目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ADAMTS13	a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13（トロンボスポンジン 1 型モチーフ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第 13 番）
[redacted]	[redacted]
AUC_{0-72}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 72 hours（投与後 0 から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-96}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 96 hours（投与後 0 から 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
BE	bleeding episode（出血事象）
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CL	total clearance after intravenous administration（全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed plasma concentration after dose administration（最高血漿中濃度）
C_{min}	minimum observed plasma concentration（最低血漿中濃度）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CSR	clinical study report（総括報告書）
CTD	Common Technical Document（－）
DDAVP	desmopressin acetate hydrate（デスモプレシン酢酸塩水和物）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FVIII	factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FVIII:C	factor VIII coagulation activity（血液凝固第 VIII 因子活性）
GCP	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
HRQOL	health-related quality of life（健康関連の生活の質）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
iCSR	interim clinical study report（中間総括報告書）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
I_{max}	maximum inhibitory effect（最大阻害効果）
ISE	integrated summary of efficacy（有効性の併合解析）
ISS	integrated summary of safety（安全性の併合解析）
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis（国際血栓止血学会）
K_{out}	rate constant of degradation of FVIII:C（FVIII:C の分解速度定数）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
NCA	noncompartmental analysis（ノンコンパートメント解析）
OD	on-demand（－）
OD FAS	on-demand full analysis set（OD の最大の解析対象集団）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
pdVWF	plasma-derived von Willebrand factor（血漿由来 von Willebrand 因子）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
QOL	quality of life（生活の質）
rFurin	recombinant furin（遺伝子組換えフューリン）
rFVIII	recombinantt factor VIII（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）
rVWF	human recombinant von Willebrand factor（遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子）
sFAS	surgery full analysis set（手術の最大の解析対象集団）
SMQ	Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
$t_{1/2z}$	terminal phase half-life（終末相における消失半減期）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
TEAE	treatment-emergent adverse event（－）
V_c	central volume of distribution（中心コンパートメントの分布容積）
$V_{FVIII:C}$	volume of distribution of FVIII:C（FVIII:C の分布容積）
VWD	von Willebrand disease（von Willebrand 病）
VWF	von Willebrand factor（von Willebrand 因子）
VWF:Ag	von Willebrand factor antigen（von Willebrand 因子抗原）
VWF:CB	von Willebrand factor collagen binding activity（von Willebrand 因子コラーゲン結合活性）
VWF:RCo	von Willebrand factor ristocetin cofactor activity（von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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（rVWF）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（以下、電子添文）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。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 疾患又は症状

（1）疾患の概要

VWD は最も頻度が高い遺伝性出血性疾患であり、有病率は 0.6%～1.3%である[1][2]。この推定値は、紹介により受診する有症状の患者を示す、医療記録に基づく専門医療機関における有病率（約 0.01%）の約 100 倍である[3]。VWD は、分子量が 500 kDa から 20,000 kDa を超える巨大な多量体糖タンパク質である VWF の量的欠損及び／又は質的異常に起因する疾患である。VWF は、通常、血漿中及び血小板の α 顆粒並びにバイベル・パラーデ小体として知られる血管内皮細胞の細胞内顆粒に存在する。VWF は一次止血において重要な役割を果たしており、血管損傷部位における血小板粘着を引き起こし、血栓形成を促す。また、VWF と共に二次止血に必須でありフィブリン血栓形成を主導する因子である血液凝固第 VIII 因子（FVIII）を安定化させる役割も担っている[4]。

VWD は VWF の異常部位の違いにより以下の 3 つの病型に分類される[5][6]。

- 1 型 VWD（部分的な量的欠損）：VWD 患者の最大 70%を占め、VWF が量的に不足する。1 型 VWD 患者の多くは臨床症状が軽度である。
- 2 型 VWD（質的異常）：VWD 患者の約 20%～30%を占め、機能異常の種類によって 4 つのサブタイプ（2A、2B、2M 及び 2N）に分類される。臨床的な出血症状は通常、中等度から重度であり、主に粘膜組織でみられる。2N 型 VWD 患者は FVIII 活性（FVIII:C）が低下するため、軽度の血友病と誤診されることがある。
- 3 型 VWD（実質的な完全量的欠損）：VWD 患者の 5%未満であり、VWF が完全又はほぼ完全に欠損している。FVIII に対するキャリア機能が失われているため、極めて低い

FVIII:C（典型的には 5%未満）を示す。3 型 VWD 患者は、重度の出血症状（主に粘膜組織、筋肉及び関節での出血）を示す。

VWD は男女ともに発症するが、統計的には女性の割合が高い[7]。多くの患者は若年で出血症状を経験するが、一般的な VWD 患者の診断時の年齢の中央値は 30 歳代前半である。一方、小児 VWD 患者の診断時の年齢の中央値は 2 歳である[8][9][10][11]。初回出血から VWD 診断までの平均期間は約 2～3 年であり[10][11]、診断の遅れとそれに伴う適切な疾患管理の遅れが示唆される。

一方、ヒトの凝固線溶系の発達において、VWF や FVIII は出生時より成人とほぼ同等～高値を示し、その後、VWF は生後 3 ヵ月、FVIII は生後 1 ヵ月までに成人と同等のレベルになる[12]。その他の凝固・抗凝固・線溶系因子についても多くは生後数ヵ月～1 歳までに成人と同等のレベルになる[13]。すなわち、小児の凝固線溶系システムは、生後数ヵ月以内に成人に近い状態に成熟すると考えられ、VWD 患者における凝固線溶系の異常及び 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。実際、既存の血漿由来 VWF（pdVWF）/FVIII 製剤では、小児患者における薬物動態（PK）プロファイルが成人患者と類似していることが報告されており[14][15][16]、また、最近の Goudemand らの報告では、pdVWF/FVIII 製剤に関する 5 件の臨床試験の併合解析（6 歳未満の 23 例を含む 18 歳未満の患者 56 例を対象）の結果、出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理において、すべての年齢層の小児患者で成人患者と同様に一貫した有効性と安全性が示されている[17]。

（2）VWD の臨床症状

VWD の主な症状は皮下・粘膜の急性の出血症状である。鼻出血[8][9][18][19]、歯肉／口腔内出血[8][9][20]、皮膚出血[9][20][21]、消化管出血[18][22][23]などの反復する粘膜・皮膚出血を特徴とし、抜歯後や手術後の止血困難、創傷関連出血[8][21]なども認められる。その程度は VWD の病型により患者ごとに様々であり、特に 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[8][19][21][24]や筋肉内血腫[21]を発症する。このような症例では出血の程度も重く、繰り返す関節出血による関節障害[19][24][25][26]や貧血[11][27]をきたすことがある。また、稀ではあるが、生命を脅かす中枢神経系の出血もある[20]。さらに、女性の VWD 患者では、急性症状として月経過多及び分娩後出血がみられる[28][29]。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[30]。

一方、VWD は遺伝性出血性疾患であり、その病因及び病態に民族差はなく[19][31]、また、成人患者と小児患者で同様である[32]。成人患者と同様に、小児患者においてもその症状は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。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。したがって、成人患者と同様に小児患者においても、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[33][34]。

さらに、VWD はあらゆる年齢層の患者に対して生活の質（QOL）に悪影響を及ぼす[35][36][37][38][39][40][41]。VWD 患者、特に重症度の高い患者は、一般集団及び出血に関する重症度の低い VWD 患者と比較して、全般的健康状態、身体的疼痛並びに身体的及び社会的機能など様々な領域の QOL 測定においてスコアが低いとの報告がある[27][36][38][41]。また、一般的に女性の VWD 患者は、男性の VWD 患者及び他の出血性疾患の女性患者と比較して、健康関連の QOL（HRQOL）スコアが低く、これまでの報告によると、中等度の血友病患者又は重度の血友病を有するヒト免疫不全ウイルス陽性患者のスコアと同程度であった[27][42][43]。小児及び青年（12 歳以上 18 歳未満）の VWD 患者における HRQOL に関する多くの研究から、VWD の様々な症状が、身体機能、役割機能－感情／行動認識及び健康認識などの QOL に悪影響を及ぼすことが報告されている[27][35][44][45][46][47]。その結果、保護者や介護者においても負担となる。

2.5.1.2.2 疫学及び診断

イタリア、カナダ及び米国で実施された研究では、小児の VWD の有病率は 0.004%～1.3%と推定されている[1][48][49][50]。大規模な遺伝子データベースを用いた人口ベースの VWD の有病率及び VWD に関連する遺伝子変異の分布の検討から、VWD に関連する推定疾患対立遺伝子及びバリアントの保有率は予想より大幅に高いことが示され、VWD 患者の多くが診断されていないことが示唆されている[51]。さらに、VWD の症状は個々の患者によって多様であること、診断に有用な検査を実施できる施設が限られていること、また、VWF リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）値は生理学的要因（運動、ストレス、妊娠、血液型等）や炎症、他の併発疾患などの影響により増減することから、VWD の診断は困難であることが報告されている[52]。そのうえ小児では、外傷や観血的処置、又は月経などの出血の経験自体が少なく、家族歴がない場合は診断が困難であることから、未診断例も多いと推測される[6]。イタリアの医療機関 54 施設から収集されたデータでは、小児患者（18 歳未満）は全患者の 10.6%であった[53]。イタリアの VWD レジストリに登録された医療機関 16 施設の研究では、10 歳未満の患者は全患者の 5.9%であった[54]。また、米国の医療機関では、5 歳未満の患者は全患者の 6.0%であった[55]。日本においても、2023 年 5 月時点での患者数は 1,665 例（男性 723 例、女性 942 例）であり、20 歳までの年齢区分別分布では 0～5 歳 34 例、6～10 歳 64 例、11～15 歳 99 例及び 16～20 歳 107 例と報告されている[56]。なお、2008 年に報告された国内の患者調査報告によると、治療を受けていると報告された 156 症例のうち、VWD の診断時の年齢別症例数は、5 歳未満の年齢層で 40 例弱と最も多く、次いで 5 歳以上 10 歳未満の年齢層で 20 例強、さらに、10 歳以上 15 歳未満の年齢層及び 30 歳以上 35 歳未満の年齢層に 10～15 例程度の同程度のピークが認められたと報告されている。一方、45 歳以上の年齢層は 0～数例程度であった。大半は鼻出血や外傷が発生しやすい幼児～学童期にかけて異常出血を発症して診断されており、その後、女性では、思春期の月経過多及び出産時の止血困難などの止血異常から診断されていることがこれらの診断のピークの背景にあるとされている。また、抜歯時の止血異常がきっかけで診断される例も

ある。なお、50 歳以上の症例は発端者から行った家系内検索で診断された症例であった[31]。

VWD の診断にあたっては、出血症状の既往と家族歴の聴取が重要とされ、国際血栓止血学会（ISTH）の出血評価ツールは、国内のガイドラインにおいても有用とされている[6]。止血スクリーニング検査として実施される出血時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及び血小板数を含む全血球数から VWD が疑われる場合には、さらに VWF 抗原（VWF:Ag）、VWF:RCo 及び FVIII:C を測定し、確定診断に至る。このような診断のプロセス及び診断基準は国内外で同様である[6][57][58]。これらの検査に加えて、遺伝子解析や VWF マルチマー解析、リストセチン惹起性血小板凝集検査も踏まえた病型分類が 1994 年に ISTH により提唱されており、国内のガイドラインにおいても引用されている[6]。

2.5.1.2.3 現行の治療

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る[34]。

VWD は VWF の量的欠損又は質的異常に起因する疾患であるが、VWF が欠損又は異常をきたすと VWF に依存して二次的に FVIII が低下する。これら 2 つの凝固因子の欠損パターンが患者ごとに異なるため、治療にあたっては、これらの因子の治療に最適な補充レベルを個別に特定する個別化治療が必要とされている[59]。

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（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。このような治療方法や治療方針は国内外で同様である[2][6]。

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[6]。

DDAVP は細胞内区画からの VWF の放出を促し、VWF:RCo 及び FVIII:C を補正して出血時間の延長を修正することから、大部分の 1 型 VWD に対する第一選択薬として投与されている[60]。しかしながら、DDAVP は 3 型並びに重度の 1 型及び 2 型 VWD に対しては効果が認められないため、これらのタイプに対しては、pdVWF/FVIII 製剤又は成人ではボニコグアルファによる治療が行われている。pdVWF/FVIII 製剤は投与後速やかに VWF 及び FVIII を同時補正するため、FVIII:C が低い患者の急性出血の止血に有効と考えられており[6]、出血の二次的な長期予防のための補充療法薬としても用いられている[4]。一方で、pdVWF/FVIII 製剤は製剤ごとに VWF 及び FVIII の含量が異なり、投与に際しては出血症状などを考慮して VWF 及び FVIII の用量を決定する必要がある他、短期間の反復投与が誘因と考えられる FVIII 過剰蓄積による血栓症発現の可能性を有するためリスクに応じて血栓予防対策を行う必要があるなど[61][62]、投与時の用量調整及び止血管理が求められる。また、pdVWF/FVIII 製剤は外来血漿タンパクに対するアレルギー反応や感染症を媒介するリスクを有し、pdVWF/FVIII 製剤中のトロンボスポンジン 1 型モチーフ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第 13 番（ADAMTS13）の切断活性により効果的な血小板血栓形成に不可欠である超巨大多量体を欠くこともある[4]。

なお、外因性 VWF による補充療法の目的は、血小板粘着と凝集を促進し、血漿中の FVIII を安定化する（すなわち、FVIII:C を上昇させる）といった、VWF が関与する止血機能を回復させることである。この作用機序は成人と小児で同じであり、国内外の様々なガイドラインは VWD の診断及び管理について、年齢で区別していない。

2.5.1.2.4 申請医薬品の開発意義

ボニコグ　アルファは精製された rVWF であり、血液凝固因子製剤の一種である。VWD 患者における VWF の補充療法として、正常な内因性 VWF と同様に、損傷を受けた血管内皮下基質（コラーゲン等）へ血小板を粘着・凝集させて止血を促進するとともに、FVIII のキャリアタンパク質として FVIII に結合し、急速なタンパク質分解から FVIII を保護する作用を有する。製剤中に超巨大 VWF 多量体を含み、その良好な止血効果及び PK 特性並びに安全性から、小児患者における有益な治療選択肢となり得る。

ボニコグ　アルファは、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で rVWF 及び遺伝子組換え FVIII（rFVIII）を発現させ、次にイムノアフィニティークロマトグラフィーにより rVWF と rFVIII を分離及び精製して製造する。細胞培養工程、精製工程及び最終製剤の製造工程において、ヒト又は動物由来の外因性の原材料は添加していない。最終包装製品に含まれるボニコグ　アルファ以外のタンパク質は、rFVIII であるルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、アドベイト）及びボニコグ　アルファのイムノアフィニティ精製に由来する微量の免疫グロブリン G（IgG）、宿主細胞（CHO）由来タンパク質、及び rVWF を成熟させるために使用するプロペプチドプロセシング酵素である遺伝子組換えフューリン（rFurin）のみである。したがって、ボニコグ　アルファにはヒト又は動物由来の血液成分が含まれていないため、感染及び潜在的なアレルギー反応のリスクが低減される。

また、既存の pdVWF/FVIII 製剤では、製剤中に FVIII が含まれ、かつ、その含量が製剤ごとに様々であることから、FVIII が蓄積する可能性があり、血栓のリスクが高まる[61][62]。そのため、pdVWF/FVIII 製剤では、治療が困難な出血事象の管理において必要な、頻回の投与及び高用量での投与が制限される可能性がある。しかしながら、ボニコグ　アルファには FVIII が含まれていないため（VWF:RCo/FVIII:C の比>100）[63]、アドベイト（rFVIII 製剤）併用の有無を問わず、患者ごとに治療を最適化することが可能であり、前述のような pdVWF/FVIII 製剤で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。

一方、VWF の接着活性は VWF 多量体の大きさに依存し、より大型の VWF 多量体であることは血小板のコラーゲンへの粘着を強固にするうえで最も効果的である。ボニコグ　アルファの血漿中の FVIII に対する結合活性及び親和性は内因性 VWF と同程度であり、そのためボニコグ　アルファの投与により FVIII のクリアランスが低下する。製造過程で rVWF が ADAMTS13 に曝露されないため、ボニコグ　アルファは全く切断されていない超巨大多量体と高分子量多量体を含む。この超巨大 VWF 多量体が含まれることにより、ボニコグ　アルファの投与による血小板とコラーゲンの粘着はより強固となり、pdVWF/FVIII 製剤と比較してより予測可能な治療効果が期待される。また、ボニコグ　アルファはヒト血漿から同時精製されるアルブミンなどのタンパク質を含まないため、pdVWF と比較してより特異的な

活性を持つことが示されている。rVWF としての特異的な活性として VWF:Ag に対する VWF:RCo の比についても、全く切断されていない超巨大多量体を含むボニコグ　アルファの方が pdVWF より高かった[64]。

