フェリング」	
有効成分	デスモプレシン酢酸塩水和物	4μg
添加剤	塩化ナトリウム、pH調整剤	

3.2 製剤の性状

販売名	デスモプレシン静注4μg「フェリング」
外観	無色澄明の液
規格pH域	3.5～6.0
浸透圧比	約1

4．効能又は効果
下記疾患の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理
○軽症・中等症血友病A（第Ⅷ因子凝固活性が2%以上の患者）
○Type Ⅰ・Type ⅡAのvon Willebrand病

5．効能又は効果に関連する注意
本剤は、血液凝固因子を直接体内へ補充する血液製剤とは異なり、単回投与して体内に生産・貯蔵されている第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子を血中に放出させて止血をもたらすものである。
したがって、これらの因子を全く欠く患者及び本剤を投与してもこれら因子の明らかな活性増加が期待できない患者へは使用しないこと。

6．用法及び用量
・通常、デスモプレシン酢酸塩水和物として血友病Aは0.2～0.4μg/kgを、von Willebrand病は0.4μg/kgを生理食塩液約20mLに希釈し、10～20分かけて緩徐に静脈内投与する。
・本剤を術前に投与する場合は、予定される外科的処置の30分前に上記と同様の方法で静脈内投与する。

7．用法及び用量に関連する注意
本剤は短期の止血に用いられるものであり、原則として反復、継続して使用しないこと。やむを得ず24時間以内に反復投与する場合は、反応性が減弱することがあるので、患者の反応性を十分観察すること。

8．重要な基本的注意
8.1 本剤の投与により軽度の血圧上昇及び心拍数の増加を認めることがあるので観察を十分に行うこと。
8.2 本剤の投与により、頭痛、冷感、嘔気等の水中毒症状を来すことがあるので､以下の点に注意すること｡[11.1.1参照]
・血清ナトリウム値をモニターすることが望ましい。
・過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者
血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある。
9.1.2 下垂体前葉不全を伴う患者
水中毒等が発現しやすい。［11.1.1参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 慢性腎障害患者
症状が悪化するおそれがある。
9.5 妊婦
9.5.1 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。
9.5.2 妊娠中毒症患者
症状が悪化するおそれがある。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
症状を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している。

10．相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧剤	血圧が過度に上昇するおそれがある。	本剤は弱い血圧上昇作用を有する。
三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等）［11.1.1参照］	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターすること。	抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある。

11．副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒（頻度不明）
異常が認められた場合には投与を中止し、高張食塩水の注入、フロセミドの投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、10.2参照］
＊＊**11.1.2 アナフィラキシー**（頻度不明）［2.参照］
11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
代謝		口渇、低ナトリウム血症	浮腫
精神神経系	頭痛	めまい	強直性痙攣、眠気
過敏症			全身そう痒感、じん麻疹、発疹
消化器		嘔気	腹痛、嘔吐
循環器	顔面潮紅、熱感、のぼせ	結膜充血、動悸、徐脈	顔面蒼白
その他		乏尿、全身倦怠感	投与部位の紅斑、腫脹又は灼熱感

注）発現頻度は、使用成績調査を含む。

13．過量投与

13.1 症状

水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、嘔気、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

13.2 処置

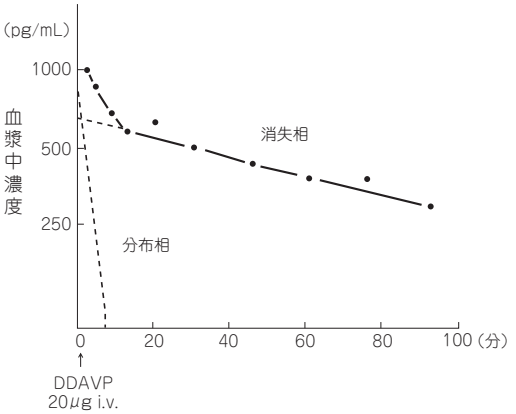
投与を中止し、水分を制限する。症状がある場合は等張もしくは高張食塩水の注入、フロセミドの投与等適切な処置を行う。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

外国人中枢性尿崩症患者5例にデスモプレシン酢酸塩水和物（DDAVP）20μgを静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。本剤の静脈内投与による血中動態は二相性を示した[1]。

本剤を静脈内投与したときの血漿中濃度推移



本剤を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

$AUC_{0-\infty}$ (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min)	Vd (L)
1335	124±31.6	75.2±23.7	29.5±8.0

平均値±標準偏差

投与後1時間以内で作用が発現し、4～6時間持続した（血液凝固因子活性の上昇度を指標）[2]。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

ラットに^{3}H-DDAVPを静脈内投与したときの放射能濃度は腎臓＞小腸＞肝臓＞下垂体後葉＞下垂体前葉の順であった[3]。

16.3.2 蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は以下のとおりであった[4]（*in vitro*）。

添加濃度（pg/mL）	2	50	100
血清蛋白結合率（%）	76.3±3.3	74.2±2.8	74.0±3.4

限外ろ過法による　　平均値±標準偏差（n=4）

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内一般臨床試験

血友病A患者54例（中等症19例、軽症35例）及びvon Willebrand病患者20例（TypeⅠ 11例、TypeⅡA 9例）を対象として、0.2μg/kg[注]又は0.4μg/kgを静脈内投与したときの概要は以下のとおりである[2]。

・重症度あるいは病型別止血効果

疾病	重症度あるいは病型	有効以上/評価例数	有効率（%）
血友病A	中等症	7/9	77.8
	軽症	17/20	85.0
von Willebrand病	Type Ⅰ	7/7	100.0
	Type ⅡA	6/7	85.7

（効果判定対象：出血症例）

・血友病A中等症例の投与前第Ⅷ因子活性別にみた第Ⅷ因子活性上昇率

投与前第Ⅷ因子凝固活性	症例数①	投与1時間後の活性値/投与前活性値		②/①%
		2倍以上の症例数②	2倍未満の症例数	
1～2%	6	2	4	33.3
2～5%	20	17	3	85.0

・投与量別止血効果と因子活性上昇率

疾病	投与量（μg/kg）	有効以上/評価例数	有効率	因子活性上昇率[a]
血友病A	0.2	7/8	87.5%	3.7倍
	0.4	17/21	81.0%	4.8倍
von Willebrand病	0.2	2/3	66.7%	1.7倍
	0.4	11/11	100.0%	8.0倍

a）投与前値に対する本剤投与1時間後の上昇率（効果判定対象：出血症例）

また、副作用発現頻度は40.0%（38/95例）であった。主な副作用は、のぼせ及び熱感 各20.0%（19/95例）、顔面潮紅8.4%（8/95例）、頭痛7.4%（7/95例）、結膜充血5.3%（5/95例）であった[5]。

注）本剤のvon Willebrand病に対する承認用量は0.4μg/kgである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は「生体内」又は「血管内皮細胞」等にプールされている血液凝固第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子を遊離放出させると推定されている[6),7)]。

18.2 血液凝固作用

健康成人による用量反応試験（0.1、0.2、0.4μg/kg）では、第Ⅷ因子凝固活性及びvon Willebrand因子活性は用量依存的に増加し、投与30分～1時間後に最大ピークに達した[8]。

また、血友病A患者における第Ⅷ因子凝固活性の増加及びvon Willebrand病患者におけるvon Willebrand因子活性の増加は、健康成人と同様、本剤投与後30分～1時間後に最大ピークに達した[9]。

なお、血友病A及びvon Willebrand病患者に本剤を24時間ごと3回反復投与し反応性を検討した結果投与ごとに反応性が低下する例、第2回目以後反応性がなくなった例が確認されている[10]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：デスモプレシン酢酸塩水和物（Desmopressin Acetate Hydrate）