ボニコグ　アルファは VWF 単独製剤であるが、上記の作用機序により、VWF を補充することで FVIII:C が上昇するため、ボニコグ　アルファによる治療効果の指標として VWF:RCo 及び FVIII:C の両方をモニタリングすることは VWD 患者の止血治療の管理のうえで重要である[6][65]。

さらに、ボニコグ　アルファの特徴としてその PK 特性が挙げられる。成人におけるボニコグ　アルファ投与時の VWF:RCo の消失半減期は 17.83～21.9 時間[66][67]、pdVWF/FVIII 製剤投与時の VWF:RCo の消失半減期は 10.2～13.7 時間[68][69][70]であり、ボニコグ　アルファは、pdVWF/FVIII 製剤と比較して VWF:RCo の消失半減期が長く、内因性 FVIII を持続的に安定化させる傾向が認められている。このようなボニコグ　アルファの PK 特性により、少なくとも一定の患者層において、投与頻度及び全体的な投与量が減少し、患者ケアの改善が期待される。

小児患者では粘膜皮膚出血や手術時の出血など様々な症状がみられ、QOL に大きな影響を及ぼすため、適時の介入が必要となる[2]が、上記のような特性により、ボニコグ　アルファは患者の QOL を大きく改善し、小児 VWD 患者におけるアンメット・メディカルニーズにこたえる、有益な治療選択肢となることが期待される。

2.5.1.3 臨床開発計画

ボニコグ　アルファは、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、並びに定期補充療法としての使用を目的として開発された。国内では、18 歳以上の成人 VWD 患者を対象に、2020 年 3 月に「von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として製造販売承認を取得し（販売名：ボンベンディ静注用 1300）、2022 年 3 月には電子添文改訂を行い、成人患者を対象に繰り返し起こる出血頻度の低減を目的とした出血傾向の抑制のための定期補充療法における用法及び用量に関連する注意の改訂及び定期補充療法に係る臨床試験成績を追加した。

国内での 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については、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）の結果に基づき、18 歳未満の患者の用法及び用量の追加に係る一変申請を行う計画とした。

071102 試験では、治験実施計画書において on-demand（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ていた。OD 群は 20[redacted] 年に、手術群は 20[redacted] 年に被験者の組入れを開始したが、対象疾患の、特に小児集団における希少性[1][50][54][55]や COVID-19 パンデミックなど複数の要因により組入れが難航した。組入れ促進のための施策を 6 年以上実施したが、OD 群では特に 6 歳未満の被験者について、試験開始早期の 20[redacted] 年 [redacted] 月までに 4 例登録されて以降は、20[redacted] 年 [redacted] 月に 1 例が組み入れられたのみであった。また、手術群についても、約 5 年間に登録された被験者は全体で 2 例のみであった。このため、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁／小児委員会との協議を踏まえ、治験実施計画書を改訂〔改訂版第 10 版（改訂日：2024 年 8 月 5 日）〕し、OD 群の組入れを終了、各年齢コ

ホートにおける最小手術件数を設定した。この変更に伴い、OD 群に組み入れられた 25 例全例が試験を完了した 2023 年 12 月 1 日をデータカットオフとして中間解析を実施した。継続投与試験である SHP677-304 試験では、治験実施計画書において規制当局への提出の必要性に応じて中間解析を実施することとしていたため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日として中間解析を実施した。国内においては、これらの中間解析の結果を用いて一変申請することの妥当性について[redacted]相談で相談し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より受入れ可能との見解が得られたことから（2.5.1.4（2））、中間解析の結果を用いて 18 歳未満の患者における用法及び用量の追加に係る一変申請を行うこととした。SHP677-304 試験は、その後 2025 年 [redacted] 月に試験が完了〔総括報告書（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。

なお、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は、小児 VWD 患者（18 歳未満）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。

2.5.1.3.1 臨床データパッケージ

本一変申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1 に示した。

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 相継続投与試験を評価資料とした。071102 試験及び SHP677-304 試験の試験成績を日本人の小児 VWD 患者に外挿することの妥当性は、2.7.3.3.2 に示した。

なお、申請資料に用いたすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のもとに実施した。

071102 試験及び SHP677-304 試験の試験デザインを 2.5.1.3.2 に示した。

表 2.5.1.3-1　臨床データパッケージ

地域 試験番号 （資料区分） （添付資料番号） 実施状況	試験の表題	主な選択基準	用法及び用量	被験者数
海外 071102 （評価資料） （5.3.5.2-1） 実施中	重度 VWD と診断された小児を対象とした、出血事象の治療と管理における、単独投与又はアドベイトとの併用投与でのボニコグ　アルファの有効性、安全性及び忍容性、待期的手術及び緊急手術におけるボニコグ　アルファの有効性及び安全性、並びにボニコグ　アルファの PK を検討する第 3 相、前向き、多施設、非対照、非盲検試験	18 歳未満の重度 VWD 患者（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満） 1 型 VWD、2A 型 VWD、2B 型 VWD、2N 型 VWD、2M 型 VWD、3 型 VWD	PK 及び PD 評価 ボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg（単回静脈内投与） 手術以外の出血事象に対する OD 治療 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。以降は治験担当医師が必要と判断した期間、アドベイト併用の有無を問わず、8～24 時間間隔で投与。 周術期の止血管理 大手術では VWF:RCo を正常値の 100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の 50%～60%となるよう投与。ボニコグ　アルファの投与量及び投与頻度は、手術の種類、VWF:RCo 及び FVIII:C により被験者ごとに決定。待期的手術の場合は、術前の PK 及び PD 評価の結果も考慮。 血漿中 FVIII:C が大手術で 80～100 IU/dL、小手術及び口腔外科手術で 40～50 IU/dL に達していない又は達しない見込みが高い場合は、アドベイト 30～45 IU/kg を併用可能。	計画例数 · OD 治療：評価可能例 24 例（各年齢コホート 8 例）以上 · 周術期の止血管理：10 例以上（12 件以上の手術） 中間解析時点（データカットオフ日：2023 年 12 月 1 日）の組入れ例数 26 例 · OD 群：25 例 · 手術群：2 例（待期的手術群：1 例、緊急手術群：1 例） （1 例は OD 群及び緊急手術群の両方に組み入れられた） 〔年齢区分別〕 · 6 歳未満：5 例 · 6 歳以上 12 歳未満：11 例 · 12 歳以上 18 歳未満：10 例 〔VWD の病型別〕 · 1 型：6 例 · 2A 型：6 例 · 2B 型：3 例 · 3 型：11 例

表 2.5.1.3-1　臨床データパッケージ（続き）

地域 試験番号 （資料区分） （添付資料番号） 実施状況	試験の表題	主な選択基準	用法及び用量	被験者数
海外 SHP677-304 （評価資料） （5.3.5.2-2）完了	小児及び成人の重度 VWD 患者を対象としたボニコグ　アルファの長期安全性及び有効性を検討する第 3b 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験	出血の管理のため補充療法を必要とする、小児及び成人の重度 VWD 患者（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満） 1 型 VWD、2A 型 VWD、2B 型 VWD、2M 型 VWD、3 型 VWD 定期補充療法コホート · コホート 1：第 3 相定期補充療法試験（071301 試験）から移行し、071301 試験と同じ用量で定期補充療法を継続する成人被験者 · コホート 2：071301 試験から移行し、過去 6 ヵ月間に臨床的に問題となる出血事象がみられなかったため、071301 試験と比較して低用量及び低頻度で治験薬を投与する成人被験者 · コホート 3：071102 試験から移行し、OD 治療から週 1 回又は週 2 回の定期補充療法に切り替える 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者 · コホート 4：新規に組み入れられ、VWF 製剤による OD 治療から、ボニコグ　アルファによる週 1 回の定期補充療法に切り替える成人及び 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者 OD コホート · コホート 5：071102 試験から移行し、OD 治療を継続する全年齢（18 歳未満）の小児被験者 · コホート 6：071301 試験から移行し、定期補充療法から OD 治療に切り替える成人被験者	PK 及び PD 評価（コホート 4 のみ） ボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg（単回静脈内投与） 出血事象に対する OD 治療 体重、VWD の病型、出血事象の重症度及び臨床検査結果に基づき被験者ごとに決定 周術期の止血管理 大手術では VWF:RCo を正常値の 100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の 50%～60%となるよう投与。ボニコグ　アルファの投与量及び投与頻度は、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 により被験者ごとに決定。	計画例数 最大 71 例（定期補充療法を受けている新規に組み入れられた 3 型 VWD 患者 5 例以上を含む） 組入れ例数（コホート 5 及びコホート 3 又は 4 で手術を受けた小児被験者） 18 例 · OD 治療：16 例（コホート 5） · 周術期の止血管理：4 例（コホート 3 及び 4：各 1 例、コホート 5：2 例) 〔年齢区分別（SHP677-304 試験組入れ時の年齢）〕 · 6 歳未満：3 例 · 6 歳以上 12 歳未満：5 例 · 12 歳以上 18 歳以下：10 例 〔VWD の病型別〕 · 1 型：5 例 · 2A 型：1 例 · 2B 型：3 例 · 3 型：9 例

071102 試験の計画例数は治験実施計画書改訂版第 9 版（改訂日：2021 年 12 月 20 日）における例数。改訂版第 10 版（改訂日：2024 年 8 月 5 日）において計画例数を以下の例数に変更した。

OD 治療：コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）及びコホート 2（6 歳以上 12 歳未満）はそれぞれ評価可能例 8 例、コホート 3（6 歳未満）は評価可能例 5 例（3 型 VWD 被験者 3 例以上を含む）。

周術期の止血管理：コホート 1 及びコホート 2 はそれぞれ 3 例以上（大手術を受ける 3 型 VWD 被験者 1 例以上を含む）、コホート 3 は 3 例以上（3 型 VWD 被験者 1 例以上、大手術を受ける被験者 1 例以上、2 歳未満の被験者 1 例以上を含む）。

2.5.1.3.2 試験デザイン

（1）071102 試験

小児（18 歳未満）の重度 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満の 1 型、2 型及び 3 型）患者を対象とした。

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 PK〔VWF:RCo、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。なお、当該評価は、OD 群ではベースライン来院時に実施し、手術群のうち待期的手術群ではベースライン来院時に（以下、術前の PK 及び PD 評価）、緊急手術群では周術期／術後のボニコグ　アルファ最終投与から少なくとも 168 時間後に実施した。

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。

主要評価項目は止血効果とした。止血効果はボニコグ　アルファによる手術以外の出血事象に対する治療が奏効した被験者数（4 段階評価を用いて評価）と定義した。出血事象の治療奏効は有効性評価スコアの平均値が 2.5 未満と定義した。

試験デザインの詳細、副次評価項目及び探索的評価項目は、2.7.3.1.2.1 に示した。

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（データカットオフ日：2023 年 12 月 1 日）。中間解析時点で手術群への組入れは継続中である。

（2）SHP677-304 試験

中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）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）の有効性及び安全性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 [redacted] 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。

試験デザインの詳細は、2.7.3.1.2.2 に示した。

解析は小児被験者 18 例を対象として実施した。内訳は、071102 試験から移行し、OD 治療を継続する小児被験者 16 例（コホート 5）、周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファを投与された小児被験者 4 例（コホート 3、4 及び 5）であった。

定期補充療法の有効性に関する主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目は中間解析に含めなかった。小児の OD 治療及び周術期の止血管理の有効性に関する評価項目を以下に示した。

副次評価項目

・治験薬投与開始から最初の 12 ヵ月までの出血事象の治療における全般的止血効果
・試験期間中の出血事象の治療に用いたボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数
・試験期間中の出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの体重あたりの投与量

探索的評価項目

治験薬投与開始から最初の 12 ヵ月間における以下に示す項目（体重あたりの投与量は試験期間全体で評価）：

・手術完了時における術中の予測失血量に対する実際の失血量（執刀医による評価）
・手術完了時における術中の止血効果スコア（著効、有効、やや有効及び無効）（執刀医による評価）
・周術期のボニコグ　アルファ最終投与後 24 時間又は術後 14 日のいずれか早い時点における治験担当医師による全般的止血効果
・術中及び術後 14 日までのボニコグ　アルファの体重あたりの 1 日投与量（アドベイト併用の有無を問わない）

2.5.1.4 治験相談

（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]

[redacted]

これらの機構の助言を踏まえ、臨床データパッケージ（表 2.5.1.3-1）を構築した。

2.5.1.5 参考文献

[1] Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood. 1987;69(2):454-9.

[2] Du P, Bergamasco A, Moride Y, Truong Berthoz F, Özen G, Tzivelekis S. Von Willebrand disease epidemiology, burden of illness and management: a systematic review. J Blood Med. 2023;14:189-208.

[3] Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. J Thromb Haemost. 2010;8(1):213-6.

[4] Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. N Engl J Med. 2004;351(7):683-94.

[5] Gill JC. Treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease. Thromb Res. 2007;120 Suppl 1:S21-5.

[6] von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会．von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年度版 修正 2022 年 2 月．血栓止血誌．2021;32(4):413-81.

[7] World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2021. Montreal. 2022 Oct.

[8] Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, Baronciani L, Canciani MT, Mazzucconi MG, et al. Management of inherited von Willebrand disease in Italy: results from the retrospective study on 1234 patients. Semin Thromb Hemost. 2011;37(5):511-21.

[9] Sanders YV, Fijnvandraat K, Boender J, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, de Meris J, et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: relevance of pediatric-specific bleeding. Am J Hematol. 2015;90(12):1142-8.

[10] Siboni SM, Biguzzi E, Caiani V, Mistretta C, Bucciarelli P, Peyvandi F. Baseline factor VIII plasma levels and age at first bleeding in patients with severe forms of von Willebrand disease. Haemophilia. 2016;22(4):564-9.

[11] Sidonio RF, Haley KM, Fallaize D. Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes: analysis of medical insurance claims data. Haemophilia. 2017;23(5):743-9.

[12] 野原史勝．血液凝固関係 凝固能・DIC スコアなど．周産期医学．2023;53(9):1282-8.

[13] Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. J Thromb Haemost. 2013;11(10):1850-4.

[14] Voncento FVIII / VWF powder and solvent for solution for injection/infusion [summary of product characteristics]. Marburg, Germany: CSL Behring, GmbH., 2021 Nov.（添付なし）

[15] HUMATE [prescribing information]. Kankakee, IL, USA: CSL Behring LLC., 2020 Jun.（添付なし）

[16] Wilate [prescribing information]. Paramus, NJ, USA: Octapharma USA Inc., 2024 Nov.（添付なし）

[17] Goudemand J, Borel-Derlon A, Henriet C, Repesse Y, Susen S. 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. Haemophilia. 2023;29(1):147.

[18] Hassan S, Qureshi W, Donthireddy V, Kuriakose P. Congenital von Willebrand's disease and clinical hypothyroidism. Haemophilia. 2013;19(2):242-5.

[19] Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's disease. N Engl J Med. 2016;375(21):2067-80.

[20] de Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom J, et al. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2012;108(4):683-92.

[21] Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BA, Meijer K, van der Bom JG, Cnossen MH, et al. Von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. J Thromb Haemost. 2014;12(7):1066-75.

[22] Makris M, Federici AB, Mannucci PM, Bolton-Maggs PHB, Yee TT, Abshire T, et al. The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. Haemophilia. 2015;21(3):338-42.

[23] Tsagianni A, Comer DM, Yabes JG, Ragni MV. Von Willebrand disease and gastrointestinal bleeding: a national inpatient sample study. Thromb Res. 2019;178:119-23.

[24] van Galen KPM, Meijer K, Vogely HC, Eikenboom J, Schutgens REG, Cnossen MH, et al. Joint surgery in von Willebrand disease: a multicentre cross-sectional study. Haemophilia. 2016;22(2):256-62.

[25] van Galen KPM, Timmer M, de Kleijn P, Leebeek FWG, Foppen W, Schutgens REG, et al. Long-term outcome after joint bleeds in von Willebrand disease compared to haemophilia A: a post hoc analysis. Thromb Haemost. 2018;118(10):1690-700.

[26] van Galen KPM, de Kleijn P, Foppen W, Eikenboom J, Meijer K, Schutgens REG, et al. Long-term impact of joint bleeds in von Willebrand disease: a nested case-control study. Haematologica. 2017;102(9):1486-93.

[27] Rae C, Furlong W, Horsman J, Pullenayegum E, Demers C, St-Louis J, et al. Bleeding disorders, menorrhagia and iron deficiency: impacts on health-related quality of life. Haemophilia. 2013;19(3):385-91.

[28] O'Brien SH, Stanek JR, Kaur D, McCracken K, Vesely SK. Laboratory monitoring during pregnancy and post-partum hemorrhage in women with von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2020;18(3):604-8.

[29] Ragni MV, Machin N, Malec LM, James AH, Kessler CM, Konkle BA, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. Haemophilia. 2016;22(3):397-402.

[30] Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. Br J Haematol. 2019;187(4):418-30.

[31] 日本血栓止血学会／標準化委員会／VWF／TTP 部会．本邦における von Willebrand 病患者調査報告．血栓止血誌．2008;19(2):311-8.

[32] Klaassen RJ, Halton JM. The diagnosis and treatment of von Willebrand disease in children. Paediatr Child Health. 2002;7(4):245-9.
[33] Abshire T. The role of prophylaxis in the management of von Willebrand disease: today and tomorrow. Thromb Res. 2009;124 Suppl 1:S15-9.
[34] 長江千愛．血友病、von Willebrand 病．小児内科．2023;55:631-5.
[35] de Wee EM, Fijnvandraat K, de Goede-Bolder A, Mauser-Bunschoten EP, Eikenboom JCJ, Brons PP, et al. Impact of von Willebrand disease on health-related quality of life in a pediatric population. J Thromb Haemost. 2011;9(3):502-9.
[36] Govorov I, Ekelund L, Chaireti R, Elfvinge P, Holmström M, Bremme K, et al. Heavy menstrual bleeding and health-associated quality of life in women with von Willebrand's disease. Exp Ther Med. 2016;11(5):1923-9.
[37] Abshire TC. Prophylaxis and von Willebrand's disease (vWD). Thromb Res. 2006;118 Suppl 1:S3-7.
[38] de Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, Van Der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom HCJ, Fijnvandraat K, et al. Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2010;8(7):1492-9.
[39] Holm E, Carlsson KS, Lövdahl S, Lail AE, Abshire TC, Berntorp E. 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. Haemophilia. 2018;24(4):628-33.
[40] van Galen KPM, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJJ, Schutgens REG. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2015;(12):CD011385.
[41] Xu Y, Deforest M, Grabell J, Hopman W, James P. Relative contributions of bleeding scores and iron status on health-related quality of life in von Willebrand disease: a cross-sectional study. Haemophilia. 2017;23(1):115-21.
[42] Barr RD, Saleh M, Furlong W, Horsman J, Sek J, Pai M, et al. Health status and health-related quality of life associated with hemophilia. Am J Hematol. 2002;71(3):152-60.
[43] Barr RD, Sek J, Horsman J, Furlong W, Saleh M, Pai M, et al. Health status and health-related quality of life associated with von Willebrand disease. Am J Hematol. 2003;73(2):108-14.
[44] Abe K, Dupervil B, O'Brien SH, Oakley M, Kulkarni R, Gill JC, et al. Higher rates of bleeding and use of treatment products among young boys compared to girls with von Willebrand disease. Am J Hematol. 2020;95(1):10-7.
[45] Du P, Morgan G, Brighton S, Sun SX. Disease burden in patients with von Willebrand disease potentially eligible for prophylaxis: post hoc analysis of a european cross-sectional study. Clin Appl Thromb Hemost. 2022;28:10760296221130334.
[46] McLaughlin JM, Munn JE, Anderson TL, Lambing A, Tortella B, Witkop ML. Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):67.

[47] Westesson LM, Petrini P, Grahn EE, Olsson A. Burden on parents of children with moderate or severe von Willebrand disease: the impact of clinical data. Haemophilia. 2023;29(1):390-3.
[48] Abbonizio F, Hassan HJ, Riccioni R, Santagostino E, Arcieri R, Giampaolo A; Italian Association of Haemophilia Centres. New data from the Italian National Register of Congenital Coagulopathies, 2016 Annual Survey. Blood Transfus. 2020;18(1):58-66.
[49] Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, Silva M, James P. A prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand disease (VWD) in a pediatric primary care population. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(1):171-3.
[50] Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. J Pediatr. 1993;123(6):893-8.
[51] Seidizadeh O, Cairo A, Baronciani L, Valenti L, Peyvandi F. Population-based prevalence and mutational landscape of von Willebrand disease using large-scale genetic databases. NPJ Genom Med. 2023;8(1):31.
[52] Abou-Ismail MY, James PD, Flood VH, Connell NT. Beyond the guidelines: how we approach challenging scenarios in the diagnosis and management of von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2023;21:204-14.
[53] Giampaolo A, Abbonizio F, Arcieri R, Hassan HJ. Italian registry of congenital bleeding disorders. J Clin Med. 2017;6(3):34.
[54] Federici AB. Current management of von Willebrand disease. Eur Haematol. 2008;2(1):38-42.
[55] Flood VH, Gill JC, Friedman KD, Bellissimo DB, Haberichter SL, Montgomery RR. Von Willebrand disease in the United States: a perspective from Wisconsin. Semin Thromb Hemost. 2011;37(5):528-34.
[56] 公益財団法人エイズ予防財団. 血液凝固異常症全国調査 令和 5 年度報告書.
[57] James PD, Connell NT, Ameer B, Paola JD, Eikenboom J, Giraud N, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):280-300.
[58] Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):301-25.
[59] Phua CW, Berntorp E. A personalized approach to the management of VWD. Transfus Apher Sci. 2019;58(5):590-5.
[60] Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. Haematologica. 2003;88(1):94-108.
[61] Gill JC, Mannucci PM. Thromboembolic incidence with transiently elevated levels of coagulation factors in patients with von Willebrand disease treated with VWF:FVIII concentrate during surgery. Haemophilia. 2014;20(6):e404-6.
[62] Miesbach W, Berntorp E. Von Willebrand disease-the 'Dos' and 'Don'ts' in surgery. Eur J Haematol. 2017;98(2):121-7.

[63] Turecek PL, Mitterer A, Matthiessen HP, Gritsch H, Varadi K, Siekmann J, et al. Development of a plasma- and albumin-free recombinant von Willebrand factor. Hamostaseologie. 2009;29 Suppl 1:S32-8.

[64] Turecek PL, Schrenk G, Rottensteiner H, Varadi K, Bevers E, Lenting P, et al. Structure and function of a recombinant von Willebrand factor drug candidate. Semin Thromb Hemost. 2010;36(5):510-21.

[65] EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of human plasma derived von Willebrand factor products. 2005. CPMP/BPWG/220/02.（添付なし）

[66] Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FWG, et al. Hemostatic efficacy, safety and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. Blood. 2015;126(17):2038-46.

[67] Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. J Thromb Haemost. 2019;17(1):52-62.

[68] Dobrkovska A, Krzensk U, Chediak JR. Pharmacokinetics, efficacy and safety of Humate-P in von Willebrand disease. Haemophilia. 1998;4 Suppl 3:33-9.

[69] Kessler CM, Friedman K, Schwartz BA, Gill JC, Powell JS; Wilate PK Study Investigators. The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF)/ factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease. Results from a prospective, randomised crossover study. Thromb Haemost. 2011;106(2):279-88.

[70] Lissitchkov TJ, Buevich E, Kuliczkowski K, Stasyshyn O, Cerqueira MH, Klukowska A, et al. 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). Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28(2):152-62.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験 2 試験〔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）〕では、既承認の市販製剤（静脈内投与製剤）が使用された。

ボニコグ　アルファは静脈内投与されるため、ボニコグ　アルファのバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.2.1 参考文献

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項では、本一変申請のための臨床薬理データの要約及び重要な解析を示した。詳細は2.7.2 に示した。ボニコグ　アルファの小児 VWD 患者における PK 及び PD 並びに免疫原性の評価に用いた臨床試験の概要は表 2.7.2.1-1 に示した。

成人及び／又は小児を対象とした出血時の止血治療と管理、周術期の止血管理及び定期補充療法の適応に係るボニコグ　アルファの臨床試験 6 試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験、071102 試験、071301 試験及び SHP677-304 試験）のデータを用いた母集団 PK 解析、PK/PD 解析及び曝露－反応解析を実施し、ボニコグ　アルファ投与後の PK 及び PD を評価した。

また、小児 VWD 患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（071102 試験）の少数回採血により得られたデータ及び海外第 3b 相継続投与試験（SHP677-304 試験）の多数回採血により得られたデータを用いたノンコンパートメント解析（NCA）も実施した。

なお、本一変申請では、PK の評価指標として VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB を用いたが、VWF:RCo を主たる PK の評価指標とした。また、PD の評価指標として FVIII:C を用いた。

さらに、071102 試験及び SHP677-304 試験では、ボニコグ　アルファの免疫原性も評価した。

2.5.3.1 背景

2.5.3.1.1 VWF の消失経路

生体内における VWF の消失経路は、主に ADAMTS13 による切断である。ADAMTS13 は、VWF を A2 ドメイン内の Tyr1605-Met1606 間で切断するメタロプロテイナーゼである。ADAMTS13 により VWF の多量体はより小さい単位に分解され、さらにこれらは他のペプチダーゼにより分解される[1]。ヒト血漿中における VWF の消失半減期（血漿中 VWF:Ag 濃度により測定）は約 16 時間である。VWF のグリコシル化には個人差があるため、VWF の消失半減期には 4.2～26 時間と大きなばらつきが認められた。また、VWF は肝細胞及びマクロファージに取り込まれて消失することも報告されている[2]。

2.5.3.1.2 検証試験における用法及び用量並びにその設定根拠

071102 試験及び SHP677-304 試験で評価した小児に対する用法及び用量は、成人と小児における VWD の疾患の類似性並びに成人及び小児における pdVWF/FVIII 製剤の投与経験に基づき設定した。ヒトの凝固線溶系の発達において、小児の凝固線溶系システムと成人で大きな違いはなく、VWD 患者における凝固線溶系の異常及び 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（2.5.1.2.1）。実際、既存の pdVWF/FVIII 製剤では、小児患者における PK プロファイルが成人患者と類似していることが報告されており、また、最近の Goudemend らによる報告では、pdVWF/FVIII 製剤に関する 5 件の臨床試験の統合解析（6 歳未満の 23 例を含む 18 歳未満の患者 56 例を対象）の結果、出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理において、すべての年齢層の小児患者で成人患者と同様に一貫した有効性と安全性が示されている（2.5.1.2.1）。

すなわち、出血時の止血治療と管理については、ボニコグ　アルファを初回投与量 40～60 IU/kg で静脈内投与し、FVIII:C のベースライン値が止血効果の得られる値を示した場合を除き、アドベイト 30～45 IU/kg を併用投与した。大出血事象の場合は、ボニコグ　アルファを最大 80 IU/kg まで投与可能とした。2 回目以降の投与は、VWF:RCo 及び FVIII:C を維持するために治験担当医師が必要と判断した期間、8～24 時間ごとにボニコグ　アルファ 40～60 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〔071102 試験中間総括報告書（iCSR）Section 9.4.1.1.1 及び SHP677-304 試験 iCSR Section 9.4.1.2〕。

また、周術期の止血管理については、大手術では VWF:RCo を正常値の 100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の 50%～60%となるようにボニコグ　アルファを投与することとした。071102 試験のボニコグ　アルファの投与量及び投与頻度は、手術の種類、VWF:RCo 及び FVIII:C に基づき被験者ごとに決定し、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。SHP677-304 試験のボニコグ　アルファの投与量及び投与頻度は、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 に基づき被験者ごとに決定した（071102 試験 iCSR Section 9.4.1.1.2 及び SHP677-304 試験 iCSR Section 9.4.1.3）。

2.5.3.2 母集団 PK 解析、PK/PD 解析及び曝露－反応解析

ボニコグ　アルファの臨床試験 6 試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験、071102 試験、071301 試験及び SHP677-304 試験）から得られた成人及び小児患者のデータを用いて母集団 PK 解析、PK/PD 解析及び曝露－反応解析を実施し、ボニコグ　アルファの PK 及び PD を評価するとともに、曝露－反応関係を探索的に評価した。これらの解析の主な結果の要約を本項に示した。

2.5.3.2.1 母集団 PK 解析

ボニコグ　アルファの母集団 PK 解析の主な結果の要約を以下に示した（詳細は 2.7.2.3.1.2（1）～（4）参照）。

- 共変量探索の結果、VWF:RCo の CL に対する共変量として体重、年齢及び製剤（rVWF 製剤及び血漿由来製剤）が、V_c に対する共変量として体重がモデルに組み込まれた。なお、VWF:RCo の CL 及び V_c に対する VWD の病型（1 型又は 2 型、及び 3 型）、人種（アジア人及び非アジア人）、性別、出血事象、アドベイトとの併用及びボニコグ　アルファの投与量（用量範囲：2.0～80 IU/kg）の影響は統計学的に有意ではなかった。
  - CL に対する体重の影響を表すアロメトリック指数は 0.647 であり、体重が軽い患者では VWF:RCo の CL が低いことが示唆された。しかし、ボニコグ　アルファは体重換算用量で投与されるため、VWF:RCo の曝露量に対する体重の影響は一部相殺されると考えられる。
  - CL に対する年齢の影響を表すアロメトリック指数は-0.212 であり、体重が同じである場合、年齢が低い患者では VWF:RCo の CL が高いことが示唆された。
- 出血時の止血治療と管理及び定期補充療法の適応に係るボニコグ　アルファの臨床試験（071001 試験、071102 試験、071301 試験又は SHP677-304 試験）に組み入れられボニコグ　アルファの投与を 1 回以上受けた成人及び小児を対象にボニコグ　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、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく VWF:RCo の曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max}）（post-hoc 推定値）を予測した。その結果、母集団 PK モデルに基づき予測した VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} のいずれについても、中央値は成人（18 歳以上）と比較して小児（18 歳未満）で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範囲内であったこと、及び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 VWF:RCo の曝露量（$AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max}）に臨床的に意味のある差はないと考えられた。

- VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ の中央値（最小値、最大値）は、成人（18 歳以上）、小児（18 歳未満）、12 歳以上 18 歳未満の小児、6 歳以上 12 歳未満の小児及び 6 歳未満の小児で、それぞれ 1,692（593、3,443）、1,322（674、2,742）、1,296（869、2,281）、1,329（674、2,742）及び 1,056（872、2,134）IU*h/dL であった。
- VWF:RCo の C_{max} の中央値（最小値、最大値）は、成人（18 歳以上）、小児（18 歳未満）、12 歳以上 18 歳未満の小児、6 歳以上 12 歳未満の小児及び 6 歳未満の小児で、それぞれ 89.5（35.2、154）、79.4（50.6、124）、77.9（64.9、115）、80.7（53.4、124）及び 63.9（50.6、90.3）IU/dL であった。

・ボニコグ　アルファの添付文書では成人における出血時の止血治療と管理について初回投与後の VWF:RCo の補充レベルが 60%（60 IU/dL）超を達成することが推奨されているが、ボニコグ　アルファ 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の C_{max} の予測値の中央値は、いずれの年齢群においても 60%（60 IU/dL）超であった。12 歳以上 18 歳未満を除くすべての年齢群では VWF:RCo の C_{max} の予測値の最小値が 60%（60 IU/dL）以下であったものの、実臨床においては個々の患者に対して投与量を調節することが可能であることから、個々の患者の臨床状態に応じて成人と同様の推奨用量の範囲で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 の活性値を達成することができると考えられた。

2.5.3.2.2 手術の影響を考慮した母集団 PK 解析

手術の影響を考慮した母集団 PK 解析の主な結果の要約を以下に示した（詳細は 2.7.2.3.1.2（6）～（8）参照）。

・手術の影響を考慮した母集団 PK モデルを構築し、VWF:RCo の CL 及び V_c に対する手術（小手術又は大手術）の影響を評価した。その結果、小手術の影響として、CL の 9%の低下（統計学的有意差なし）及び V_c の 27%の増加（統計学的有意差あり）が認められた。また、大手術の影響として、CL の 24%の低下（統計学的有意差あり）及び V_c の 7%の増加（統計学的有意差なし）が認められた。

・手術を実施した成人及び小児患者を対象に術前及び術中にボニコグ　アルファを同一の体重換算用量〔50 IU/kg（小手術の場合）又は 80 IU/kg（大手術の場合）〕で単回静脈内投与したと仮定したときの、手術の影響を考慮した母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max}）（post-hoc 推定値）を予測した。そ

の結果、小手術及び大手術にかかわらず、手術の影響を考慮した母集団 PK モデルに基づき予測した VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} のいずれについても、中央値は成人と比較して小児で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範囲と概ね重なり合っており、臨床的に意味のある差はないと考えられた。また、術前及び術中にボニコグ　アルファを単回静脈内投与したときの VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} に大きな差はなく、手術の影響は軽微であると考えられた。

小手術：

・術前及び術中にボニコグ　アルファ 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ の中央値（最小値、最大値）は、成人患者でそれぞれ 2,150（998、2,372）及び 2,196（1,048、2,426）IU*h/dL、小児患者でそれぞれ 1,288（869、2,736）及び 1,341（860、2,457）IU*h/dL であった。

・術前及び術中にボニコグ　アルファ 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの VWF:RCo の C_{max} の中央値（最小値、最大値）は、成人患者でそれぞれ 94.7（63.6、115）及び 76.7（50.5、91.7）IU/dL、小児患者でそれぞれ 80.1（69.7、125）及び 63.6（53.7、95.5）IU/dL であった。