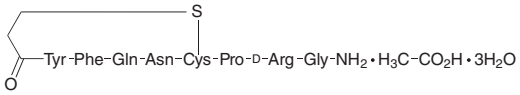
化学名：1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate

略　名：DDAVP

分子式：$C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2 \cdot C_2H_4O_2 \cdot 3H_2O$

分子量：1183.31

構造式：



性　状：白色の粉末である。
水、エタノール（99.5）、酢酸（100）にやや溶けやすく、酢酸エチル、アセトンにほとんど溶けない。

22．包装

1mL［10管］

23．主要文献

［文献請求番号］

1）Pullan PT, et al.: Clinical Endocrinology. 1978; 9: 273-278. ［FP00478］

2）吉田邦男 他.: 臨床と研究. 1986; 63: 1385-1402. ［FP00479］

3）Janaky T, et al.: Horm Metab Res. 1982; 14: 385-386. ［FP00483］

4）社内資料：^{125}I-KW-8008の*in vitro*蛋白結合. ［FP09951］

5）社内資料：副作用 ［FP09950］

6）Mannucci PM, et al.: Br J Haematol. 1975; 30: 81-93. ［FP00473］

7）Hoyu T, et al.: Tohoku J exp Med. 1980; 132: 133-140. ［FP00475］

8）安部英 他.: 臨床と研究. 1986; 63: 1368-1384. ［FP00477］

9）高瀬俊夫 他.: 奈良医学雑誌. 1984; 35: 540-549. ［FP00474］

10）Mannucci PM, et al.: Br J Haematol. 1981; 47: 283-293. ［FP00476］

*24．文献請求先及び問い合わせ先

フェリング・ファーマ株式会社　くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目10番4号
フリーダイヤル：0120-093-168

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

FERRING PHARMACEUTICALS フェリング・ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目10番4号

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1 効能又は効果（案） 8
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 8
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 10
1.8.3.1 用法及び用量（案） 10
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 10
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 14
1.8.4.1 用法及び用量に関連する注意 14
1.8.4.2 重要な基本的注意 16
1.8.4.3 特定の背景を有する患者に関する注意 17
1.8.4.4 副作用 18
1.8.4.5 適用上の注意 19

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

*20XX 年 XX 月改訂（第 X 版、用法及び用量変更）（部会版）
2024 年 3 月改訂

日本標準商品分類番号
876349

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

貯法：凍結を避け室温保存
有効期間：36 ヵ月

承認番号	30200AMX00424
販売開始	2020 年 8 月

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

1 バイアル中

販売名	ボンベンディ静注用 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ューリンを使用している。

3.2 製剤の性状

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。
pH	7.1～7.5
浸透圧	191～234mOsmol/kg

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、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。

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］

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）	40～50IU/kg	40～50IU/kg を 8～24 時間ごと
大出血	50～80IU/kg	40～60IU/kg を約 2～3 日間、8～24 時間ごと
（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）		

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。

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。

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

※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。

7.3.5 **待機的手術の場合**

(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 40～60IU/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 40～60IU/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。

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	

＊ **7.4 出血傾向の抑制のための定期的な投与（18 歳以上）**

7.4.1 通常、1 回あたり本剤 40～60IU/kg を週 1～3 回投与する。患者の状態に応じて、1 回あたり 80IU/kg を超えない範囲で適宜増減できる。［9.7、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、9.7 参照］

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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。

＊ **9.7 小児等**

18 歳未満の von Willebrand 病患者に対する出血傾向の抑制のための定期的な投与における有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［7.4.1、7.4.2 参照］

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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**（2%未満）

［8.4、9.1.2 参照］

＊ **11.2 その他の副作用**

	2%未満	頻度不明
神経系	浮動性めまい、頭痛、回転性めまい	
循環器	心電図 T 波逆転、心拍数増加、高血圧、頻脈、深部静脈血栓症	
消化器	悪心、嘔吐	
皮膚	そう痒症	
投与部位	注入部位異常感覚	注入に伴う反応
その他	味覚異常、胸部不快感、ほてり	

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

* **16.1.1 単回投与**

〈18歳以上〉

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

VWF:RCoのPK評価

	50IU/kg（14例）	80IU/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
$AUC_{0\text{-}inf}$(IU･h/dL)	2105.4±427.51	2939.0±732.72

平均値±標準偏差

〈18歳未満〉

von Willebrand病を有する患者（非日本人）を対象に本剤50±5IU/kgを単回静脈内投与したときの、母集団薬物動態モデルに基づき推定した年齢群別のPKパラメータは以下のとおりであった[2)]。

VWF:RCo

	6歳未満（5例）	6歳以上12歳未満（10例）	12歳以上18歳未満（9例）	18歳未満全体（24例）
$t_{1/2}$(h)	12.4±2.90	14.5±1.47	15.1±1.50	14.3±2.03
CL ([dL/kg]/h)	0.0825±0.0406	0.0514±0.0160	0.0432±0.0075	0.0548±0.0251
C_{max}時点のIR ([IU/dL]/[IU/kg])	1.25±0.378	1.54±0.378	1.58±0.225	1.49±0.339
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU･h/dL)	1260±654	1630±882	1600±704	1540±757

平均値±標準偏差

16.1.2 定期的な投与（定期補充療法）（18歳以上）

071301試験の最終投与後のVWFのPK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PKパラメータは以下のとおりであった[3)]。

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
$AUC_{0\text{-}96hours}$(IU･h/dL)	1561±1298	1662±675.0
$AUC_{0\text{-}96hours}$/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

16.8 その他

16.8.1 内因性FⅧ:C

大手術又は小手術を受ける18歳以上の重度のvon Willebrand病患者に、手術前に本剤50IU/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[4)]。［7.3.5参照］

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（071001試験）（18歳以上）

(1) 出血事象に対する止血効果

重度のvon Willebrand病患者を対象とし、本剤が投与された37例（日本人3例を含む）において、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）に含めた。FASのうち出血事象に消化管出血を含む患者を除外した18例において、事前に投与回数が推定された出血事象について、治療が奏効した患者の割合は100%（90%信頼区間［84.7, 100.0］）であった[1)]。

(2) 副作用

安全性解析対象37例中5例に8件の副作用が報告された。そのうち、重篤な副作用として胸部不快感及び心拍数増加が1例に各1件報告された。VWF又はFⅧに対するインヒビターは認められなかった[1)]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（071301試験）（18歳以上）

(1) 定期的な投与（定期補充療法）における有効性

重症のvon Willebrand病患者23例を対象に本剤を12カ月間投与し、自然発生出血事象の発現予防効果を評価した。本剤投与前にVWF含有製剤による出血時療法を受けていた場合（前OD群）には1回あたり本剤40～60IU/kgを週2回投与、VWF含有製剤の定期補充療法から本剤に切替えた場合（切替え群）には、前治療で用いた1週あたりの製剤中のVWFと同量（±10%）を週2回に分けて投与することとされた。なお、前治療が週1回投与だった場合のみ、本剤を週1回投与することが可とされた。また、投与量は1回あたり本剤80IU/kg、投与頻度は週1～3回までの範囲で、以下の点を考慮して適宜調節することとされた。［7.4.1参照］

・過去の出血の種類及び重症度
・適切な臨床的及び臨床検査値のモニタリング
・既存のPKデータ
・以前のVWF含有製剤の定期補充療法の用量及び頻度

前 OD 群及び切替え群の年間自然発生出血率（sABR）は以下のとおりであった[3]。

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

(2) 副作用

安全性解析対象 23 例中 1 例に頭痛が 1 件報告された。VWF や FⅧに対するインヒビターや結合抗体は認められなかった[3]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（071101 試験）（18 歳以上）

(1) 周術期の止血効果

大手術又は小手術を受ける重度の von Willebrand 病患者を対象とし、周術期の本剤最終投与の 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、本剤単剤又は遺伝子組換え FⅧ製剤との併用の全般的止血効果を評価した。本剤を投与された 15 例すべての患者において、止血効果が「著効」又は「有効」とされた患者の割合は 100%（90%信頼区間［81.9, 100.0］）であった。その内訳は、「著効」が 11 例（73.3%）、「有効」が 4 例（26.7%）であった[5]。

(2) 副作用

安全性解析対象 15 例中 1 例に深部静脈血栓症が 1 件報告され、重篤な副作用とされた。VWF 又は FⅧに対するインヒビターは認められなかった[5]。

＊ 17.1.4 海外第Ⅲ相試験（071102 試験）（18 歳未満）

18 歳未満の重度 von Willebrand 病患者を対象に、中間解析時点（2023 年 12 月 1 日データカットオフ）のデータを用いて手術以外の出血事象及び周術期における本剤の止血効果を評価した。

(1) 出血事象の止血効果

18 例（1 歳～17 歳）104 件の手術以外の出血事象に対して本剤が投与され、治療が奏効した患者の割合は 100%（95%信頼区間［81.5, 100.0］）であった[6]。

(2) 周術期の止血効果

待機的手術（小手術 1 件）を受けた患者（12 歳）及び緊急手術（小手術 1 件）を受けた患者（6 歳）の 2 例における全般的止血効果は、いずれも「著効」であった[6]。なお、中間解析後に登録された待機的手術を受けた患者 3 例（6 歳～12 歳）3 件の手術（大手術 1 件、小手術 2 件）における全般的止血効果は、いずれも「著効」であった注)[7]。

注）2025 年 7 月 31 日時点

(3) 副作用

安全性解析対象 26 例中 1 例に悪心 1 件が報告された。VWF 又は FⅧに対するインヒビターは認められなかった[6]。

＊ 17.1.5 海外第Ⅲb 相継続投与試験（SHP677-304 試験）

18 歳未満の重度 von Willebrand 病患者を対象に、出血事象及び周術期における本剤の止血効果を評価した。

(1) 出血事象の止血効果

071102 試験から移行し、本剤による出血時療法を継続した患者 16 例（2 歳～18 歳）における 167 件の出血事象に対して本剤を投与した結果、全般的止血効果は、「著効」163 件（97.6%）及び「有効」3 件（1.8%）であり、1 件（0.6%）が欠測であった[8]。

(2) 周術期の止血効果

4 例（12 歳～15 歳）が受けた 5 件の小手術又は口腔外科手術に対して本剤を投与した結果、全般的止血効果は、「著効」4 件であり、1 件が欠測であった[8]。

(3) 副作用

安全性解析対象 18 例（出血時療法を受けている又は手術を受けた、もしくはその両方）に副作用は認められなかった。VWF 又は FⅧに対するインヒビターは認められなかった[8]。

18. 薬効薬理

18.1 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[9]。

18.2 血小板凝集塊形成に及ぼす影響

In vitro 薬理試験において、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 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[10]。［9.1.2 参照］

18.3 止血効果

VWF 欠損イヌにおいて、本剤投与後に出血時間の短縮が示された。VWF 欠損マウスの動脈血栓モデル及び尾端出血モデルにおいて、本剤とアドベイトとの併用投与後に、閉塞時間の短縮及び失血量の減少がそれぞれ示された[11]。

18.4 rVWF の有効性に及ぼす rADAMTS13 の影響

VWF 欠損マウスの $FeCl_3$ 誘発性血栓モデルにおいて、rVWF は *in vivo* でヒト rADAMTS13 によって切断され、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[11]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）
［Vonicog Alfa (Genetical Recombination)］〔JAN〕

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 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］

＊ 23. 主要文献

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) 社内資料：母集団薬物動態解析（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3）

3）社内資料：海外第Ⅲ相試験（071301 試験）
4）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）
5）社内資料：海外第Ⅲ相試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.3）
6）社内資料：海外第Ⅲ相試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.6.1）
7）社内資料：海外第Ⅲ相試験（071102 試験）
8）社内資料：海外第Ⅲb 相試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.6.2）
9）Stockschlaeder M, et al.: Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25:206-216.
10）社内資料：*In vitro* 薬理試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.1）
11）社内資料：*In vivo* 薬理試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号
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）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、ボニコグ　アルファ）は遺伝子組換え von Willebrand 因子（rVWF）であり、18 歳以上の von Willebrand 病（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を適応として、2020 年 3 月に「von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制」の効能又は効果で医薬品製造販売承認を取得した。また、2022 年 3 月には、18 歳以上の VWD 患者における出血傾向の抑制のための定期的な投与（以下、定期補充療法）に係る用法及び用量に関連する注意、並びに臨床試験成績について、電子化された添付文書改訂を行った。

一方、18 歳未満の VWD 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開発では、非日本人の小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（071102 試験）及び海外第 3b 相継続投与試験（SHP677-304 試験）の試験成績に基づき、非日本人の小児 VWD 患者における on-demand（OD）治療及び周術期の止血管理の評価が可能と考えられ（2.7.3.3.2.1）、また、非日本人の小児 VWD 患者におけるボニコグ　アルファの有効性及び安全性の結果を日本人の小児患者へ外挿することは妥当と考えられたことから（2.7.3.3.2.2）、071102 試験及び SHP677-304 試験の試験成績を用いて、日本人の小児 VWD 患者におけるボニコグ　アルファの有効性及び安全性を評価した。

出血時の止血治療と管理について、071102 試験及び SHP677-304 試験のボニコグ　アルファ投与後の止血効果の評価において、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、すべ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すべての出血事象の止血効果が「著効」（259 件）又は「有効」（4 件）であった。出血事象の多くはボニコグ　アルファの単回投与で回復した（2.7.3.3.4）。母集団薬物動態（PK）及び PK/薬力学（PD）モデルを用いた検討並びに曝露－反応解析の結果、6 歳未満の被験者を含むすべての小児被験者において、出血時の止血治療と管理における VWF リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）及び血液凝固第 VIII 因子活性（FVIII:C）の目標活性値を達成することができると考えられ（2.7.2）、出血時の止血治療と管理におけるボニコグ　アルファの有効性が裏付けられた。安全性について、小児の各年齢層で 5 例以上の結果が得られており、年齢層間で有害事象プロファイルに大きな違いはなく（2.7.4.5.1.2）、すべての年齢層の小児被験者において臨床的に大きな問題はみられなかった（2.7.4.2）。

周術期の止血管理について、071102 試験及び SHP677-304 試験において 6 例の小児被験者の 7 件の手術（小手術 6 件及び口腔外科手術 1 件）でボニコグ　アルファ（治験薬）による周術期の止血管理が行われた。周術期における全般的止血効果及び術中の止血効果は、判定結果が得られたすべての手術で「著効」であり、術後出血もなかった。また、参考データであるが、1 例の大手術において市販のボニコグ　アルファ（治験薬と同一の製剤）による止血管理が行われた。この手術では市販のボニコグ　アルファが 4 回投与され、予定された処置はすべて実施され、術後出血はなかった。術中の止血効果は「有効」であった。071102 試験の中間解析及び SHP677-304 試験の最終データで得られた小児における周術期のデータ