大手術：

・術前及び術中にボニコグ　アルファ 80 IU/kg を単回静脈内投与したときの VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ の中央値（最小値、最大値）は、成人患者でそれぞれ 3,122（1,730、4,175）及び 3,726（2,127、4,811）IU*h/dL、小児患者でそれぞれ 1,750（1,369、3,611）及び 2,083（1,731、4,183）IU*h/dL であった。

・術前及び術中にボニコグ　アルファ 80 IU/kg を単回静脈内投与したときの VWF:RCo の C_{max} の中央値（最小値、最大値）は、成人患者でそれぞれ 168（107、233）及び 157（99.5、218）IU/dL、小児患者でそれぞれ 128（109、189）及び 119（102、178）IU/dL であった。

・ボニコグ　アルファの添付文書では成人における周術期の止血管理について VWF:RCo の血漿中目標ピーク値として小手術の場合は 50%～60%（50～60 IU/dL）、大手術の場合は 100%（100 IU/dL）を設定しているが、ボニコグ　アルファ 50 IU/kg（小手術の場合）又は 80 IU/kg（大手術の場合）を単回静脈内投与したときの手術の影響を考慮した母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の C_{max} の予測値はほとんどの成人及び小児患者において当該血漿中目標ピーク値に達していた。さらに、実臨床においては個々の患者に対して投与量を調節することが可能であることから、個々の患者の臨床状態に応じて成人と同様の推奨用量の範囲で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 の活性値を達成することができると考えられる。

2.5.3.2.3 母集団 PK/PD 解析

ボニコグ　アルファの母集団 PK/PD 解析の主な結果の要約を以下に示した（詳細は 2.7.2.3.1.3 参照）。

・VWF の FVIII への結合による FVIII の分解の阻害を考慮した間接反応モデルを用いて、母集団 PK/PD モデルを構築した。母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく FVIII:C の分解速度定数（K_{out}）及び FVIII:C の分布容積（$V_{FVIII:C}$）の母集団平均値は、それぞ

れ 3.26 1/h 及び 33.7 dL であった。$V_{FVIII:C}$ の母集団平均値（33.7 dL）は、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく VWF:RCo の V_c の母集団平均値（37.4 dL）と概ね同程度であった。

- 共変量探索の結果、K_{out} に対する共変量として年齢がモデルに組み込まれた。K_{out} に対する年齢の影響を表すアロメトリック指数は-0.476 であり、低年齢の患者においては K_{out} が大きいことが示唆された。
- 出血時の止血治療と管理及び定期補充療法の適応に係るボニコグ　アルファの臨床試験（071001 試験、071102 試験、071301 試験又は SHP677-304 試験）に組み入れられボニコグ　アルファの投与を 1 回以上受けた成人及び小児を対象にボニコグ　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、母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく FVIII:C の曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max}）（post-hoc 推定値）を予測した。その結果、母集団 PK/PD モデルに基づき予測した FVIII:C の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} のいずれについても、中央値は成人（18 歳以上）と比較して小児（18 歳未満）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こと、及び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 FVIII:C の曝露量（$AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max}）に臨床的に意味のある差はないと考えられた。
  - FVIII:C の $AUC_{0\text{-}72}$ の中央値（最小値、最大値）は、成人（18 歳以上）、小児（18 歳未満）、12 歳以上 18 歳未満の小児、6 歳以上 12 歳未満の小児及び 6 歳未満の小児で、それぞれ 4,830（2,189、8,265）、4,370（1,924、9,169）、4,484（2,636、7,443）、4,497（2,101、9,169）及び 3,060（1,924、4,770）IU*h/dL であった。
  - FVIII:C の C_{max} の中央値（最小値、最大値）は、成人（18 歳以上）、小児（18 歳未満）、12 歳以上 18 歳未満の小児、6 歳以上 12 歳未満の小児及び 6 歳未満の小児で、それぞれ 83.3（43.8、167）、86.2（47.9、151）、84.4（58.7、151）、97.6（47.9、137）及び 62.3（57.5、86.6）IU/dL であった。
- ボニコグ　アルファの添付文書では成人における出血時の止血治療と管理について初回投与後の FVIII:C の補充レベルが 40%（40 IU/dL）超を達成することが推奨されているが、ボニコグ　アルファ 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの母集団 PK/PD モデルに基づく FVIII:C の C_{max} の予測値は、いずれの年齢群及び個々の患者においても 40%（40 IU/dL）超であった。さらに、実臨床においては個々の患者に対して投与量を調節することが可能であることから、個々の患者の臨床状態に応じて成人と同様の推奨用量の範囲で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 FVIII:C の活性値を達成することができると考える。
- VWF:RCo の CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮した場合についても、手術を実施した成人及び小児患者を対象に術前及び術中にボニコグ　アルファを同一の体重換算用量〔50 IU/kg（小手術の場合）又は 80 IU/kg（大手術の場合）〕で単回静脈内投与したと仮定したときの、母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく FVIII:C の曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max}）（post-hoc 推定値）を予測した。その結果、小手術及び大手術

にかかわらず、母集団 PK/PD モデルに基づく FVIII:C の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} のいずれについても、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、臨床的に意味のある差はないと考えられた。また、術前及び術中にボニコグ　アルファを単回静脈内投与したときの FVIII:C の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} に大きな差はなく、手術の影響は軽微であると考えられた。

小手術：

・術前及び術中にボニコグ　アルファ 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの FVIII:C の $AUC_{0\text{-}72}$ の中央値（最小値、最大値）は、成人患者でそれぞれ 4,725（3,251、7,967）及び 4,885（3,666、8,230）IU*h/dL、小児患者でそれぞれ 3,819（3,249、7,412）及び 4,320（1,895、7,657）IU*h/dL であった。

・術前及び術中にボニコグ　アルファ 50 IU/kg を単回静脈内投与したときの FVIII:C の C_{max} の中央値（最小値、最大値）は、成人患者でそれぞれ 77.0（66.2、134）及び 77.4（65.6、136）IU/dL、小児患者でそれぞれ 82.6（65.2、152）及び 83.9（35.8、148）IU/dL であった。

大手術：

・術前及び術中にボニコグ　アルファ 80 IU/kg を単回静脈内投与したときの FVIII:C の $AUC_{0\text{-}72}$ の中央値（最小値、最大値）は、成人患者でそれぞれ 5,600（4,737、8,930）及び 6,331（5,042、9,466）IU*h/dL、小児患者でそれぞれ 4,551（3,762、8,393）及び 5,675（4,311、9,231）IU*h/dL であった。

・術前及び術中にボニコグ　アルファ 80 IU/kg を単回静脈内投与したときの FVIII:C の C_{max} の中央値（最小値、最大値）は、成人患者でそれぞれ 99.8（77.4、140）及び 105（77.6、147）IU/dL、小児患者でそれぞれ 93.5（66.1、174）及び 103（66.4、177）IU/dL であった。

・ボニコグ　アルファの添付文書では成人における周術期の止血管理について FVIII:C の血漿中目標ピーク値として小手術の場合は 40%～50%（40～50 IU/dL）、大手術の場合は 80%～100%（80～100 IU/dL）を設定しているが、ボニコグ　アルファ 50 IU/kg（小手術の場合）又は 80 IU/kg（大手術の場合）を単回静脈内投与したときの母集団 PK/PD モデルに基づく FVIII:C の C_{max} の予測値は、ほとんどの成人及び小児患者において当該血漿中目標ピーク値に達していた。さらに、実臨床においては個々の患者に対して投与量を調節することが可能であることから、個々の患者の臨床状態に応じて成人と同様の推奨用量の範囲で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 FVIII:C の活性値を達成することができると考えられる。

2.5.3.2.4 PK 及び PD に関する民族差評価

2.5.3.2.4.1 母集団 PK モデルに基づく PK パラメータの民族差評価

母集団 PK モデルの最終モデルに基づく成人のアジア人及び非アジア人における VWF:RCo の PK パラメータ（post-hoc 推定値）を予測した。その結果、病型 1 型及び 2 型のアジア人については症例数が限られていたものの、いずれの病型（1 型、2 型及び 3 型）についても、アジア人における VWF:RCo の各 PK パラメータ（体重あたりの CL、体重あたりの V_c 及び $t_{1/2z}$）の個々の推定値の範囲は非アジア人における個々の推定値の範囲に概

ね含まれており、VWF:RCo の PK パラメータについて、人種間（アジア人及び非アジア人）で臨床的に意味のある差はないと考えられた（詳細は 2.7.2.3.2.1 参照）。

- 1 型及び 2 型のアジア人における VWF:RCo の体重あたりの CL の個別値（いずれも 1 例）はそれぞれ 0.0226 及び 0.0354 dL/h/kg であり、1 型及び 2 型の非アジア人における VWF:RCo の体重あたりの CL の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ 0.033（0.0219、0.0543）及び 0.0248（0.0152、0.0525）dL/h/kg であった。また、VWF:RCo の体重あたりの CL の中央値（最小値、最大値）は、3 型のアジア人で 0.0246（0.0206、0.0611） dL/h/kg、3 型の非アジア人で 0.0324（0.0170、0.0876）dL/h/kg であった。
- 1 型及び 2 型のアジア人における VWF:RCo の体重あたりの V_c の個別値（いずれも 1 例）はそれぞれ 0.435 及び 0.69 dL/kg であり、1 型及び 2 型の非アジア人における VWF:RCo の体重あたりの V_c の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ 0.612（0.439、0.877）及び 0.498（0.338、0.837）dL/kg であった。また、VWF:RCo の体重あたりの V_c の中央値（最小値、最大値）は、3 型のアジア人で 0.546（0.388、1.11）dL/kg、3 型の非アジア人で 0.582（0.339、1.43）dL/kg であった。
- 1 型及び 2 型のアジア人における VWF:RCo の $t_{1/2z}$ の個別値（いずれも 1 例）はそれぞれ 21.9 及び 19.4 時間であり、1 型及び 2 型の非アジア人における VWF:RCo の $t_{1/2z}$ の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ 20.1（13.7、21.8）及び 19.4（13.2、26.4）時間であった。また、VWF:RCo の $t_{1/2z}$ の中央値（最小値、最大値）は、3 型のアジア人で 19.8（15.9、24.7）時間、3 型の非アジア人で 17.8（10.4、26.5）時間であった。

2.5.3.2.4.2 母集団 PK/PD モデルに基づく PD パラメータの民族差評価

母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく成人のアジア人及び非アジア人における FVIII:C の PD パラメータ（post-hoc 推定値）を予測した。その結果、病型 1 型及び 2 型のアジア人については症例数が限られていたものの、いずれの病型（1 型、2 型及び 3 型）についても、アジア人における個々の推定値の範囲は非アジア人における個々の推定値の範囲に概ね含まれており、FVIII:C の PD パラメータ〔K_{out}、$V_{FVIII:C}$ 及び最大阻害効果（I_{max}）〕について、人種間（アジア人及び非アジア人）で臨床的に意味のある差はないと考えられた（詳細は 2.7.2.3.2.2 参照）。

- 1 型及び 2 型のアジア人における K_{out} の個別値（いずれも 1 例）はそれぞれ 2.47 及び 2.25 1/h であり、1 型及び 2 型の非アジア人における K_{out} の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ 2.54（1.33、4.05）及び 2.53（0.577、4.75）1/h であった。また、K_{out} の中央値（最小値、最大値）は、3 型のアジア人で 4.25（0.388、5.40）1/h、3 型の非アジア人で 2.03（0.124、7.86）1/h であった。
- 1 型及び 2 型のアジア人における $V_{FVIII:C}$ の個別値（いずれも 1 例）はそれぞれ 29.3 及び 25.7 dL であり、1 型及び 2 型の非アジア人における $V_{FVIII:C}$ の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ 34.5（28.0、38.2）及び 36.3（27.7、51.6）dL であった。また、$V_{FVIII:C}$ の中央値（最小値、最大値）は、3 型のアジア人で 33.7（29.4、34.3）dL、3 型の非アジア人で 34.7（22.3、57.0）dL であった。
- 1 型及び 2 型のアジア人における I_{max} の個別値（いずれも 1 例）はそれぞれ 0.971 及び 0.97 であり、1 型及び 2 型の非アジア人における I_{max} の中央値（最小値、最大値）は

0.966（0.949、0.983）及び 0.964（0.897、0.991）であった。また、I_{max} の中央値（最小値、最大値）は、3 型のアジア人で 0.977（0.941、0.981）、3 型の非アジア人で 0.973（0.853、0.984）であった。

2.5.3.2.4.3 母集団 PK 及び PK/PD モデルに基づく日本人小児の仮想集団を用いたシミュレーション

日本人の小児 VWD 患者に対するボニコグ　アルファの用法及び用量の妥当性を裏付けるため、母集団 PK モデルの最終モデル及び母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく日本人小児の仮想集団を用いたシミュレーションを実施し、日本人小児（18 歳未満、計 600 例）における VWF:RCo の PK パラメータ及び FVIII:C の PD パラメータを予測した。その結果、日本人小児（仮想集団）と非日本人小児（18 歳未満、計 28 例、臨床試験に組み入れられた患者集団）間の VWF:RCo の PK パラメータ及び FVIII:C の PD 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。当該シミュレーションの主な結果の要約を以下に示した（詳細は 2.7.2.3.2.3 参照）。なお、日本人小児の仮想集団と臨床試験に組み入れられた非日本人小児の比較の際には、それぞれ中央値（2.5 パーセンタイル値、97.5 パーセンタイル値）及び中央値（最小値、最大値）を用いた。また、臨床試験に組み入れられた非日本人小児の例数は少数であったため、解釈には留意する必要がある。

PK：

- 病型 1 型、2 型及び 3 型における体重あたりの CL は、日本人小児の仮想集団でそれぞれ 0.0543（0.0287、0.131）、0.0547（0.0261、0.143）及び 0.0535（0.0286、0.137） dL/h/kg、臨床試験に組み入れられた非日本人小児でそれぞれ 0.0569（0.0344、0.141）、0.0416（0.0329、0.0552）及び 0.0528（0.0316、0.0773）dL/h/kg であった。
- 病型 1 型、2 型及び 3 型における体重あたりの V_c は、日本人小児の仮想集団でそれぞれ 0.737（0.442、1.28）、0.735（0.439、1.29）及び 0.747（0.447、1.27）dL/kg、臨床試験に組み入れられた非日本人小児でそれぞれ 0.756（0.478、1.19）、0.650（0.461、0.773）及び 0.656（0.479、0.932）dL/kg であった。
- 病型 1 型、2 型及び 3 型における $t_{1/2z}$ は、日本人小児の仮想集団でそれぞれ 14.2（9.18、20.8）、14.2（8.51、21.4）及び 14.2（9.00、20.7）時間、臨床試験に組み入れられた非日本人小児でそれぞれ 13.7（8.96、15.8）、15.9（14.1、17.4）及び 13.9（11.9、15.8）時間であった。

PD：

- 病型 1 型、2 型及び 3 型における K_{out} は、日本人小児の仮想集団でそれぞれ 6.66（2.30、23.7）、6.6（2.27、24.4）及び 7.03（2.47、23.3）1/h、臨床試験に組み入れられた非日本人小児でそれぞれ 6.42（2.14、91.7）、4.46（3.47、6.05）及び 5.16（2.69、10.2）1/h であった。
- 病型 1 型、2 型及び 3 型における $V_{FVIII:C}$ は、日本人小児の仮想集団でそれぞれ 17.7（8.11、36.4）、17.7（7.66、33.8）及び 17.6（8.03、34.9）dL、臨床試験に組み入れられた非日本人小児でそれぞれ 14.7（9.24、27.8）、29.9（19.8、36.4）及び 25.2（12.0、43.9）dL であった。

・病型 1 型、2 型及び 3 型における Hill 係数は、日本人小児の仮想集団でそれぞれ 1.02（0.457、2.13）、1.04（0.479、2.24）及び 2.25（0.936、4.84）、臨床試験に組み入れられた非日本人小児でそれぞれ 1.25（0.759、1.78）、1.03（0.534、1.70）及び 2.52（0.956、7.32）であった。
・病型 1 型、2 型及び 3 型における I_{max} は、日本人小児の仮想集団でそれぞれ 0.972（0.928、0.989）、0.971（0.931、0.989）及び 0.974（0.932、0.989）、臨床試験に組み入れられた非日本人小児でそれぞれ 0.98（0.972、0.995）、0.97（0.955、0.985）及び 0.971（0.948、0.980）であった。

2.5.3.2.5 有効性の曝露－反応解析

有効性の曝露－反応解析の主な結果の要約を以下に示した（詳細は 2.7.2.3.3 参照）。

小児での出血時の止血治療と管理の適応に係る探索的な有効性の曝露－反応解析

・出血事象の発現時と比較して、出血事象の終了時には VWF:RCo 及び FVIII:C が上昇していたと考えられた。
・成人（18 歳以上）、小児（18 歳未満）、12 歳以上 18 歳未満の小児、6 歳以上 12 歳未満の小児及び 6 歳未満の小児における出血事象の終了時の VWF:RCo の推定値の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ 43.3（0.529、123）、46.2（0.500、153）、52.8（0.501、153）、46（0.500、114）及び 35.6（9.17、97.8）IU/dL、FVIII:C の推定値の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ 66.6（2.93、174）、47.4（3.15、176）、74.5（3.88、176）、36.3（3.15、124）及び 25.9（3.57、78.6）IU/dL であった。出血事象の終了時における FVIII:C の推定値の中央値は成人と比較して小児でやや低い傾向がみられたものの、VWF:RCo 及び FVIII:C のいずれについても推定値の範囲は成人と小児及び小児の年齢群間で概ね重なり合っており、臨床的に意味のある差はないと考えられた。