はいずれも小手術のデータであり、大手術のデータは参考データのみであるものの、母集団PK 及び PK/PD モデルを用いた検討並びに曝露－反応解析の結果から、成人患者と同様に、小児患者においても大手術での VWF:RCo 及び FVIII:C の目標活性値を達成することができると考えられ（2.7.2）、小手術及び大手術の周術期の止血管理における全年齢層の小児患者におけるボニコグ　アルファの有効性が裏付けられた。また、安全性について、手術を受けた小児被験者 6 例に臨床的に大きな問題はみられなかった（2.7.4.2）。

以上、18 歳未満の小児 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ボニコグ　アルファの有効性が確認され、安全性に大きな問題はみられなかったことから、効能又は効果を「von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制」と設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

（取消し線部：削除）

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

（1）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用法及び用量

071102 試験及び SHP677-304 試験の出血時の止血治療と管理では、既承認の成人における用法及び用量と同じく、ボニコグ　アルファの投与速度は 4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射することとした。出血事象に対する OD 治療での投与量は、成人における用法及び用量（用法及び用量に関連する注意）と同じく、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。具体的には、ボニコグ　アルファの初回投与量は、大出血以外の出血に対しては 40～60 IU/kg とし、ベースラインの FVIII:C が止血効果のレベルに達していない場合にはアドベイト 30～45 IU/kg を投与することとした。以降の出血事象に対しては、ボニコグ　アルファ 40～60 IU/kg の投与とともに、FVIII:C が 30 IU/dL を下回る場合にのみアドベイト 30～45 IU/kg を投与することとした。また、大出血事象に対しては、ボニコグ　アルファを 80 IU/kg まで投与可能とし、8～24 時間ごとに、必要に応じてアドベイトと併用投与し、VWF:RCo 及び FVIII:C を維持することとした。

その結果、071102 試験及び SHP677-304 試験では、いずれの年齢層（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）においても、すべ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すべての出血事象の止血効果が「著効」又は「有効」であった。安全性についても各年齢層で 5 例以上の安全性情報が得られ、臨床的に大きな問題はみられなかった。これらの有効性及び安全性の結果はこれまでに得られている成人の結果と同様であった（2.7.3.3.2.1（1））。

また、ほとんどの出血事象（94.8%）がボニコグ　アルファの 1 回投与（出血事象の 87.8%）又は 2 回投与（出血事象の 7.0%）により止血された。投与 1 回あたりの投与量の平均値（標準偏差）は、49.8（8.36）IU/kg であり（2.7.3.3.1.5）、治験実施計画書に記載した推奨用量と同程度であった。また、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の投与は 1 回のみであった。アドベイトの投与 1 回あたりの投与量の平均値（標準偏差）は 34.5（6.76）IU/kg であった（2.7.3.3.1.5）。

母集団 PK 及び PK/PD モデルによる検討の結果、ボニコグ　アルファを同一の体重換算用量（50 IU/kg）で単回静脈内投与したと仮定したときの VWF:RCo 及び FVIII:C の C_{max} の予測値（post-hoc 推定値）の中央値は、成人と比較して小児で同程度又はやや低い傾向がみられたものの、小児における個別値の範囲は成人における個別値の概ね範囲内であった。また、小児の年齢群間では、6 歳未満の小児においては 6 歳以上（6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）の小児と比較して中央値がやや低い傾向がみられたものの、個別値の範囲は概ね重なり合っていたことから、成人と小児及び小児の年齢群間で、PK（VWF:RCo）

及び PD（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た（2.7.2.3.1.2（4）及び 2.7.2.3.1.3（4））。したがって、18 歳未満の小児においても成人と同様に、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、いずれの患者においても目標とする VWF:RCo 及び FVIII:C の活性値を達成することが可能と考える。

2.5.1 に記載のとおり、凝固線溶系システムに成人と小児で大きな違いはなく、VWD 患者における VWF と FVIII の治療による反応性は、成人と小児で大きな違いはないと考えられる。

以上より、18 歳未満の VWD 患者の軽度出血及び大出血時の止血治療と管理におけるボニコグ　アルファの用法及び用量は成人と同一と結論した。

（2）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及び用量

071102 試験及び SHP677-304 試験における小児の周術期の止血管理では、既承認の成人における用法及び用量（用法及び用量に関連する注意）と同じく、周術期の投与量は、手術の種類、術前までに実施した PK 及び PD 評価の結果、VWF:RCo 並びに FVIII:C を考慮して被験者ごとに設定することとした。待機的手術では、術前の FVIII:C を踏まえて、手術の 12～24 時間前にボニコグ　アルファ及び必要に応じてアドベイトを投与することとした。また、待機的手術及び緊急手術のいずれにおいても、手術開始前 3 時間以内に、手術の種類別に示された血漿中 VWF:RCo の推奨目標値から算出した用量でボニコグ　アルファを投与することとした。目安となるボニコグ　アルファの術前の投与量は 40～60 IU/kg であり、また、アドベイト 30～45 IU/kg を可能な限りボニコグ　アルファの投与後 10 分以内に投与することとした。術後の投与については、12～24 時間ごとから隔日の投与間隔で、手術の種類別に示された VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標値となるように、小手術の場合は術後最短 48 時間まで、口腔外科手術の場合は術後 8～12 時間以内に最低 1 回、大手術の場合は 071102 試験では術後最短 96 時間まで、SHP677-304 試験では術後最短 72 時間まで、ボニコグ　アルファを投与することとした。

その結果、071102 試験及び SHP677-304 試験では、6 例 8 件（大手術の 1 件は参考データ）の周術期における有効性データが得られており、12 歳未満のデータが限定的であるものの、得られたデータの範囲では、成人と同様に、周術期の止血管理におけるボニコグ　アルファの有効性が確認され、安全性についても臨床的に問題はみられなかった（2.7.3.3.2.1（2））。

また、071102 試験及び SHP677-304 試験で手術を受けた 6 例の小児被験者における 6 件の小手術及び 1 件の口腔外科手術では、いずれも術前にボニコグ　アルファがプライミング及び／又はボーラス投与として 1 回又は 2 回投与され、その 1 回あたりの投与量は 26.48～62.07 IU/kg であった。また、6 件の手術で術後にボニコグ　アルファが 1～4 回投与され、その 1 回あたりの投与量は 26.69～62.07 IU/kg であった。アドベイトが併用投与された手術は、術前投与が 2 件、術後投与が 1 件のみであった。周術期の出血はボニコグ　アルファにより効果的に管理され、手術 1 件あたりのボニコグ　アルファの術前の投与量の平均値（標準偏差）は 71.85（21.077）IU/kg、術後の投与量の平均値（標準偏差）は 132.64（77.795） IU/kg であった（2.7.3.3.1.5）。

母集団 PK 及び PK/PD モデルによる検討の結果、ボニコグ　アルファを同一の体重換算用量〔50 IU/kg（小手術を実施した患者の場合）又は 80 IU/kg（大手術を実施した患者の場合）〕で単回静脈内投与したと仮定したときの VWF:RCo 及び FVIII:C の C_{max} の小児における個別値の範囲は成人における個別値の範囲と概ね重なり合っており、成人と小児で PK（VWF:RCo）及び PD（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た（2.7.2.3.1.2（8）及び 2.7.2.3.1.3（5））。また、非手術時にボニコグ　アルファを同一の体重換算用量（50 IU/kg）で単回静脈内投与したと仮定したときの VWF:RCo 及び FVIII:C の C_{max} の予測値（post-hoc 推定値）の結果から、成人と小児及び小児の年齢群間で、PK（VWF:RCo）及び PD（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た（2.7.2.3.1.2（4）及び 2.7.2.3.1.3（4））。したがって、18 歳未満の小児においても成人と同様に、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、いずれの患者においても目標とする VWF:RCo 及び FVIII:C の活性値を達成することが可能と考える。

一方、既承認の成人における「用法及び用量に関連する注意」では、術前の VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標値はそれぞれ、小手術で 50%～60%及び 40%～50%、大手術で 100%及び 80%～100%とし、また術後の補充療法における手術の種類ごとの VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標トラフ値はそれぞれ、小手術で 30%以上及び 30%超、大手術ではいずれも術後 72 時間まで 50%超、72 時間以降 30%超としている。

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。2.5.1 に記載のとおり、VWD の病因及び病態は成人患者と小児患者で同様であり、また、凝固線溶系のシステムにも成人と小児で大きな違いはない。一方、手術時の出血の、凝固因子への影響としては、外科的出血による出血の影響と外科的操作による血管損傷に伴う破綻出血の影響があり、特に後者では、血管損傷部位での血小板の粘着と組織因子の放出をトリガーとして止血凝固反応が誘導される（2.7.3.4.2）。したがって、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、VWF と FVIII の治療による反応性は、周術期においても成人と小児で大きな違いはないと考えられる。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 の推奨目標値は成人と同様であり、年齢による区別は不要と考えられる。

以上より、小児 VWD 患者においても、成人と同様の体重換算用量により、小手術及び大手術における VWF:RCo 及び FVIII:C の推奨目標値を達成することが可能と考えられ、したがって、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及び用量は、成人と同一と結論した。

（3）18 歳未満の VWD 患者における用法及び用量の結論

071102 試験の中間解析結果及び SHP677-304 試験の OD 治療又は周術期の止血管理を受けた小児被験者の試験成績から得られた小児患者における有効性及び安全性の結果、並びにボニコグ　アルファの PK 及び PD 特性から、18 歳未満の 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係る用法及び用量は、成人と同一である「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。」とした。

なお、071102 試験及び SHP677-304 試験のいずれにおいても在宅自己注射を可能としていたが、ボニコグ　アルファの医薬品製造販売承認時から在宅自己注射による安全性及び有効性に影響するような新たな知見は得られていない。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

ボンベンディ静注用 1300 の電子化された添付文書〔2024 年 3 月改訂（第 6 版）〕の記載内容からの変更点を下線で示し、変更点に関して設定根拠を記載した。

1.8.4.1 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.1.1 用法及び用量に関連する注意（案）

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］

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。

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。

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

*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。

7.3.5 **待機的手術の場合**

(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。

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	

7.4 **出血傾向の抑制のための定期的な投与（18 歳以上）**

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。［9.7、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、9.7 参照］

1.8.4.1.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1～7.3 周術期の止血管理

2024 年 3 月改訂（第 6 版）の記載内容から変更はない。

7.4 出血傾向の抑制のための定期的な投与

2024 年 3 月改訂（第 6 版）の記載内容から変更はない。なお、本項は、18 歳以上の患者への投与を想定して設定していることから、18 歳以上の患者に対する注意事項である旨を追記した。

1.8.4.2 重要な基本的注意

1.8.4.2.1 重要な基本的注意（案）

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。

1.8.4.2.2 重要な基本的注意の設定根拠

2024 年 3 月改訂（第 6 版）の記載内容から変更はない。

1.8.4.3 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.3.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. **特定の背景を有する患者に関する注意**

9.1 **合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 **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

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。

9.7 **小児等**

18 歳未満の von Willebrand 病患者に対する出血傾向の抑制のための定期的な投与における有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［7.4.1、7.4.2 参照］

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。

1.8.4.3.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者～9.6 授乳婦

2024 年 3 月改訂（第 6 版）の記載内容から変更はない。

9.7 小児等

18 歳未満の von Willebrand 病（VWD）患者に対する出血傾向の抑制のための定期的な投与における有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから設定した。

9.8 高齢者

2024 年 3 月改訂（第 6 版）の記載内容から変更はない。

1.8.4.4 副作用

1.8.4.4.1 副作用（案）

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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（2%未満）

［8.4、9.1.2 参照］

11.2 その他の副作用

	2%未満	頻度不明
神経系	浮動性めまい、頭痛、回転性めまい	
循環器	心電図 T 波逆転、心拍数増加、高血圧、頻脈、深部静脈血栓症	
消化器	悪心、嘔吐	
皮膚	そう痒症	
投与部位	注入部位異常感覚	注入に伴う反応
その他	味覚異常、胸部不快感、ほてり	

1.8.4.4.2 副作用の設定根拠

11.1 重大な副作用

CCDS に基づき設定した。注意喚起する事象名については、2024 年 3 月改訂（第 6 版）の記載内容から変更はない。

発現頻度は VWD を有する患者を対象とした国内外臨床試験の併合解析〔1 つの第 1 相臨床試験及び 5 つの第 3 相臨床試験（日本人を含む）：070701 試験、071001 試験、071101 試験、071301 試験、071102 試験（中間解析）、SHP677-304 試験〕において、承認された用法及び用量の範囲内で発現した副作用（治験責任医師により因果関係を否定できないと判断された有害事象）の発現頻度に基づき記載した。「血栓塞栓症」関連事象として「深部静脈血栓症」が有害事象として認められたものの、副作用としての報告はなく発現頻度が 0%となるため、「11.2 その他の副作用」の「深部静脈血栓症」の頻度と合わせて「2%未満」として記載した。

「ショック、アナフィラキシー」については、国内外臨床試験の併合解析で認められておらず、海外製造販売後でのみ報告されているため、頻度不明として記載した。

11.2 その他の副作用

CCDS に基づき設定した。注意喚起する事象名については、2024 年 3 月改訂（第 6 版）の記載内容から変更はないものの、発現頻度は国内外臨床試験の併合解析に基づき変更した。また、器官分類について再分類した。

「回転性めまい」、「深部静脈血栓症」及び「嘔吐」が有害事象として認められたものの、副作用としての報告はなく発現頻度が 0%となるため、「2%未満」として記載した。

「注入に伴う反応」については、国内外臨床試験の併合解析で認められておらず、海外製造販売後でのみ報告されているため、頻度不明として記載した。

1.8.4.5 適用上の注意

1.8.4.5.1 適用上の注意（案）

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°C 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。

1.8.4.5.2 適用上の注意の設定根拠

2024 年 3 月改訂（第 6 版）の記載内容から変更はない。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

令和元年 6 月 26 日付薬生薬審発 0626 第 1 号により以下のとおり通知された。

（日本名）ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）
（英　名）Vonicog Alfa (Genetical Recombination)

（2）INN

vonicog alfa [List 81, page 130, WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019]