小児での周術期の止血管理の適応に係る探索的な有効性の曝露－反応解析

・周術期の止血管理の適応に係るボニコグ　アルファの有効性及び安全性を評価した臨床試験（071101 試験、071102 試験及び SHP677-304 試験）において PK データを入手した成人及び小児患者 23 例（うち 17 例では手術開始から 48 時間後までの間の PK 評価用検体を入手）のうち 19 例で止血効果判定が実施され、止血効果判定の内訳は、18 例で「著効」、1 例で「有効」であった。
・手術を行った各患者におけるボニコグ　アルファ及びアドベイトの実際の投与回数及び投与量（IU/kg）を考慮したときの、母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく VWF:RCo 及び FVIII:C の曝露量パラメータを推定した。その結果、術中の止血効果判定が「有効」であった患者 1 例における VWF:RCo 及び FVIII:C の C_{max} の推定値（それぞれ 90.6 及び 109 IU/dL）は、術中の止血効果判定が「著効」であった患者における推定値の中央値（それぞれ 90.9 及び 90.8 IU/dL）と同程度であった。術中の止血効果判定が「有効」であった患者 1 例における VWF:RCo 及び FVIII:C の C_{min} の推定値（それぞれ 0.507 及び 7.01 IU/dL）は術中の止血効果判定が「著効」であった患者における推定値の中央値（それぞれ 5.87 及び 30.1 IU/dL）よりも著しく低かったものの、FVIII:C が 40 IU/dL を超えて持続した期間は術中の止血効果判定が「有効」であった患者及び「著

効」であった患者で同程度であり、それぞれ 2.80 日（個別値）及び 2.85 日（推定値の中央値）であった。

2.5.3.2.6 安全性の曝露－反応解析

安全性の曝露－反応解析の主な結果の要約を以下に示した（詳細は 2.7.2.3.3 参照）。

- 出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理の各適応について安全性の曝露－反応解析を実施し、VWF:RCo の曝露量（$AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max}）と treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現頻度〔ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類に基づく〕の関連を評価した。
- いずれの適応についても、VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} の第 3 四分位群及び第 4 四分位群において TEAE がみられた患者の割合が高い傾向はみられず、VWF:RCo の曝露量と安全性の間には関連がないことが示唆された。

2.5.3.3 NCA

2.5.3.3.1 071102 試験

071102 試験に組み入れられた小児 VWD 患者 22 例から少数回採血により得られた PK 及び PD データを用いて、小児 VWD 患者におけるボニコグ　アルファ投与後の PK 及び PD プロファイルを評価するとともに、NCA を実施した。なお、NCA では、各年齢コホートを統合して各評価時点（被験者あたり、ボニコグ　アルファを投与前 1 時点及び投与後 3 時点の計 4 時点）における中央値（ベースライン補正なし及びベースライン補正あり）を用いた。主な結果の要約を以下に示した（詳細は 2.7.2.2.1 参照）。

- 小児 VWD 患者におけるボニコグ　アルファ投与後の PK（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB）及び PD（FVIII:C）のプロファイルは、成人 VWD 患者でこれまでに得られている PK 及び PD のプロファイルと概ね同様であった。
- 小児（18 歳未満）に対してボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときのベースライン補正後の VWF:RCo の各評価時点における中央値を用いて算出した $AUC_{0\text{-}96}$ は 12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 6 歳未満の小児でそれぞれ 904.8375、1,210.9625 及び 857.1375 IU*h/dL、C_{max} は 12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 6 歳未満の小児でそれぞれ 78.5、106.6 及び 60.5 IU/dL であり、VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}96}$ 及び C_{max} のいずれについても年齢コホート間で明らかな傾向はなかった。
- 小児（18 歳未満）に対してボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときのベースライン補正後の FVIII:C の各評価時点における中央値を用いて算出した $AUC_{0\text{-}96}$ は 12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 6 歳未満の小児でそれぞれ 3,418.75、3,425.5 及び 1,766.25 IU*h/dL、C_{max} は 12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 6 歳未満の小児でそれぞれ 86.5、75 及び 87 IU/dL であり、FVIII:C の $AUC_{0\text{-}96}$ は 6 歳未満の小児でやや低い傾向がみられたが、C_{max} は年齢コホート間で明らかな傾向はなかった。

2.5.3.3.2 SHP677-304 試験

本試験では、コホート 4 の被験者 1 例においてベースライン来院時に多数回採血により得られた PK 及び PD データを用いて、NCA に基づく PK 及び PD パラメータを算出した（詳細は 2.7.2.2.2 参照）。

2.5.3.4 母集団 PK 解析、PK/PD 解析及び曝露－反応解析並びに NCA の結論

ボニコグ　アルファの臨床試験から得られた PK 及び PD データを用いて、小児 VWD 患者におけるボニコグ　アルファ投与後の PK 及び PD プロファイルを評価するとともに、母集団 PK 解析、PK/PD 解析及び曝露－反応解析並びに NCA を実施した。その結果、ボニコグ　アルファ投与後の PK 及び PD プロファイルは成人と小児で同様であり、ボニコグ　アルファを同一の体重換算用量で投与したときの PK（VWF:RCo）及び PD（FVIII:C）の曝露量に成人と小児及び小児の年齢群間で臨床的に意味のある差はないと考えられた。

また、母集団 PK 及び PK/PD 解析の結果、出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理のいずれの適応についても、個々の患者の臨床状態に応じて成人と同様の推奨用量の範囲でボニコグ　アルファの投与量を調節することで、小児患者においても成人で推奨されている VWF:RCo 及び FVIII:C の目標活性値を達成することができると考えられた。

母集団 PK 及び PK/PD モデルに基づく成人の PK 及び PD パラメータに、人種間（アジア人及び非アジア人）で臨床的に意味のある差はないと考えられた。また、母集団 PK モデルの最終モデル及び PK/PD モデルの最終モデルにおいて人種は共変量として含まれなかった。さらに、母集団 PK 及び PK/PD モデルに基づく日本人小児の仮想集団を用いたシミュレーションの結果、日本人小児（仮想集団）と非日本人小児（臨床試験に組み入れられた患者集団）間で PK 及び PD 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。

以上より、出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理においては、日本人及び非日本人にかかわらず、小児 VWD 患者においても、ボニコグ　アルファの既承認の添付文書に記載された成人と同一の用法及び用量で、目標とする VWF:RCo 及び FVIII:C の活性値を達成することが可能と考えられた。

2.5.3.5 免疫原性

071102 試験及び SHP677-304 試験において、小児 VWD 患者におけるボニコグ　アルファの免疫原性を評価した（詳細は 2.7.4.2.1.6 参照）。

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

SHP677-304 試験においては、071102 試験から移行し、出血時の止血治療と管理のためにボニコグ　アルファの投与を受けたコホート 5 の被験者 1 例で、SHP677-304 試験でのボニコグ　アルファの初回投与前となる 18 ヵ月目及び 21 ヵ月目（それぞれ、071102 試験での直近のボニコグ　アルファの投与から 756 日後及び 861 日後）、並びに初回投与後となる 24 ヵ月目、33 ヵ月目及び試験終了来院時に FVIII に対する IgG 抗体が陽性と判定された。当該被験者は両試験でアドベイトの投与は受けておらず、当該被験者におけるボニコグ　アルファの有効性及び安全性に対する FVIII に対する IgG 抗体の顕著な影響は認められなかっ

た。その他の被験者では、FVIII に対する結合抗体は認められなかった。また、SHP677-304 試験において、VWF、マウス IgG、CHO 由来タンパク質及び／又は rFurin に対する結合抗体が陽性と判定された被験者並びに VWF 又は FVIII に対する中和抗体が陽性と判定された被験者は認められなかった。

2.5.3.6 参考文献

[1] Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. Blood. 2005;106(1):11-7.

[2] Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. Blood. 2015;125(13):2019-28.

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、2.7.3 臨床的有効性の要約を示した。

日本人の小児 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　アルファの有効性は、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）の試験成績を外挿することにより評価した。各試験の評価では、OD 治療及び周術期の止血管理を受けた小児被験者（071102 試験：19 例及び SHP677-304 試験：18 例）の結果を用いた。有効性の併合解析では 2 つの解析対象集団〔OD の最大の解析対象集団（FAS）（OD FAS）及び手術の FAS（sFAS）〕を用いた。OD FAS には 071102 試験の OD 群又は SHP677-304 試験のコホート 5 でボニコグ アルファによる OD 治療を受け、止血効果判定結果が少なくとも 1 回得られたすべての小児被験者 21 例が採用された。sFAS には 071102 試験又は SHP677-304 試験のコホート 3、4 若しくは 5 で、周術期にボニコグ　アルファによる治療を受けた 6 例が採用された。OD 治療を受け、かつボニコグ　アルファの投与を必要とする手術を受けた被験者は、OD FAS 及び sFAS の両方に含めた。071102 試験及び SHP677-304 試験の結果は、それぞれ 2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2 に示した。併合解析の結果は 2.7.3.3.1 に示した。071102 試験及び SHP677-304 試験の試験成績を日本人の小児 VWD 患者に外挿することの妥当性の検討の詳細は、2.7.3.3.2 に示した。

2.5.4.1 071102 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

071102 試験 iCSR の要約を以下に示した。2.7.3 に示した有効性の結果は、データカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）までの OD 群及び手術群の FAS のデータを用いて実施した中間解析結果に基づいている。なお、有効性の結果は、併合解析に含めた評価項目に対応する主要な有効性評価項目の結果に限定して示した。

（1）被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細を、2.7.3.2.1.1 及び 2.7.3.2.1.2 に示した。

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.2-1 に示した。

26 例がボニコグ　アルファを少なくとも 1 回投与され、安全性データの解析対象集団に採用された。

OD 群では、25 例がボニコグ　アルファを少なくとも 1 回投与され、このうち 7 例（28.0%）にアドベイトを少なくとも 1 回投与された。24 例（96.0%）が試験を完了し、投与期間は約 12～17 ヵ月間であった。1 例（4.0%）が PK 及び PD 評価のためのボニコグ　アルファ投与後 319 日目に医師判断（定期補充療法の開始）により試験を中止した（最終投与は 313 日目）。

待期的手術群では、1 例にボニコグ　アルファが投与され、試験を完了した。

緊急手術群では、1 例にボニコグ　アルファ及びアドベイトが投与され、試験を完了した。緊急手術群の 1 例は、OD 群にも組み入れられた。

PK 及び PD 評価のためのボニコグ　アルファの投与を受け、その後ボニコグ　アルファによる治療を必要とする出血事象がみられなかった OD 群の 7 例を除き、OD 群の 18 例及び手術群の 2 例（OD 群にも組み入れられた 1 例を含む）の合計 19 例が FAS に採用された。

2）人口統計学的特性及びベースライン特性

FAS における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.2-2 に示した。

OD 群では、年齢の平均値（標準偏差）は 10.4（5.00）歳（範囲：1～17 歳）であった。12 歳以上 18 歳未満は 6 例（33.3%）であり、年齢の平均値（標準偏差）は 16.0（1.55）歳（範囲：13～17 歳）であった。6 歳以上 12 歳未満は 9 例（50.0%）であり、年齢の平均値（標準偏差）は 9.1（2.15）歳（範囲：6～11 歳）であった。6 歳未満は 3 例（16.7%）であり、年齢の平均値（標準偏差）は 3.0（2.00）歳（範囲：1～5 歳）であった。

OD 群 18 例の VWD の病型は、1 型 2 例（11.1%）、2A 型 3 例（16.7%）、2B 型 2 例（11.1%）及び 3 型 11 例（61.1%）であった。

待期的手術群の 1 例は 12 歳の [redacted] 型 VWD の被験者であり、緊急手術群の 1 例は 6 歳の [redacted] 型 VWD の被験者であった。

（2）主な有効性の結果

1）OD 治療の止血効果

主要評価項目は止血効果であった。止血効果はボニコグ　アルファ投与による手術以外の出血事象に対する治療が奏効した被験者数及び割合により評価した。

OD 治療の止血効果の詳細を 2.7.3.2.1.3 に示した。

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。これらの出血事象の特徴を以下に示した。

- 出血の原因：自然出血 13 例 33 件、外傷性出血 15 例 52 件、月経出血 2 例 11 件、原因不明 5 例 8 件。月経過多は自然出血として報告された。
- 出血の重症度：軽度 13 例 48 件、中等度 13 例 31 件、重度 2 例 2 件、重症度不明 3 例 23 件
- 出血部位：鼻粘膜 7 例 25 件、関節 6 例 17 件、歯肉粘膜 5 例 11 件、筋肉 4 例 7 件、皮膚 3 例 4 件、軟部組織 3 例 3 件、口腔粘膜 2 例 3 件、出血部位不明 1 例 1 件、多発／その他 13 例 33 件

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。

表 2.5.4.1-1　年齢群、VWD の病型及び出血の重症度別の OD 治療の止血効果（071102 試験：FAS）

	N	Number of Treated Nonsurgical BEs with Efficacy Rating	Efficacy Rating
Overall	18	98	Excellent: 97 (99.0); Good: 1 (1.0)
By age group			
≥12 <18 years	6	52	Excellent: 52 (100.0)
≥6 <12 years	9	36	Excellent: 35 (97.2); Good: 1 (2.8)
<6 years	3	10	Excellent: 10 (100.0)
By VWD type			
Type 1	2	12	Excellent: 12 (100.0)
Type 2A	3	32	Excellent: 32 (100.0)
Type 2B	2	5	Excellent: 5 (100.0)
Type 3	11	49	Excellent: 48 (98.0); Good: 1 (2.0)
By severity			
Minor	13	48	Excellent: 48 (100.0)
Moderate	13	30	Excellent: 29 (96.7); Good: 1 (3.3)
Major/severe	2	2	Excellent: 2 (100.0)
Unknown	3	18	Excellent: 18 (100.0)

Source: 071102 iCSR, Table 11.e, 15.2.1.1.1, 15.2.1.1.2, 15.2.2.2.3, 15.2.2.1.1, 15.2.2.1.2 and 15.2.2.2.3
"N" represents the number of subjects within each category.
Percentages were based on BEs with known hemostatic efficacy ratings.