薬生薬審発 0626 第１号
令 和 元 年 ６ 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

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

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

別添

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

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

登録番号　30-5-B5

JAN（日本名）：ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vonicog Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMSMG CVSGCLCPPG
MVRHENRCVA LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC
DATCSTIGMA HYLTFDGLKY LFPGECQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNKG
CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV KRPMKDETHF EVVESGRYII
LLLGKALSVV WDRHLSISVV LKQTYQEKVC GLCGNFDGIQ NNDLTSSNLQ
VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPLDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL
TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSCES IGDCACFCDT IAAYAHVCAQ
HGKVVTWRTA TLCPQSCEER NLRENGYECE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL
ACPVQCVEGC HAHCPPGKIL DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT
LNPSDPEHCQ ICHCDVVNLT CEACQEPGGL VVPPTDAPVS PTTLYVEDIS
EPPLHDFYCS RLLDLVFLLD GSSRLSEAEF EVLKAFVVDM MERLRISQKW
VRVAVVEYHD GSHAYIGLKD RKRPSELRRI ASQVKYAGSQ VASTSEVLKY
TLFQIFSKID RPEASRIALL LMASQEPQRM SRNFVRYVQG LKKKKVIVIP
VGIGPHANLK QIRLIEKQAP ENKAFVLSSV DELEQQRDEI VSYLCDLAPE
APPPTLPPHM AQVTVGPGLL GVSTLGPKRN SMVLDVAFVL EGSDKIGEAD
FNRSKEFMEE VIQRMDVGQD SIHVTVLQYS YMVTVEYPFS EAQSKGDILQ
RVREIRYQGG NRTNTGLALR YLSDHSFLVS QGDREQAPNL VYMVTGNPAS
DEIKRLPGDI QVVPIGVGPN ANVQELERIG WPNAPILIQD FETLPREAPD
LVLQRCCSGE GLQIPTLSPA PDCSQPLDVI LLLDGSSSFP ASYFDEMKSF
AKAFISKANI GPRLTQVSVL QYGSITTIDV PWNVVPEKAH LLSLVDVMQR
EGGPSQIGDA LGFAVRYLTS EMHGARPGAS KAVVILVTDV SVDSVDAAAD
AARSNRVTVF PIGIGDRYDA AQLRILAGPA GDSNVVKLQR IEDLPTMVTL
GNSFLHKLCS GFVRICMDED GNEKRPGDVW TLPDQCHTVT CQPDGQTLLK
SHRVNCDRGL RPSCPNSQSP VKVEETCGCR WTCPCVCTGS STRHIVTFDG
QNFKLTGSCS YVLFQNKEQD LEVILHNGAC SPGARQGCMK SIEVKHSALS
VELHSDMEVT VNGRLVSVPY VGGNMEVNVY GAIMHEVRFN HLGHIFTFTP
QNNEFQLQLS PKTFASKTYG LCGICDENGA NDFMLRDGTV TTDWKTLVQE
WTVQRPGQTC QPILEEQCLV PDSSHCQVLL LPLFAECHKV LAPATFYAIC
QQDSCHQEQV CEVIASYAHL CRTNGVCVDW RTPDFCAMSC PPSLVYNHCE
HGCPRHCDGN VSSCGDHPSE GCFCPPDKVM LEGSCVPEEA CTQCIGEDGV
QHQFLEAWVP DHQPCQICTC LSGRKVNCTT QPCPTAKAPT CGLCEVARLR
QNADQCCPEY ECVCDPVSCD LPPVPHCERG LQPTLTNPGE CRPNFTCACR

KEECKRVSPP SCPPHRLPTL RKTQCCDEYE CACNCVNSTV SCPLGYLAST
ATNDCGCTTT TCLPDKVCVH RSTIYPVGQF WEEGCDVCTC TDMEDAVMGL
RVAQCSQKPC EDSCRSGFTY VLHEGECCGR CLPSACEVVT GSPRGDSQSS
WKSVGSQWAS PENPCLINEC VRVKEEVFIQ QRNVSCPQLE VPVCPSGFQL
SCKTSACCPS CRCERMEACM LNGTVIGPGK TVMIDVCTTC RCMVQVGVIS
GFKLECRKTT CNPCPLGYKE ENNTGECCGR CLPTACTIQL RGGQIMTLKR
DETLQDGCDT HFCKVNERGE YFWEKRVTGC PPFDEHKCLA EGGKIMKIPG
TCCDTCEEPE CNDITARLQY VKVGSCKSEV EVDIHYCQGK CASKAMYSID
INDVQDQCSC CSPTRTEPMQ VALHCTNGSV VYHEVLNAME CKCSPRKCSK

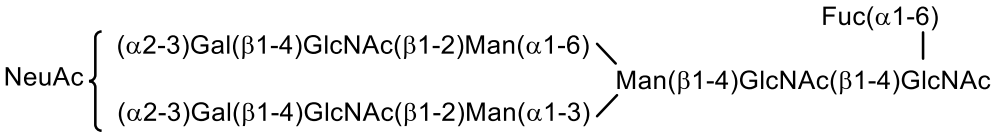
N94，N384，N752，N811，N1460，N1527，N1594，N1637，N1783，N1822，N1872，N2027：糖鎖結合

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

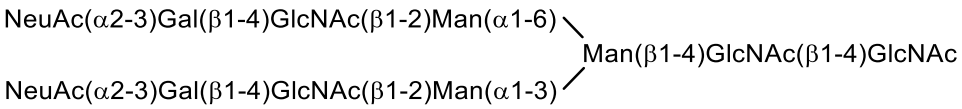
主な糖鎖の推定構造

N 結合型糖鎖

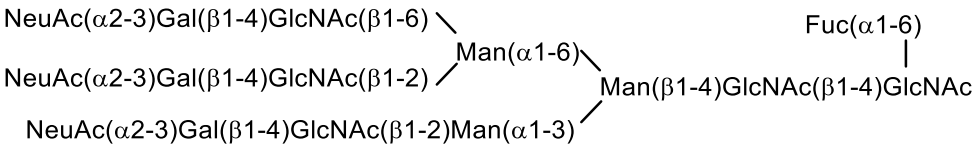
N94，N1637



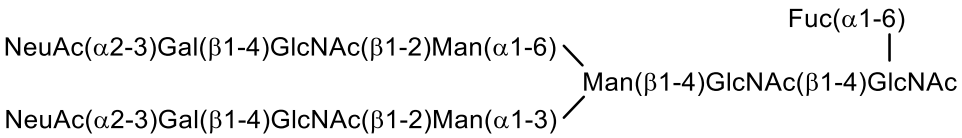
N384，N752，N1527



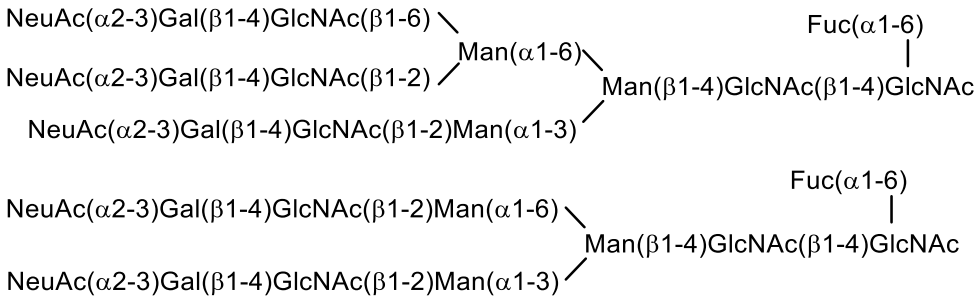
N811



N1460，N1594，N1783，N1822，N2027

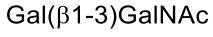


N1872

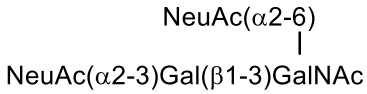


O 結合型糖鎖

T485，S490，T492，T493，S692，T705，T714，S723，T724



S500，T1529，T1530，T1535



S908，T916，S918，S924，S936，S937，S938，S942



ボニコグ　アルファは，遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子であり，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．

Vonicog Alfa is a human recombinant von Willebrand factor produced in Chinese hamster ovary cells. Vonicog Alfa is multimers of a glycoprotein (molecular weight: ca. 260,000) composed of 2,050 amino acid residues.

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（初回承認時からの更新） 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）は、毒薬又は劇薬に該当しない。また、ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）は生物由来製品に指定されている（厚生労働大臣が指定する生物由来製品及び特定生物由来製品　平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 209 号）。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（初回承認時からの更新）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。
（取消し線部：削除）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　1/27 = 3.7%
（071102 試験及び SHP677-304 試験：安全性統合解析対象集団)

<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr><tr><td>悪心</td><td>1</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3　臨床試験報告書									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
該当なし									
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
該当なし									
5.3.1.3　In vitro－In vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	[redacted]	[redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-2	[redacted]	[redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-3	[redacted]	[redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-4	[redacted]	[redacted]	-	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-5	[redacted]	[redacted]	-	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-6	[redacted]	[redacted]	-	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-7	[redacted]	[redacted]	-	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-8	[redacted]	[redacted]	-	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4-9	[redacted]	[redacted]	-	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-10	[redacted]	[redacted]	-	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
該当なし									
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics	Modeling and Simulations to Support Dosing of Recombinant von Willebrand Factor for the Treatment and Control of Bleeding Episodes and Elective/Emergency Surgeries in Pediatric Patients with Von Willebrand Disease 070701, 071001, 071101, 071301, 071102 (cutoff date: 01/Dec/2023) and SHP677-304 (cutoff date: [redacted])	[redacted]	-	-	海外	-	評価	提出
5.3.3.5-2	TGRD-PMX-RVWF-2930__Simulation_Pediatrics	Pharmacokinetic Parameters Following Dosing of Recombinant von Willebrand Factor in Pediatric Patients to Support US PI Justification	[redacted]	-	-	海外	-	参考	-
5.3.3.5-3	TGRD-PMX-RVWF-2930__Simulation_Pediatrics_Japan	Predicted Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters Following Dosing of Recombinant von Willebrand Factor in Virtual Pediatric Japanese Patients	[redacted]	-	-	海外	-	参考	-
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
該当なし									
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
該当なし									