2）周術期の止血管理の有効性

周術期の止血効果の有効性の詳細を 2.7.3.2.1.4 に示した。

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。

[redacted]型 VWD の 12 歳[redacted]性 1 例は、口腔粘膜を用いた第 2 期粘膜尿道下裂再建術を受けた。

[redacted]型 VWD の 6 歳[redacted]性 1 例は、トンネル型中心静脈カテーテル及び皮下ポート除去の緊急手術を受けた。

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。

3）ボニコグ　アルファの投与回数及び投与量

治験薬の投与量及び投与回数の詳細を 2.7.3.2.1.5 に示した。

被験者の年齢群及び VWD の病型を問わず、投与回数が報告された手術以外の出血事象（98 件）の多く〔81.6%（80 件）〕でボニコグ　アルファの投与回数は 1 回であった。2 回

投与された出血事象は 12 件（12.2%）、3 回投与された出血事象は 4 件（4.1%）及び 5 回超投与された出血事象は 2 件（2.0%）であった。出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファの総投与量の平均値（標準偏差）は 64.40（48.349）IU/kg、投与 1 回あたりの投与量の平均値（標準偏差）は 48.36（8.079）IU/kg であった。出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファの総投与量及び投与 1 回あたりの投与量は、すべての年齢群及び VWD の病型で同程度であった。

ボニコグ　アルファを投与された出血事象 104 件のうち、アドベイトが併用投与された出血事象は 28 件（7 例）であり、いずれの事象もアドベイトの投与は 1 回のみであった。出血事象 1 件あたりのアドベイトの総投与量の平均値（標準偏差）は 30.75（8.576）IU/kg であった。

1 例で行われた 1 件の緊急手術における術前及び術後のボニコグ　アルファの投与量は、それぞれ 62.07 IU/kg（単回投与）及び 248.28 IU/kg（4 回投与の合計、1 回投与量は各 62.07 IU/kg）であり、1 例で行われた 1 件の待期的手術ではそれぞれ 98.78 IU/kg（2 回投与の合計、1 回投与量は 49.16 IU/kg 及び 49.62 IU/kg）及び 55.05 IU/kg（2 回投与の合計、1 回投与量は 28.36 IU/kg 及び 26.69 IU/kg）であった。また、当該緊急手術における術前及び術後のアドベイトの投与量は、それぞれ 46.55 IU/kg（単回投与）及び 186.21 IU/kg（4 回投与の合計、1 回投与量は各 46.55 IU/kg）であり、一方、待期的手術ではアドベイトは併用投与されなかった。

2.5.4.2 SHP677-304 試験（継続投与試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

SHP677-304 試験 iCSR〔データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）〕の要約を、2025 年 [redacted] 月に試験が完了〔総括報告書（CSR）作成が完了〕したため、最終データに基づき更新し、以下に示した。2.7.3 に示した有効性の解析は、FAS のデータを用いて実施した。FAS には、071102 試験から移行し、小児の OD コホート（コホート 5）で OD 治療を継続した 16 例及びコホート 5 で手術を受けた 2 例、並びにボニコグ　アルファによる定期補充療法中に手術を受けた 2 例（コホート 3 及び 4）が採用された。FAS と安全性データの解析対象集団は同一であった。有効性の併合解析における評価項目に対応する主要な有効性評価項目の結果を示した。

（1）被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細を、2.7.3.2.2.1 及び 2.7.3.2.2.2 に示した。

1）被験者の内訳

小児の OD コホート（コホート 5）及び手術を受けた小児被験者における被験者の内訳を、それぞれ表 2.7.3.2-7 及び表 2.7.3.2-8 に示した。

19 例が 071102 試験から OD コホート（コホート 5）に移行した。本試験で投与されなかった 3 例は FAS に採用されなかった。小児の OD コホート（コホート 5）の安全性データの

解析対象集団 16 例のうち、15 例（93.8%）が試験を完了し、1 例（6.3%）が試験を中止した（中止理由：治験依頼者による中止）。

OD 治療を受け FAS に採用されたコホート 5 の 16 例のうち、2 例がボニコグ　アルファによる周術期の止血管理を受けた。また、定期補充療法コホート（コホート 3 及び 4）の 2 例が手術を受け、合計で 4 例（合計で 5 件の手術）が FAS に採用された。手術を受けた 4 例のうち、3 例（75.0%）が試験を完了し、1 例（25.0%）が試験を中止した（中止理由：医師判断）。

2）人口統計学的特性及びベースライン特性

小児の OD コホート（コホート 5）及び手術を受けた小児被験者（コホート 3、4 及び 5）における被験者背景を、それぞれ表 2.7.3.2-9 及び表 2.7.3.2-10 に示した。

小児の OD コホート（コホート 5）では、年齢の平均値（標準偏差）は 10.4（5.40）歳（範囲：2～18 歳）であり、6 歳未満 3 例、6 歳以上 12 歳未満 5 例、12 歳以上 18 歳以下 8 例であった。VWD の病型は、1 型 4 例（25.0%）、2A 型 1 例（6.3%）、2B 型 3 例（18.8%）及び 3 型 8 例（50.0%）であった

手術を受けた 4 例では、年齢の平均値（標準偏差）は [redacted]（1.50）歳（範囲：12～15 歳）であった。VWD の病型は、1 型 2 例（50.0%）（コホート 4 及び 5）、2B 型 1 例（25.0%）（コホート 5）及び 3 型 1 例（25.0%）（コホート 3）であった。

（2）主な有効性の結果

1）OD 治療の止血効果

OD 治療の止血効果の詳細を 2.7.3.2.2.3 に示した。

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。

2）周術期の止血管理の有効性

周術期の止血効果の有効性の詳細を 2.7.3.2.2.4 に示した。

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。

3）ボニコグ　アルファの投与回数及び投与量

ボニコグ　アルファの投与回数及び投与量の詳細を 2.7.3.2.2.5 に示した。

出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファの投与回数の平均値（標準偏差）は 1.1（0.65）回、中央値（最小値、最大値）は 1.0（1、8）回であり、総投与量の平均値（標準偏差）は 56.109（33.1312）IU/kg であった。

7 例（43.8%）46 件の出血事象にアドベイトが併用投与された。出血事象 1 件あたりのアドベイトの投与回数の平均値（標準偏差）は 1.1（0.25）回であり、総投与量の平均値（標準偏差）は 39.217（11.0752）IU/kg であった（表 2.7.3.2-11）。

手術を受けた 4 例の 5 件の手術においてボニコグ　アルファが合計 16 回投与された。その内訳は、生検を伴う上部消化管内視鏡検査の小手術で 3 回（術前プライミング投与、術前ボーラス投与及び術後投与各 1 回）、部分半月板切除を伴う関節鏡検査の小手術で 4 回（術前ボーラス投与 1 回及び術後投与 3 回）、左膝関節鏡視下外側半月板部分切除の小手術で 4 回（術前ボーラス投与 1 回及び術後投与 3 回）、乳歯の抜歯の口腔外科手術で 2 回（術前プライミング投与及び術前ボーラス投与各 1 回）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で 3 回（術前ボーラス投与 1 回及び術後投与 2 回）であった。

手術 1 件あたりのボニコグ　アルファの体重あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 166.930（59.2875）IU/kg、1 日投与量の平均値（標準偏差）は 51.340（6.0039）IU/kg であった。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、その投与量の平均値（標準偏差）は、プライミング投与が 51.480（2.0930）IU/kg、ボーラス投与が 47.832（12.7187）IU/kg であり、また、術前投与における 1 回投与量は 26.48～59.3 IU/kg であった。さらに、3 例 4 件の手術で術後にボニコグ　アルファが 1～3 回投与され、その投与量の平均値（標準偏差）は 123.133（59.1793）IU/kg、1 日投与量の平均値（標準偏差）は 53.825（4.6783）IU/kg であり、術後投与における 1 回投与量は 48.15～59.3 IU/kg であった。アドベイトは再発性鼻出血に対する粘膜下グルブラン注射の小手術 1 件で術前に 1 回ボーラス投与され、その投与量は 37.04 IU/kg であった。

なお、市販のボニコグ　アルファによる止血管理が行われたため参考データとして情報収集した第 3 大臼歯抜歯の大手術（2.5.4.2（2）2））では、周術期にボニコグ　アルファが 4 回投与された（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.4.9 及び Listing 16.2.6.5）。

2.5.4.3 併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

：添付資料番号 5.3.5.3（評価）

（1）被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細を、2.7.3.3.1.1 及び 2.7.3.3.1.2 に示した。

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。

併合解析では 2 つの解析対象集団（OD FAS 及び sFAS）を用いた。OD FAS には 071102 試験に組み入れられ、071102 試験の OD 群及び／又は SHP677-304 試験の小児の OD コホート（コホート 5）でボニコグ　アルファによる OD 治療を受け、少なくとも 1 回の止血効果判定結果が得られた 21 例が採用された。sFAS には 071102 試験（手術群）又は SHP677-304 試験（コホート 3、4 又は 5 のいずれか）で治験薬による周術期の止血管理を受けた 6 例（7 件の手術）が採用された。なお、市販のボニコグ　アルファによる周術期の止血管理を受けた大手術は併合解析に含めなかった。

2）人口統計学的特性及びベースライン特性

OD FAS の 21 例及び安全性データの解析対象集団のうち周術期に治験薬が投与された 6 例における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3-2 に示した。

OD FAS の 21 例の年齢は、6 歳未満 5 例（23.8%）（[redacted] 歳 2 例、[redacted] 歳 2 例、[redacted] 歳 1 例）、6 歳以上 12 歳未満 9 例（42.9%）及び 12 歳以上 18 歳未満 7 例（33.3%）であった。試験開始時の年齢の平均値（標準偏差）は 9.9（5.44）歳（範囲：1～17 歳）であった。被験者の多くは白人で、非ヒスパニック系／ラテン系であり、欧州に居住していた。性別の割合は男性及び女性で同程度であった。VWD の病型は、1 型 4 例（19.0%）、2 型 6 例（28.6%）及び 3 型 11 例（52.4%）であった。

安全性データの解析対象集団のうち周術期に治験薬が投与された 6 例の年齢は、6 歳以上 12 歳未満 3 例（50.0%）及び 12 歳以上 18 歳未満 3 例（50.0%）であった。試験開始時の年齢の平均値（標準偏差）は 10.8（2.48）歳（範囲：6～13 歳）であった。すべての被験者は白人で、非ヒスパニック系／ラテン系であった。被験者の多くは男性で、米国又はカナダに居住していた。VWD の病型は、1 型 3 例（50.0%）、2 型 1 例（16.7%）及び 3 型 2 例（33.3%）であった。

（2）主な有効性の結果

1）OD 治療の止血効果

有効性の併合解析の主要評価項目は止血効果であった。止血効果は、手術以外の出血事象に対する治療が奏効した被験者数及び割合により評価した〔2.7.3.1.2.3（2）6）〕。

OD 治療の止血効果の詳細を 2.7.3.3.1.3 に示した。

OD FAS の 21 例における 270 件の出血事象に対してボニコグ　アルファが投与された。これらの出血事象の特徴を以下に示した。

・出血の原因：外傷性出血 137 件、自然出血 106 件、月経出血 16 件、原因不明 11 件。月経過多は自然出血として報告された。
・出血の重症度：軽度 139 件、中等度 98 件、重度／大出血 8 件、重症度不明 25 件
・出血部位：粘膜 111 件、関節 54 件、皮膚 25 件、筋肉 19 件、軟部組織 18 件、月経 21 件、中枢神経系 5 件、体腔 4 件、血尿 1 件、出血部位不明 1 件、その他 65 件

OD FAS における手術以外の出血事象に対する止血効果を表 2.7.3.3-3 に示した。

21 例全例（100%）で治療が奏効した（95%信頼区間：[83.9, 100.0]）。止血効果判定スコアの平均値（標準偏差）は 1.0（0.07）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 12.9（11.39）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 270 件のうち、止血効果判定結果が得られた出血事象は 263 件であった。263 件すべての止血効果が「著効」（259 件）又は「有効」（4 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：[98.6, 100.0]）。

年齢層別の止血効果について、6 歳未満の 5 例では、47 件の出血事象に対してボニコグ　アルファが投与され、1 例あたりの出血事象の件数の平均値（標準偏差）は 9.4（9.34）であり、ほとんどの出血事象の止血効果が「著効」〔46 件（97.9%）〕であった。6 歳以上 12 歳未満の 9 例では、134 件の出血事象に対してボニコグ　アルファが投与され、1 例あたりの出血事象の件数の平均値（標準偏差）は 14.9（13.92）であり、ほとんどの出血事象の止血効果が「著効」〔130 件（97.0%）〕であった。12 歳以上 18 歳未満の 7 例では、89 件の出血事象に対してボニコグ　アルファが投与され、1 例あたりの出血事象の件数の平均値（標準偏差）は 12.7（9.96）であり、ほとんどの出血事象の止血効果が「著効」〔83 件（93.3%）〕であった。年齢層、性別及び VWD の病型を問わず、止血効果判定結果が得られたすべての被験者で治療が奏効した〔有効性の併合解析（ISE）／安全性の併合解析（ISS）Table 15.2.1.1.1.B、Table 15.2.1.1.2.B 及び Table 15.2.1.1.3B〕。

2）周術期の止血管理の有効性

周術期の止血管理の有効性の詳細を 2.7.3.3.1.4 に示した。

7 件の手術（小手術 6 件及び口腔外科手術 1 件）で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は、判定結果が得られたすべての手術〔6 件（100%）〕で「著効」であった（95%信頼区間：[54.1, 100.0]）。

術中の止血効果は、判定結果が得られたすべての手術〔6 件（100%）〕で「著効」であった（95%信頼区間：[54.1, 100.0]）。なお、術中の止血効果が「著効」であった小手術 1 件（20.0%）の全般的止血効果は欠測であった。

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、評価が得られた 6 件の手術すべてで「著効」であった。

（3）ボニコグ　アルファの投与回数及び投与量

治験薬の投与量及び投与回数の詳細を 2.7.3.3.1.5 に示した。

被験者の年齢層、出血の重症度及び VWD の病型を問わず、手術以外の出血事象の多く〔87.8%（237/270 件）〕でボニコグ　アルファの投与回数は 1 回であった。2 回投与された

出血事象は 19 件（7.0%）、3 回投与された出血事象は 4 件（1.5%）、5 回投与された出血事象は 1 件（0.4%）及び 5 回超投与された出血事象は 3 件（1.1%）であった。

出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファの総投与量の平均値（標準偏差）は 59.2（39.68）IU/kg、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 であった。出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファの総投与量（IU/kg）及び投与 1 回あたりの投与量（IU/kg）は、すべての年齢層及び VWD の病型で同程度であった。

ボニコグ　アルファを投与された出血事象 270 件のうち、アドベイトが併用投与された出血事象は 74 件（10 例）であり、3 件を除きいずれの事象もアドベイトの投与回数は 1 回であった。出血事象 1 件あたりのアドベイトの総投与量の平均値（標準偏差）は 36.0（10.95）IU/kg であった。

手術を受けた 6 例の 7 件の手術では、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（平均値 1.4 回）投与され、その投与量の平均値（標準偏差）は 71.85（21.077）IU/kg、1 回あたりの投与量は 26.48～62.07 IU/kg であった。術中にボニコグ　アルファを投与された手術はなかったが、6 件の手術で術後にボニコグ　アルファが 1～4 回（平均値 2.5 回）投与され、その投与量の平均値（標準偏差）は 132.64（77.795）IU/kg、1 回あたりの投与量は 26.69～62.07 IU/kg であった。その一方、アドベイトは、2 件の手術で術前に各 1 回投与され、その投与量の平均値（標準偏差）は 41.80（6.726）IU/kg であった。また、術後にアドベイトが投与された手術は 1 件であり、その投与量は 186.21 IU/kg、投与回数は 4 回であった。

2.5.4.4 071102 試験及び SHP677-304 試験の試験成績を日本人の小児 VWD 患者に外挿することの妥当性

071102 試験及び SHP677-304 試験の試験成績を踏まえた非日本人の小児 VWD 患者における OD 治療及び周術期止血管理の評価の妥当性の検討の詳細を、2.7.3.3.2.1 に示した。また、071102 試験及び SHP677-304 試験の試験成績を日本人の小児 VWD 患者に外挿することの妥当性の検討の詳細を 2.7.3.3.2.2 に示した。

2.7.3.3.2.1 に示したとおり、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に基づき、非日本人の小児患者のすべての年齢層について、OD 治療におけるボニコグ　アルファの有効性及び安全性が確認できたと考えられた。また、一部データが限定的であるものの、周術期の止血管理においてもボニコグ　アルファの有効性及び安全性が確認できたと考えられた。

また、2.7.3.3.2.2 に示したとおり、ボニコグ　アルファの作用機序、疾患特性の民族間の類似性（2.5.1.2）、並びに成人でみられた民族間の PK（VWF:RCo）、PD（FVIII:C）及び治療反応（有効性及び安全性）の類似性（2.7.2.3 及び 2.7.3.3.2.2）を踏まえると、小児においても民族間で同様の PK、PD 及び治療反応の関係が期待できる。母集団 PK 及び PK/PD モデルを用いたシミュレーションの結果から PK 及び PD パラメータは日本人及び非日本人の小児間で同程度であると考えられたことから、小児の OD 治療及び周術期の止血管理のいずれについても、民族的要因はボニコグ　アルファの PK、PD 及び治療反応に大きく影響することはないと考えられた。

以上より、071102 試験及び SHP677-304 試験の非日本人の小児患者で確認された OD 治療及び周術期の止血管理におけるボニコグ　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し、日本人の小児患者に対する有効性及び安全性を評価することは妥当と考えた。

2.5.4.5 18 歳未満の VWD 患者における用法及び用量の設定根拠

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の設定根拠の詳細を 2.7.3.4.1 に、周術期の止血管理に係る用法及び用量の設定根拠の詳細を 2.7.3.4.2 に示した。

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。

2.5.4.6 参考文献

該当なし。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、2.7.4 臨床的安全性の要約を示した。

日本人の小児 VWD 患者に対する安全性は今回得られた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）の試験成績を外挿することにより評価した（2.7.3.3.2.2）。

2.5.5.1 薬理学的分類における安全性プロファイル

ボニコグ　アルファの薬理学的分類に特徴的な潜在的リスク又は有害作用は、血栓症／血栓塞栓性事象、免疫原性／中和抗体の発現及び過敏症／アレルギー反応である。

VWD と診断された患者で FVIII:C 値の上昇が血栓症の危険因子として報告されているが[1][2][3][4]、これは VWD においてはまれな事象で、止血を維持するために VWF/FVIII 濃縮製剤の投与を繰り返している患者においてのみ報告されており、その発現率は年間 12,640 回の投与につき 7 例である[3][5]。

血漿分画製剤による治療を受けている患者における VWF インヒビターの発生は、まれではあるが重篤な合併症であり、VWD 患者の 5～10%（多くは 3 型の患者）にみられることが知られている[6][7]。