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	071102	A Phase 3, Prospective, Multicenter, Uncontrolled, Open-Label Clinical Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of rVWF with or without ADVATE in the Treatment and Control of Bleeding Episodes, the Efficacy and Safety of rVWF in Elective and Emergency Surgeries, and the Pharmacokinetics (PK) of rVWF in Children Diagnosed with Severe von Willebrand Disease	Takeda Development Center Americas, Inc.	2017年11月～2023年12月データカットオフ、試験実施中	米国、フランス、イタリア、ドイツ、ロシア、トルコ、オーストリア、スペイン、ベルギー、チェコ共和国、オランダ、ウクライナ及び英国	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-2	SHP677-304	A Phase 3b, Prospective, Open-Label, Uncontrolled, Multicenter Study on Long-Term Safety and Efficacy of rVWF in Pediatric and Adult Subjects With Severe von Willebrand Disease (VWD)	Takeda Development Center Americas, Inc	2019年4月～2025年1月	米国、オーストリア、フランス、オランダ、スペイン及びトルコ	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	071102/SHP677-304	Vonicog Alpha (rVWF) - Pediatric OD/S ISS/ISE SAP Ver 2.0	Takeda Development Center Americas, Inc	-	-	海外	社内資料	-	-
5.3.5.3-2	071102/SHP677-304	Vonicog Alpha (rVWF) - Pediatric OD/S ISS/ISE SAP Ver 1.0	Takeda Development Center Americas, Inc	-	-	海外	社内資料	-	-
5.3.5.3-3	071102/SHP677-304	Vonicog Alpha (rVWF) - Pediatric OD/S ISS/ISE	Takeda Development Center Americas, Inc	-	米国、フランス、イタリア、ドイツ、ロシア、トルコ、オーストリア、スペイン、ベルギー、チェコ共和国、オランダ、ウクライナ及び英国	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.3-4	071102	Listing 16.2.5.3.1 Surgery Study Drug Administration Details (ad-hoc)	-	-	-	-	-	評価	-
5.3.5.3-5	071102/SHP677-304	Vonicog Alpha (rVWF) - Pediatric OD/S ISS/ISE SAP Ver 3.0	Takeda Development Center Americas, Inc	-	-	海外	社内資料	-	-
5.3.5.4　その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	-	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For Recombinant von Willebrand factor (rVWF), vonicog alfa (Recombinant von Willebrand factor (rVWF), Vonicog alfa-12M-31DEC2024)	-	-	-	海外	社内資料	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.6-2	-	A retrospective analysis pf the Safety, Effectiveness of surgery management with recombinant von Willebrand Disease (VWD) in the [redacted] dataset	[redacted]	-	米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.6-3	-	NONINTERVENTIONAL STUDY REPORT ERRATUM, A retrospective analysis pf the Safety, Effectiveness of surgery management with recombinant von Willebrand Disease (VWD) in the [redacted] dataset	[redacted]	-	米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1　症例一覧表									
5.3.7.1-1	071102	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	-	評価	-
5.3.7.1-2	SHP677-304	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	-	評価	-
5.3.7.2　臨床検査値変動図									
該当なし									
5.4　参考文献									
5.4-1	-	Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease.	Rodeghiero F, et al.	-	-	-	Blood.	参考	-
5.4-2	-	Von Willebrand disease epidemiology, burden of illness and management: a systematic review.	Du P, et al.	-	-	-	J Blood Med.	参考	-
5.4-3	-	The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice.	Bowman M, et al.	-	-	-	J Thromb Haemost.	参考	-
5.4-4	-	Treatment of von Willebrand's disease.	Mannucci PM.	-	-	-	N Engl J Med.	参考	-
5.4-5	-	Treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease.	Gill JC.	-	-	-	Thromb Res.	参考	-
5.4-6	-	von Willebrand病の診療ガイドライン 2021年度版 修正2022年2月.	von Willebrand病の診療ガイドライン作成委員会	-	-	-	血栓止血誌	参考	-
5.4-7	-	World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2021.	World Federation of Hemophilia.	-	-	-	World Federation of Hemophilia.	参考	-
5.4-8	-	Management of inherited von Willebrand disease in Italy: results from the retrospective study on 1234 patients.	Federici AB, et al.	-	-	-	Semin Thromb Hemost.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-9	-	Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: relevance of pediatric-specific bleeding.	Sanders YV, et al.	-	-	-	Am J Hematol.	参考	-
5.4-10	-	Baseline factor VIII plasma levels and age at first bleeding in patients with severe forms of von Willebrand disease.	Siboni SM, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-11	-	Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes: analysis of medical insurance claims data.	Sidonio RF, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-12	-	血液凝固関係 凝固能・DICスコアなど.	野原史勝	-	-	-	周産期医学	参考	-
5.4-13	-	Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins.	Attard C, et al.	-	-	-	J Thromb Haemost	参考	-
5.4-14	-	Treatment with a plasma-derived von Willebrand factor (VWF) almost devoid of factor VIII in paediatric patients with von Willebrand disease (VWD): a pooled analysis.	Goudemand J, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-15	-	Congenital von Willebrand's disease and clinical hypothyroidism.	Hassan S, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-16	-	Von Willebrand's disease.	Leebeek FWG, et al.	-	-	-	N Engl J Med.	参考	-
5.4-17	-	Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease.	de Wee EM, et al.	-	-	-	Thromb Haemost.	参考	-
5.4-18	-	Von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype.	Sanders YV, et al.	-	-	-	J Thromb Haemost.	参考	-
5.4-19	-	The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease.	Makris M, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-20	-	Von Willebrand disease and gastrointestinal bleeding: a national inpatient sample study.	Tsagianni A, et al.	-	-	-	Thromb Res.	参考	-
5.4-21	-	Joint surgery in von Willebrand disease: a multicentre cross-sectional study.	van Galen KPM, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-22	-	Long-term outcome after joint bleeds in von Willebrand disease compared to haemophilia A: a post hoc analysis.	van Galen KPM, et al.	-	-	-	Thromb Haemost.	参考	-
5.4-23	-	Long-term impact of joint bleeds in von Willebrand disease: a nested case-control study.	van Galen KPM, et al.	-	-	-	Haematologica.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-24	-	Bleeding disorders, menorrhagia and iron deficiency: impacts on health-related quality of life.	Rae C, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-25	-	Laboratory monitoring during pregnancy and post-partum hemorrhage in women with von Willebrand disease.	O'Brien SH, et al.	-	-	-	J Thromb Haemost.	参考	-
5.4-26	-	Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review.	Ragni MV, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-27	-	How I manage severe von Willebrand disease.	Leebeek FWG, et al.	-	-	-	Br J Haematol.	参考	-
5.4-28	-	本邦におけるvon Willebrand病患者調査報告.	日本血栓止血学会／標準化委員会／VWF／TTP部会	-	-	-	血栓止血誌	参考	-
5.4-29	-	The diagnosis and treatment of von Willebrand disease in children.	Klaassen RJ, et al.	-	-	-	Paediatr Child Health.	参考	-
5.4-30	-	The role of prophylaxis in the management of von Willebrand disease: today and tomorrow.	Abshire T.	-	-	-	Thromb Res.	参考	-
5.4-31	-	血友病、von Willebrand病.	長江千愛	-	-	-	小児内科	参考	-
5.4-32	-	Impact of von Willebrand disease on health-related quality of life in a pediatric population.	de Wee EM, et al.	-	-	-	J Thromb Haemost.	参考	-
5.4-33	-	Heavy menstrual bleeding and health-associated quality of life in women with von Willebrand's disease.	Govorov I, et al.	-	-	-	Exp Ther Med.	参考	-
5.4-34	-	Prophylaxis and von Willebrand's disease (vWD).	Abshire TC.	-	-	-	Thromb Res.	参考	-
5.4-35	-	Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease.	de Wee EM, et al.	-	-	-	J Thromb Haemost.	参考	-
5.4-36	-	Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network.	Holm E, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-37	-	Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions (Review).	van Galen KPM, et al.	-	-	-	Cochrane Database Syst Rev.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-38	-	Relative contributions of bleeding scores and iron status on health-related quality of life in von Willebrand disease: a cross-sectional study.	Xu Y, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-39	-	Health status and health-related quality of life associated with hemophilia.	Barr RD, et al.	-	-	-	Am J Hematol.	参考	-
5.4-40	-	Health status and health-related quality of life associated with von Willebrand disease.	Barr RD, et al.	-	-	-	Am J Hematol.	参考	-
5.4-41	-	Higher rates of bleeding and use of treatment products among young boys compared to girls with von Willebrand disease.	Abe K, et al.	-	-	-	Am J Hematol.	参考	-
5.4-42	-	Disease burden in patients with von Willebrand disease potentially eligible for prophylaxis: post hoc analysis of a european cross-sectional study.	Du P, et al.	-	-	-	Clin Appl Thromb Hemost.	参考	-
5.4-43	-	Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder.	McLaughlin JM, et al.	-	-	-	Health Qual Life Outcomes.	参考	-
5.4-44	-	Burden on parents of children with moderate or severe von Willebrand disease: the impact of clinical data.	Westesson LM, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-45	-	New data from the Italian National Register of Congenital Coagulopathies, 2016 Annual Survey.	Abbonizio F, et al.	-	-	-	Blood Transfus.	参考	-
5.4-46	-	A prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand disease (VWD) in a pediatric primary care population.	Bowman M, et al.	-	-	-	Pediatr Blood Cancer.	参考	-
5.4-47	-	Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study.	Werner EJ, et al.	-	-	-	J Pediatr.	参考	-
5.4-48	-	Population-based prevalence and mutational landscape of von Willebrand disease using large-scale genetic databases.	Seidizadeh O, et al.	-	-	-	NPJ Genom Med.	参考	-
5.4-49	-	Beyond the guidelines: how we approach challenging scenarios in the diagnosis and management of von Willebrand disease.	Abou-Ismail MY, et al.	-	-	-	J Thromb Haemost.	参考	-
5.4-50	-	Italian registry of congenital bleeding disorders.	Giampaolo A, et al.	-	-	-	J Clin Med.	参考	-
5.4-51	-	Current management of von Willebrand disease.	Federici AB.	-	-	-	Eur Hematol.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-52	-	Von Willebrand disease in the United States: a perspective from Wisconsin.	Flood VH, et al.	-	-	-	Semin Thromb Hemost.	参考	-
5.4-53	-	血液凝固異常症全国調査 令和5年度報告書.	公益財団法人エイズ予防財団	-	-	-	公益財団法人エイズ予防財団	参考	-
5.4-54	-	ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease.	James PD, et al.	-	-	-	Blood Adv.	参考	-
5.4-55	-	ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease.	Connell NT, et al.	-	-	-	Blood Adv.	参考	-
5.4-56	-	A personalized approach to the management of VWD.	Phua CW, et al.	-	-	-	Transfus Apher Sci.	参考	-
5.4-57	-	Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment.	Castaman G, et al.	-	-	-	Haematologica.	参考	-
5.4-58	-	Thromboembolic incidence with transiently elevated levels of coagulation factors in patients with von Willebrand disease treated with VWF:FVIII concentrate during surgery.	Gill JC, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-
5.4-59	-	Von Willebrand disease-the 'Dos' and 'Don'ts' in surgery.	Miesbach W, et al.	-	-	-	Eur J Haematol.	参考	-
5.4-60	-	Development of a plasma- and albumin-free recombinant von Willebrand factor.	Turecek, PL, et al.	-	-	-	Hamostaseologie.	参考	-
5.4-61	-	Structure and function of a recombinant von Willebrand factor drug candidate.	Turecek PL, et al.	-	-	-	Semin Thromb Hemost.	参考	-
5.4-62	-	Hemostatic efficacy, safety and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease.	Gill JC, et al.	-	-	-	Blood.	参考	-
5.4-63	-	Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery.	Peyvandi F, et al.	-	-	-	J Thromb Haemost.	参考	-
5.4-64	-	Pharmacokinetics, efficacy and safety of Humate-P in von Willebrand disease.	Dobrkovska A, et al.	-	-	-	Haemophilia.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-65	-	The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF)/ factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease.	Kessler CM, et al.	-	-	-	Thromb Haemost.	参考	-
5.4-66	-	Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a plasma-derived VWF/FVIII concentrate (VONCENTO) for on-demand and prophylactic treatment in patients with von Willebrand disease (SWIFT-VWD study).	Lissitchkov TJ, et al.	-	-	-	Blood Coagul Fibrinolysis.	参考	-
5.4-67	-	ADAMTS13 turns 3.	Levy GG, ey al.	-	-	-	Blood.	参考	-
5.4-68	-	von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends.	Lenting PJ, et al.	-	-	-	Blood.	参考	-
5.4-69	-	Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. Blood Coagul Fibrinolysis.	Lim MY, et al.	-	-	-	Blood Coagul Fibrinolysis.	参考	-
5.4-70	-	Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's Disease.	Makris M, et al.	-	-	-	Thromb Haemost.	参考	-
5.4-71	-	When von Willebrand disease comes into age - A matter of change?	Miesbach W, et al.	-	-	-	Eur J Haematol.	参考	-
5.4-72	-	Thrombosis in VonWillebrand disease.	Qureshi W, et al.	-	-	-	Thromb Res.	参考	-
5.4-73	-	Venous thromboembolism in von Willebrand disease.	Mannucci PM.	-	-	-	Thromb Haemost.	参考	-
5.4-74	-	Alloantibodies in von Willebrand disease.	James PD, et al.	-	-	-	Blood.	参考	-
5.4-75	-	Antibodies to von Willebrand factor in von Willebrand disease.	Mannucci PM, et al.	-	-	-	Adv Exp Med Biol.	参考	-
5.4-76	-	Life-threatening reaction to factor VIII concentrate in a patient with severe von Willebrand disease and alloantibodies to von Willebrand factor.	Mannucci PM, et al.	-	-	-	Eur J Haematol.	参考	-