インヒビターが発生した患者の一部では、VWF 製剤の有効性が減弱又は消失し、これらの患者は時にアナフィラキシー反応を起こすことがある[8]。

2.5.5.2 主な安全性所見

2.5.5.2.1 治験対象集団

071102 試験、SHP677-304 試験及び併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）の安全性データの解析対象集団の被験者の人口統計学的特性、既往歴及び併用薬を以下に要約した。

全体で、被験者の年齢は、071102 試験及び併合解析では 1 歳から 17 歳まで、SHP677-304 試験では 2 歳から 18 歳までであった。併合解析では、6 歳未満が 5 例（18.5%）、6 歳以上 12 歳未満が 11 例（40.7%）、12 歳以上 18 歳未満が 11 例（40.7%）であった。男性より女性の方がやや多く、被験者の多くは白人で、1 型 VWD が 7 例（25.9%）、2A 型 VWD が 6 例（22.2%）、2B 型 VWD が 3 例（11.1%）、3 型 VWD が 11 例（40.7%）であった。

SHP677-304 試験で 4 例以上にみられた既往歴は、鉄欠乏性貧血、中耳炎、上気道感染及び嘔吐であり、併合解析では鉄欠乏性貧血及び喘息であった。071102 試験では、最もよくみられた既往歴は造血／リンパ系（13 例）であり、次いで眼、耳、鼻及び喉（12 例）であった。

薬効分類別で最も多く使用された併用薬は、071102 試験では blood and blood forming organs、nervous system、anti-infectives for systemic use、respiratory system 及び alimentary tract and metabolism（10 例以上）、SHP677-304 試験では analgesics、antihemorrhagics 及び antibacterials for systemic use（10 例以上）、併合解析では analgesics、antihemorrhagics 及び antibacterials for systemic use（15 例以上）であった。

2.5.5.2.2 曝露状況

071102 試験、SHP677-304 試験及び併合解析の安全性データの解析対象集団における被験者の内訳及びボニコグ　アルファへの曝露状況について要約する。

071102 試験及び SHP677-304 試験で出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファを投与した小児被験者 27 例を併合解析に含めた。

071102 試験では、OD 群 25 例、待期的手術群 1 例及び緊急手術群 1 例（OD 群で治療を受け、緊急手術を受けたため、OD 群と緊急手術群の両方に組み入れられた。）の計 26 例を安全性データの解析対象集団に採用した。25 例が試験を完了し、OD 群の 1 例が治験担当医師の判断（定期補充療法を開始するため）により試験を中止した（071102 試験 iCSR Section 10.1）。

SHP677-304 試験では、071102 試験から移行し、継続して OD 治療を受けた被験者（コホート 5）16 例、071102 試験から移行し、OD 治療からボニコグ　アルファによる定期補充療法に切り替えた被験者（コホート 3）1 例、ボニコグ　アルファによる定期補充療法を受ける新規に組み入れられた小児被験者（コホート 4）1 例の計 18 例を安全性データの解析対象集団に採用した。18 例のうち 4 例（コホート 5 の 2 例、コホート 3 及び 4 の各 1 例）における 5 件の手術でボニコグ　アルファを投与した。16 例（コホート 5 の 15 例及びコホート 3 の 1 例）が試験を完了した。1 例（コホート 5）が試験を中止した。中止理由は治験依頼者による中止であった。2 件の手術を受けた 1 例（コホート 4）がボニコグ　アルファを投与した 2 件目の手術から 113 日目に試験を中止した。中止理由は医師の判断（若年性特発性関節炎と診断されたため）であった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.1.1.1.2、Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.6.5 及び SHP677-304 試験 Table 14.1.1.1.2a）。

071102 試験の OD 群ではボニコグ　アルファを合計 151 回投与した。1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 358.42（314.668） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 17,088.0（19,303.31） IU であった。アドベイトは 7 例に合計 33 回投与した。1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 143.30（90.865） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 6,463.9（5,179.58） IU であった（071102 試験 iCSR Table 15.3.7.1）。全体で、ボニコグ　アルファの出血事象 1 件あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 64.40（48.349） IU/kg、アドベイトの出血事象 1 件あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 30.75（8.576） IU/kg であった（071102 試験 iCSR Table 15.2.2.2.3）。

待期的手術群 1 例及び緊急手術群 1 例の 2 例では、周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファを合計 9 回投与した。周術期におけるボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 232.08（110.676） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 6,825.0（2,015.25） IU であった。アドベイトは緊急手術群の 1 例に合計 5 回投与した。投与量は 232.76 IU/kg、投与単位数は 4,050.0 IU であった（071102 試験 iCSR Table 15.3.7.1.3）。

SHP677-304 試験では、コホート 5 の 16 例にみられた 167 件の出血事象に対してボニコグ　アルファを投与した。全体で、OD 治療のための出血 1 件あたりのボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 56.11（33.13） IU/kg であった。アドベイトは 7 例に合計 46 回投与した。OD 治療のための出血 1 件あたりのアドベイトの投与量の平均値（標準偏差）は 39.22（11.08） IU/kg であった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.2.1.9）。

手術を受けた 4 例では、手術（合計 5 件）1 件あたりのボニコグ　アルファの体重あたりの累積投与量の平均値（標準偏差）は 166.9（59.29） IU/kg であった。周術期の止血管理のためにアドベイトを投与した被験者は 1 例のみで、総投与量は 37.04 IU/kg であった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.2.4.3 及び SHP677-304 試験 Listing 16.2.4.1a）。

併合解析では、2 試験で、ボニコグ　アルファを 27 例に合計 413 回投与した。全体で、ボニコグ　アルファの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 753.57（740.037） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 35,669.8（40,745.52） IU であった。アドベイトは 11 例に合計 92 回投与した。アドベイトの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 289.52（433.127） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 14,005.0（21,019.23） IU であった（ISE/ISS Table 15.1.6.1.B）。

OD 治療を受けた 25 例では、OD 治療のためにボニコグ　アルファを合計 385 回投与し、そのうち 300 回（77.9%）は出血事象の治療のための投与、58 回（15.1%）は止血の維持のための投与、25 回（6.5%）は PK 及び PD 評価のための投与、2 回（0.5%）は投与理由が不明であった。ボニコグ　アルファの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 755.91（737.319） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 35,450.0（40,828.43） IU であった。アドベイトは OD 治療のために 11 例（出血事象の治療のためにアドベイトとボニコグ アルファを併用した 10 例を含む）に合計 86 回投与した。OD 治療のためのアドベイトの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 265.00（412.837） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 13,455.0（20,511.35） IU であった（ISE/ISS Table 15.1.6.1.B）。手術を受けた 6 例では、周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファを合計 28 回投与した。周術期の止血管理のためのボニコグ　アルファの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 241.42（123.485） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 12,805.7（7,786.24） IU であった。アドベイトは周術期の止血管理のために 2 例に合計 6 回投与した。周術期の止血管理のためのアドベイトの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 134.90（138.394） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 3,025.0（1,449.57） IU であった（ISE/ISS Table 15.1.6.1.B）。

2.5.5.2.3 有害事象の概要

併合解析における TEAE の概略を以下に示す。

071102 試験では、データカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）時点で小児被験者 24 例（92.3%）に 125 件の TEAE がみられ、OD 群 23 例（92.0%）に 122 件、手術群 2 例（100%）に 3 件の TEAE がみられた。TEAE がみられた 24 例のうち 1 例は OD 群と緊急手術群の両方に組み入れられた（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.1.1、Table 15.3.1.1.3 及び Table 15.3.1.1.5）。

SHP677-304 試験では、TEAE 発現の直近に投与された治験薬がボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。小児を対象とした 071102 試験から移行した OD コホート（コホート 5）の被験者では、ボニコグ　アルファによる OD 治療中、15/16 例（93.8%）に 117 件のボニコグ　アルファ TEAE がみられた（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2）。手術を受けた小児被験者 4 例では、周術

期に 1 例（25.0%）（コホート 5）に 1 件のボニコグ　アルファ TEAE がみられた（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2a 及び Listing 16.2.7.1a）。

併合解析では、小児被験者 25 例（92.6%）に 238 件の TEAE がみられた。適応別では、OD 群／コホートでボニコグ　アルファを投与した（アドベイトの併用の有無を問わない）24 例（96.0%）に 234 件、手術を受けた 3 例（50.0%）に 4 件の TEAE がみられた（表 2.7.4.2-1）。

2.5.5.2.3.1 比較的よくみられる有害事象

併合解析の安全性データの解析対象集団で 2 例以上にみられた TEAE を、適応別及び全体で、表 2.7.4.2-2 に示した。発現した TEAE は VWD 患者及びこの種類の治療法において一般的な事象であり、また、ボニコグ　アルファの既知の安全性プロファイルと一致していた。

併合解析で、基本語別で最もよくみられた（全体で 5 例以上）TEAE は、COVID-19、咳嗽、上気道感染、嘔吐、口腔咽頭痛及び鉄欠乏性貧血であった（表 2.7.4.2-2）。詳細については 2.7.4.2.1.1 を参照。

2.5.5.2.3.2 治験薬及び試験手順との因果関係が否定できない有害事象

071102 試験では、データカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）時点で、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（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.6.1 及び 15.3.1.6.3）。待期的手術群の 1 例（3.8%）でみられた失神寸前の状態（軽度）は試験手順との因果関係が否定されなかった。当該事象は投与前検査の採血に対する軽度の迷走神経反応であり、被験者は 5 分間休息した後、回復した（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.1.1 及び Listing 16.2.7.1）。いずれの TEAE もアドベイトとの因果関係は否定された（071102 試験 iCSR Table 12.c）。

SHP677-304 試験では、TEAE はいずれもボニコグ　アルファ又はアドベイトとの因果関係及び試験手順との因果関係が否定された（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2、Table 14.3.1.1.2a 及び Listing16.2.7.1a）。

併合解析では、OD 群／コホートの 1 例（3.7%）でみられた 1 件の悪心（中等度）のみ、ボニコグ　アルファとの因果関係が否定されなかった（ISE/ISS Table 15.3.3.2.B）。

2.5.5.2.3.3 時間的に関連のある有害事象

時間的に関連のある有害事象は、治験薬との因果関係の有無を問わず、投与中又は投与終了後 24 時間以内（発現時刻が不明な場合は 1 日以内）に発現した有害事象と定義した。

071102 試験では、9 例（34.6%）でみられた 13 件の TEAE が、ボニコグ　アルファと時間的に関連のある有害事象と判断された（071102 試験 iCSR Table 12.e）。いずれも治験薬との因果関係は否定された（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.3）。器官別大分類別で最もよくみられたボニコグ　アルファと時間的に関連のある有害事象は「胃腸障害」〔3 例（11.5%）3 件〕であった（071102 試験 iCSR Table 12.e）。3 例（11.5%）でみられた 3 件の TEAE（転倒、意識消失及び悪心）は、いずれもアドベイトと時間的に関連のある有害事象と判断された（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.5.1）。これらの有害事象はいずれも OD 群でみられた（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.1.3）。

SHP677-304 試験では、OD コホートの 4 例（25.0%）でみられた 7 件の TEAE（月経困難症、転倒、医療機器使用部位溢出、歯の沈着物、末梢腫脹、脊椎圧迫骨折及び筋骨格系胸痛）がボニコグ　アルファと時間的に関連のある有害事象と判断され（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.9.2）、2 例（25.0%）にみられた 3 件の TEAE（歯の沈着物及び脊椎圧迫骨折 2 件）がアドベイトと時間的に関連のある有害事象と判断された（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.9.4）。いずれも治験薬との因果関係は否定された。周術期にはボニコグ　アルファ又はアドベイトと時間的に関連のある有害事象はみられなかった（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2a）。

併合解析では、25 例（92.6%）でみられた 238 件の TEAE のうち、11 例（40.7%）でみられた 20 件の TEAE が、ボニコグ　アルファと時間的に関連のある有害事象と判断された。いずれも OD 群／コホートの被験者であった。2 例（7.4%）でみられた転倒（2 件）を除いて、時間的に関連のある TEAE はそれぞれ 1 例にみられた（ISE/ISS Table 15.3.3.3.B）。周術期にボニコグ　アルファと時間的に関連のある有害事象がみられた被験者はいなかった（ISE/ISS Table 15.3.3.3.B）。

2.5.5.2.3.4 高度の有害事象

071102 試験では、OD 治療を受けた 2 例で、発熱、尿路感染及び外傷性血腫の 3 件の高度な TEAE がみられ、いずれも重篤で、ボニコグ　アルファとの因果関係は否定された（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。高度の TEAE のうち 1 件（外傷性血腫）で、ボニコグ　アルファを増量した（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。手術を受けた被験者では程度が高度の TEAE はみられなかった（071102 試験 iCSR Table 12.c）。

SHP677-304 試験では、高度の TEAE（12 歳以上 18 歳未満の 1 例で 1 件）は気道うっ血で、非重篤であり、ボニコグ　アルファ及びアドベイトによる OD 治療との因果関係は否定された（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。

併合解析では、発熱、気道うっ血、尿路感染及び外傷性血腫の 4 件の高度の TEAE が OD 群の 3 例（12.0%）でみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された（ISE/ISS Table 15.3.4.1.B）。

2.5.5.2.3.5 死亡及びその他の重篤な有害事象

071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）及び SHP677-304 試験の試験終了時点で、併合解析のいずれの試験でも死亡例はみられていない（071102 試験 iCSR Section 12.3.1.1、SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.2.2 及び表 2.7.4.2-1）。

その他の重篤な有害事象

071102 試験では、OD 群の 5 例に 6 件の重篤な有害事象がみられた（071102 試験 iCSR Table 12.f 及び Table 15.3.1.1.3）。重篤な有害事象の程度は軽度が 2 件（エルシニア感染及び強迫性障害）、中等度が 1 件（血管デバイス感染）、高度が 3 件（発熱、尿路感染及び外傷性血腫）であり（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.11.2）、いずれもボニコグ　アルファとの因果関係は否定された（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.11.2.1）。手術群では重篤な有害事象はみられなかった（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.11.1.2）。

SHP677-304 試験では、OD コホートの 3 例（18.8%）に 5 件の重篤なボニコグ　アルファ TEAE がみられた。重篤なボニコグ　アルファ TEAE の程度は軽度が 1 件（転倒）、中等度が 4 件（医療機器使用部位溢出、コロナウイルス感染、低血圧及び脊椎圧迫骨折）であり、いずれもボニコグ　アルファとの因果関係は否定された（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.7.1、Table 14.3.1.3.2 及び Table 14.3.2.1）。手術を受けた被験者では重篤なボニコグ　アルファ TEAE はみられなかった（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2a）。

併合解析では、6 例（22.2%）に 11 件の治験薬の投与開始後に発現した死亡以外の重篤な有害事象がみられ、いずれも OD 群／コホートの被験者でみられた（ISE/ISS Table 15.3.5.1.B）。重篤な有害事象は、コロナウイルス感染、尿路感染、血管デバイス感染、エルシニア感染、転倒、外傷性血腫、医療機器使用部位溢出、発熱、強迫性障害、低血圧及び脊椎圧迫骨折であった（ISE/ISS Table 15.3.5.1.B）。いずれもボニコグ　アルファとの因果関係は否定された（ISE/ISS Table 15.3.5.2.B）。症例経過の要約を 2.7.4.2.2 に示した。

2.5.5.2.3.6 試験中止に至った有害事象

071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）及び SHP677-304 試験の試験終了時までに試験中止に至った TEAE はみられなかった（071102 試験 iCSR Section 12.3.1.3.1、SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.1.4、SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2、Table 14.3.1.1.2a、Listing 16.2.7.1a 及び表 2.7.4.2-1）。

2.5.5.2.4 血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象は、071102 試験及び併合解析において、MedDRA 標準検索式（SMQ）「塞栓および血栓」（071102 試験では SMQ 広域、併合解析では SMQ 狭域）に基づく検索基準により特に注目すべき有害事象として、また 071102 試験及び SHP677-304 試験においては、治験担当医師が症例報告書に記録することでモニタリングした。

071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）及び SHP677-304 試験の試験終了時までに特に注目すべき有害事象の血栓塞栓性事象はみられなかった（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.15、SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.1.4、SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2 及び、Table 14.3.1.1.2a 及び ISE/ISS Table 15.3.6.1.B）。

2.5.5.2.5 過敏症

過敏症反応（アレルギー反応又はアナフィラキシー反応を含む）は、071102 試験及び併合解析において、SMQ「過敏症」、「アナフィラキシー反応」（071102 試験では SMQ 広域、併合解析では SMQ 狭域）に基づく検索基準により特に注目すべき有害事象としてモニタリングした。また、アレルギー反応及び高度の過敏症は、071102 試験及び SHP677-304 試験において、治験担当医師が症例報告書に記録することでもモニタリングした。

071102 試験では、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（071102 試験 iCSR Table 12.c 及び 15.3.1.15）。1 例（3.8%）でみられたそう痒症（軽度、非重篤）が SMQ により潜在的な過敏症反応と特定された。治験薬との因果関係は否定され、1 日以内に消失し、治験担当医師によりメディポート装着に対する皮膚過敏症と判断された（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.6）

SHP677-304 試験では、アレルギー反応又は高度の過敏症反応は報告されなかった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.1.4、SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2 及び、Table 14.3.1.1.2a）。

併合解析では、特に注目すべき有害事象の血栓塞栓性事象、高度の過敏症反応又はアナフィラキシー反応はみられなかった。2 例（7.4%）でみられた軽度のアレルギー性結膜炎及び中等度の皮膚炎の 2 件の TEAE が SMQ により潜在的な過敏症反応として特定された。いずれも非重篤で、OD 治療のためにボニコグ　アルファを投与した被験者でみられた（ISE/ISS Table 15.3.4.1.B、Table 15.3.5.1.B 及び Table 15.3.6.1.B）。

2.5.5.2.6 免疫原性

VWF 及び FVIII 並びにボニコグ　アルファ製剤に含まれる可能性のある微量タンパク質〔マウス IgG（免疫親和性精製由来）、宿主細胞（CHO）由来タンパク質及び rFurin（ボニコグ　アルファの追加の処理に使用）〕に対する抗体の発現について評価した。

071102 試験では、いずれの被験者でも、VWF 又はマウス IgG 及び CHO 由来タンパク質又は rFurin に対する結合抗体の発現はみられなかった。試験期間中、VWF 又は FVIII に対する中和抗体の発現はみられなかった（071102 試験 iCSR Table 15.3.4.6）。

継続試験である SHP677-304 試験では、071102 試験からのロールオーバー患者のコホート 5 の 1 例で、SHP677-304 試験での治験薬投与開始前となる 18 ヵ月目及び 21 ヵ月目（それぞれ、071102 試験での直近のボニコグ　アルファの投与から 756 日後及び 861 日後）並びに治験薬投与開始後となる 24 ヵ月目、33 ヵ月目及び治験終了時に FVIII に対する IgG 結合抗体が陽性と判定された（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.3.2、Listing 16.2.8.5、071102 試験 iCSR Listing 16.2.5.4）。当該被験者は本試験でアドベイトの投与は受けなかった。抗体価からは、治療による抗体増強反応はみられなかった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.5）。FVIII に対する IgG 結合抗体により、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。いずれの被験者でも、VWF、マウス IgG、並びに CHO 由来タンパク質及び／又は rFurin に対する結合抗体の発現はみられなかった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.3.2 及び Listing 16.2.8.5）。VWF 又は FVIII に対する中和抗体の発現はみられなかった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.3.2）。

併合解析では、SHP677-304 試験 OD コホートの 1 例（上述の被験者と同一症例）で、071102 試験のベースライン時以降、36 ヵ月目、39 ヵ月目、42 ヵ月目、48 ヵ月目及び 51 ヵ月目に FVIII に対する IgG 結合抗体が陽性と判定された（ISE/ISS Table 15.3.8.4.1.B）。なお、当該被験者は 071102 試験参加中に止血の維持のためにボニコグ　アルファの投与（アドベイトの併用なし）を 7 回受けたが（071102 試験 iCSR Listing 16.2.5.1 及び 16.2.5.2）、継続試験である SHP677-304 試験へ移行後に抗体が陽性と判定された（SHP677 304 試験 CSR Listing16.2.8.5、071102 試験 iCSR Listing 16.2.5.4）。当該被験者はいずれの試験でもアドベイトの投与は受けなかった。治療による抗体増強反応はみられず、有効性及び安全性に特筆すべき影響はみられなかった。071102 試験及び／又は SHP677-304 試験のいずれの被験者でも、VWF、マウス IgG、並びに CHO 由来タンパク質及び／又は rFurin に対する結合抗体の発現、及びヒト VWF 又は FVIII に対する中和抗体の発現はみられなかった（ISE/ISS Table 15.3.8.4.1.B）。

2.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.3.1 内因性要因

2.5.5.3.1.1 腎機能障害又は肝機能障害

腎疾患（血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上）のある被験者及び重大な肝疾患を有する被験者は臨床試験から除外された。

2.5.5.3.1.2 血栓症のリスクが高い患者

血栓症の潜在的リスクについては 2.5.5.2.4 を参照。

2.5.5.3.2 妊娠及び授乳時の使用

ボニコグ　アルファを妊婦に投与した場合の生殖能又は胎児への影響は不明である。ボニコグ　アルファの非臨床生殖毒性試験及び発生毒性試験は実施していない。授乳に対するボニコグ　アルファの影響に関する試験は実施していない。ボニコグ　アルファが乳汁中に移行するかどうかは不明である。ボニコグ　アルファの成人の製造販売承認申請時（以下、初回申請時）以降、新たな知見は認められていない。

VWF が欠損している女性が妊娠している場合や授乳中である場合には、必要な場合に限りボニコグ　アルファを投与することを添付文書において設定している。

2.5.5.3.3 外因性要因

食習慣又はタバコ若しくはアルコールの使用等、外因性民族的要因の影響に関するデータはない。

2.5.5.3.3.1 薬物相互作用

ボニコグ　アルファの薬物間相互作用又は薬物－食物相互作用を評価する試験は実施していない。

2.5.5.3.3.2 過量投与

ボニコグ　アルファの過量投与による症状は報告されていない。ヒトボニコグ　アルファの推奨用量を上回る用量での作用は不明である。初回申請時以降、新たな知見は認められていない。

2.5.5.3.3.3 薬物乱用

ボニコグ　アルファの依存性に関する情報はない。

2.5.5.3.3.4 離脱症状及び反跳現象

ボニコグ　アルファの離脱症状及び反跳効果を評価する試験は実施していない。

2.5.5.3.3.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ボニコグ　アルファ又は rVWF と rFVIII の併用の精神機能、自動車運転及び機械操作に対する影響に関するデータはなく、初回申請時以降、新たな知見は認められていない。

2.5.5.4 安全性を裏付ける結果

文献等から新たな潜在的リスク（2.5.5.2.3.2）は確認されていない。

2.5.5.5 市販後の安全性情報

ボニコグ　アルファは 2015 年 12 月 8 日に米国にて初めて製造販売承認を取得して以降、2024 年 12 月 31 日時点で日本、欧州、英国、スイス、カナダ、中国及びオーストラリアで承認されている。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査単位期間：2024 年 1 月 1 日～2024 年 12 月 31 日）（5.3.6-1）によると、2024 年 12 月 31 日までの累積推定患者曝露は、約 [redacted] 人・年であった。

当該調査単位期間中に得られた情報から、新たな安全性情報は特定されなかった。当該調査単位期間終了時までの安全性情報を評価及び分析した結果、ボニコグ　アルファのベネフィット・リスクバランスは良好に保たれていると結論付けられている。

ボンベンディ静注用 1300（以下、本剤）の投与を受けた VWD 患者を対象に、本剤が日本で販売開始された 2020 年 8 月より実施している一般使用成績調査（全例調査）では、2024 年 8 月 30 日時点で 18 歳未満の症例が 6 例（適応外使用）登録されており、出血時投与が 4 例及び周術期投与が 3 例で、1 例が出血時と周術期両方で本剤の投与を受けた。本剤の止血効果はいずれの症例においても「著効」又は「有効」と評価され、副作用は報告されていない。

米国で、[redacted] をスポンサーとして実施した小児遺伝性 VWD 患者を対象とした、外科的出血の予防又は治療における VONVENDI の実使用に関するレトロスペクティブ試験（CCR-2024-200475 試験）（5.3.6-2、5.3.6-3）では、小児 VWD 患者 9 例が登録され（全体コホート）、12 件の外科手術（「消化器及び泌尿生殖器」、「目、鼻及び喉」、「関節関連」及び「皮膚関連」）を受けた。これらの患者のうち 4 例が重症 VWD 患者（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満と定義）を対象としたサブグループ解析に含まれ、4 件の外科手術（「消化器及び泌尿生殖器」及び、「目、鼻及び喉」）を受けた。全例が周術期にボニコグ　アルファの投与を受けた。全体コホートの 9 例及びサブグループの 4 例のいずれの症例においても FVIII 製剤は併用されず、術後の出血も報告されていない。また、全体コホート及びサブグループのいずれにおいても、ヨーロッパ血友病安全性監視システムプログラムで定義した報告された有害事象及び治療下でみられたその他の副作用（過敏症／アレルギー反応、血栓塞栓性事象、VWF に対するインヒビターの発生、治療下でみられた副作用、輸血感染症、悪性腫瘍、心血管イベント、神経学的イベント及び死亡を含む）はみられなかった。手術前の観察期間に、全体コホートでは 2 例で 3 件、サブグループでは 1 例で 2 件のアレルギー反応がみられたが、これらはボニコグ　アルファによるものではなく、pdVWF 濃縮製剤と関連したものであった。手術 1 日前から 14 日後までの期間に有害事象はみられなかった。

2.5.5.6 参考文献

[1] Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011;22(5):402-6.

[2] Makris M, Colvin B, Gupta V, Shields ML, Smith MP. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's Disease. Thromb Haemost. 2002;88(3):387-8.

[3] Miesbach W, Berntorp E. When von Willebrand disease comes into age - A matter of change? Eur J Haematol. 2011;86(6):496-501.

[4] Qureshi W, Hassan S, Dabak V, Kuriakose P. Thrombosis in VonWillebrand disease. Thromb Res. 2012;130(5):e255-8.

[5] Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2002;88(3):378-9.

[6] James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. Blood. 2013;122(5):636-40.

[7] Mannucci, PM, Federici AB. Antibodies to von Willebrand factor in von Willebrand disease. Adv Exp Med Biol. 1995;386:87-92.

[8] Mannucci PM, Tamaro G, Narchi G, Candotti G, Federici A, Altieri D, et al. Life-threatening reaction to factor VIII concentrate in a patient with severe von Willebrand disease and alloantibodies to von Willebrand factor. Eur J Haematol. 1987;39(5):467-70.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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 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 QOL 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）。

2.5.6.1.2 現行の治療

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、DDAVP、VWF による補充療法（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）。

2.5.6.2 ベネフィット

小児患者の手術以外の出血事象の治療と管理におけるボニコグ　アルファの有効性は、2 つの臨床試験（071102 試験及び SHP677-304 試験）で 6 歳未満の小児 5 例を含む 21 例の小児患者において一貫して示された。071102 試験及び SHP677-304 試験の併合解析では、全年齢層の小児患者 21 例における 270 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、21 例全例（100%）で治療が奏功し、止血効果判定結果が得られた出血事象のす

べてで止血効果は「著効」（259 件）又は「有効」（4 件）と判定された。ほとんどの出血事象はボニコグ　アルファの 1 回の単独投与でアドベイトの併用なく回復した。手術以外の出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファの平均投与量は両試験を通じて同程度であり、かつ、投与 1 回あたりの体重あたりの平均投与量は成人の推奨用量と同程度であった。

小児患者の周術期の止血管理におけるボニコグ　アルファの有効性は、6～15 歳の小児 6 例における 7 件の小手術又は口腔外科手術、及び 1 件の大手術〔大手術の管理には市販のボニコグ　アルファ（治験薬と同一の製剤）を使用〕を対象として評価した。すべての小手術及び口腔外科手術でボニコグ　アルファの有効性の評価が得られ、全般的止血効果及び術中の止血効果においていずれも「著効」と判定された。大手術の 1 件ではボニコグ　アルファの術中の止血効果について「有効」と判定された。小手術、口腔外科手術及び大手術のいずれにおいても術後出血はみられなかった。ボニコグ　アルファの総投与量は治験実施計画書で規定されたとおり手術の種類及び個々の患者の PK/PD の結果によって異なるものの、治療成績は一貫して良好であった。

また、母集団 PK 及び PK/PD モデルを用いた検討の結果、非手術時に同一の体重換算用量でボニコグ　アルファを単回静脈内投与したときの PK（VWF:RCo）及び PD（FVIII:C）の曝露量パラメータに成人と小児及び小児の年齢群間で臨床的に意味のある差はないと考えられ、また、小手術及び大手術のいずれにおいても、手術時に同一の体重換算用量でボニコグ　アルファを単回静脈内投与したときの VWF:RCo 及び FVIII:C の曝露量パラメータに成人と小児で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、一部周術期のデータが限定的である年齢層を含め、小児患者におけるすべての年齢層で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　アルファの有効性が確認できたと考えられる。

2.5.6.2.1 ベネフィットの臨床的重要性

成人と同様に小児 VWD 患者においても、出血時の止血治療及び手術などの観血的処置時の止血管理を迅速かつ適切に行うことは、生命を脅かすような重度の出血事象を回避するとともに、出血症状が緩和されることによって患者本人及びその保護者や介護者の負担を軽減することにつながり、臨床的に大きなベネフィットとなる。また、ボニコグ　アルファは精製された rVWF であることから、ヒト又は動物由来の血液成分が含まれていないため、感染及び潜在的なアレルギー反応のリスクが低減される。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。加えて、超巨大 VWF 多量体が含まれることにより、ボニコグ　アルファの投与による血小板とコラーゲンの粘着はより強固となり、既存の pdVWF/FVIII 製剤と比べて、より予測可能な治療効果が期待される。さらに、成人におけるボニコグ　アルファ投与時の VWF:RCo の消失半減期は pdVWF/FVIII 製剤投与時と比較して長く、内因性 FVIII を持続的に安定化させる傾向が認められ、少なくとも一定の患者層において、投与頻度及び全体的な投与量が減少し、患者ケアの改善が期待される。以上のような特性により、ボニコグ　アルファは、小児 VWD 患者におけるアンメッ

ト・メディカルニーズにこたえる、有益な治療選択肢となることが期待される（2.5.1.2.4）。

2.5.6.2.2 臨床試験の結果の一般化可能性

071102 試験及び SHP677-304 試験の試験デザインを 2.5.1.3.1 に示した。

071102 試験及び SHP677-304 試験の対象集団は、18 歳未満の重度 VWD（1 型、2 型又は 3 型かつ VWF:RCo が 20 IU/dL 未満）の小児患者であり、評価した試験対象集団の患者背景は、実臨床で治療を受けることが想定される患者と一致すると考えられた[1]。また、これらの臨床試験におけるボニコグ　アルファの投与量、投与方法及び予測指標（VWR:RCo 及び FVIII:C による血漿目標値）の設定は、出血時の止血治療及び周術期の止血管理のいずれについても、既承認の本剤の添付文書と同様であり、かつ、国内外のガイドライン[1][2]における推奨事項に沿っている。したがって、071102 試験及び SHP677-304 試験の結果は実臨床に一般化可能である。

2.5.6.3 リスク

071102 試験、SHP677-304 試験及びこれらの併合解析の結果から、小児の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　アルファの安全性を評価した。安全性の併合解析では、死亡及び中止に至った有害事象はみられなかった。TEAE の多くが軽度及び中等度で、ボニコグ　アルファとの因果関係が否定できない TEAE は 071102 試験でみられた嘔気（中等度）1 件のみであった。重篤な TEAE は 6 例に 11 件みられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。血栓塞栓性事象、重度の過敏症反応及びアナフィラキシー反応はみられなかった。ボニコグ　アルファによる手術以外の出血事象に対する治療を受けた 2 例に軽度のアレルギー性結膜炎及び中等度の皮膚炎（各 1 例）がみられ、SMQ「過敏症」及び「アナフィラキシー反応」により潜在的な過敏症反応と特定されたが、いずれの事象も非重篤で治験薬との因果関係は否定された。1 例で、SHP677-304 試験での治験薬投与開始前となる 36 ヵ月目及び 39 ヵ月目（それぞれ、071102 試験での直近のボニコグ　アルファの投与から 756 日後及び 861 日後）並びに治験薬投与開始後となる 42 ヵ月目、48 ヵ月目及び 51 ヵ月目に FVIII に対する IgG 結合抗体が陽性と判定された。当該被験者は本試験でアドベイトの投与は受けなかった。抗体価からは、治療による抗体増強反応はみられなかった。FVIII に対する IgG 結合抗体により、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。いずれの被験者でも、VWF、マウス IgG、並びに CHO 由来タンパク質及び／又は rFurin に対する結合抗体の発現はみられなかった。VWF 又は FVIII に対する中和抗体の発現はみられなかった。

TEAE 又は重篤な TEAE の発現頻度、程度及び治験薬との因果関係に特定の傾向はみられず、これまでに得られた安全性の結果と同様であった。2.5.5 及び 2.7.4 に示したとおり、安全性の新たなリスクは確認されなかったため、医薬品リスク管理計画（1.11）に示したリスク最小化活動は適切であると考えられる。

以上のとおり、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安全性の結果は、ボニコグ　アルファの既知の安全性プロファイルと一致し

ており、新たな安全性の懸念、重要な特定されたリスク及び潜在的リスクは認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

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 QOL 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、18 歳未満の 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。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.6.6 参考文献

[1] von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会．von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年度版 修正 2022 年 2 月．血栓止血誌. 2021;32(4):413-81.

[2] Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):301-25.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.1 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.6 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.6 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.6 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載