目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発 3
2.7.1.1.2 生体試料分析法 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 参考文献 6

表

表 2.7.1.1-1 生体試料分析法の裏付けとなるバリデーション試験の一覧 4
表 2.7.1.1-2 VWF:RCo の測定法に関するバリデーション試験の概要 4
表 2.7.1.1-3 VWF:CB の測定法に関するバリデーション試験の概要 5
表 2.7.1.1-4 ADAMTS13 活性の測定法に関するバリデーション試験の概要 6

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）
BCS	Behring Coagulation System（－）
CV	coefficient of variation（変動係数）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
FRETS	fluorescence resonance energy transfer substrate（蛍光共鳴エネルギー転移基質）
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）
IS	International Standard（国際標準品）
KILM	Coagulation Laboratory of the Department of Laboratory Medicine（－）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
NIBSC	National Institute for Biological Standards and Control（－）
R^2	coefficient of determination（決定係数）
RE	relative error（相対誤差）
rVWF	human recombinant von Willebrand factor（遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子）
TE	total error（トータルエラー）
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）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（rVWF）であるボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、ボニコグ　アルファ）は、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、成人（18 歳以上）の「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、2020 年 3 月に医薬品製造販売承認を取得し、現在、出血時の止血治療と管理、周術期の止血管理及び出血傾向の抑制のための定期的な投与に用いられている。

本項では、18 歳未満の von Willebrand 病（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対す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、本申請）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）〕で使用された製剤及び生体試料分析法を示した。

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。

2.7.1.1.1 製剤開発

071102 試験及び SHP677-304 試験では、既承認の市販製剤が使用された。

2.7.1.1.2 生体試料分析法

071102 試験及び SHP677-304 試験で得られた血漿検体中の von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）、von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（VWF:CB）、von Willebrand 因子抗原（VWF:Ag）濃度及び血液凝固第 VIII 因子活性（FVIII:C）を測定した。各指標は VWF の異なる生理的機能を反映しており、VWD の診断及び分類に用いられている。また、各被験者の VWD の病態の理解等を目的として、VWF マルチマー解析並びに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）活性の測定も実施した。

071102 試験及び SHP677-304 試験で得られた検体の生体試料分析法の裏付けとなるバリデーション試験の一覧を表 2.7.1.1-1 に示した。VWF（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度、VWF:CB 及び VWF マルチマー解析）及び血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の分析法及び測定法については、いずれも過去の成人を対象としたボンベンディ静注用 1300 の製造販売承認申請（以下、成人の承認申請）時に評価済みであるが、VWF:RCo 及び VWF:CB の測定法についてはバリデーションを実施した施設が成人の承認申請時と異なるため、本申請においてもバリデーション試験の概要をそれぞれ 2.7.1.1.2.1 及び 2.7.1.1.2.2 に記載した。また、ADAMTS13 活性の測定法のバリデーション試験の概要を 2.7.1.1.2.3 に示した。

また、免疫原性の測定法の裏付けとなるバリデーション試験については、本申請資料概要の 2.7.2.4.1 に記載した。

表 2.7.1.1-1　生体試料分析法の裏付けとなるバリデーション試験の一覧

Assay	Testing site	Report number	Clinical studies supported
VWF:RCo	[redacted]	[redacted] [a] [a]	071102、SHP677-304
VWF:CB	[redacted]	[redacted] [a]	071102、SHP677-304
VWF:Ag	[redacted]	[redacted] [b]	071102、SHP677-304
FVIII:C	[redacted]	[redacted] [b]	071102、SHP677-304
VWF multimers	[redacted]	[redacted] [b]	071102、SHP677-304
ADAMTS13 activity	[redacted]	[redacted] [a] [a]	071102、SHP677-304

a The report documents are located in Module 5.3.1.4.
b 成人の承認申請時に提出済みのため、本申請では提出していない。

2.7.1.1.2.1 VWF:RCo の測定

添付資料番号：5.3.1.4-1（参考）、5.3.1.4-2（参考）

071102 試験及び SHP677-304 試験で使用した VWF:RCo の測定法に関するバリデーション及び測定は [redacted] 社で実施した。バリデーション試験の概要を表 2.7.1.1-2 に示した。

表 2.7.1.1-2　VWF:RCo の測定法に関するバリデーション試験の概要

Report number/Title	[redacted]
Clinical studies	071102, SHP677-304
Test site	[redacted]
Assay	[redacted]
Instrument	[redacted]
Sample matrix	[redacted]
Reagents	[redacted]
Calibration curve range [a]	[redacted]
Accuracy and precision (rVWF)	[redacted]
Accuracy and precision (native VWF)	[redacted]
Selectivity	[redacted]
LLOQ [a]	[redacted]
Linearity [a]	[redacted]
Validated reportable range [a]	[redacted]
Highest dilution acceptable	[redacted]

a % VWF:RCo activity is equivalent to IU/dL.

2.7.1.1.2.2 VWF:CB の測定

添付資料番号：5.3.1.4-3（参考）

071102 試験及び SHP677-304 試験で使用した VWF:CB の測定法に関するバリデーション及び測定は [redacted] 社で実施した。バリデーション試験の概要を表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-3　VWF:CB の測定法に関するバリデーション試験の概要

Report number/Title	[redacted]
Clinical studies	071102, SHP677-304
Test site	[redacted]
Assay	[redacted]
Instrument	[redacted]
Sample matrix	[redacted]
Reagents	[redacted]
Calibration curve range [a]	[redacted]
Accuracy and precision	[redacted]
Selectivity	[redacted]
LLOQ [a]	[redacted]
Validated reportable range [a]	[redacted]
Highest dilution validated	[redacted]

a % VWF:CB activity is equivalent to IU/dL.

2.7.1.1.2.3 ADAMTS13 活性の測定

添付資料番号：5.3.1.4-4（参考）、5.3.1.4-5（参考）

071102 試験及び SHP677-304 試験で使用した [redacted] アッセイによる ADAMTS13 活性の測定法に関するバリデーション及び測定は [redacted] で実施した。バリデーション試験の概要を表 2.7.1.1-4 に示した。

表 2.7.1.1-4　ADAMTS13 活性の測定法に関するバリデーション試験の概要

Report number/Title	[redacted]
Clinical studies	071102, SHP677-304
Test site	[redacted], Austria
Assay	[redacted]
Instrument	[redacted]
Sample matrix	[redacted]
Reagents	[redacted]
Validation sample range	[redacted]
Accuracy	[redacted]
Precision	[redacted]
Selectivity	[redacted]
LLOQ	[redacted]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 参考文献

該当なし。

目次

略号一覧表 5
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 071102 試験 10
2.7.2.2.2 SHP677-304 試験 15
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.2.3.1 母集団 PK 及び PK/PD モデル解析 16
2.7.2.3.2 PK 及び PD に関する民族差評価 43
2.7.2.3.3 曝露－反応解析 52
2.7.2.3.4 全試験及び解析を通しての PK 及び PD 評価の結論 59
2.7.2.4 特別な試験 60
2.7.2.4.1 免疫原性 60
2.7.2.5 参考文献 66

表

表 2.7.2.1-1　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 8
表 2.7.2.2-1　VWD の病型別のベースライン来院時における VWF 活性（IU/dL）（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB）及び FVIII:C（IU/dL）（実測値）（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団） 13
表 2.7.2.2-2　年齢コホート別の PK 及び PD パラメータ（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団） 14
表 2.7.2.2-3　待期的手術又は緊急手術を受けた各被験者における評価時点別の VWF 活性（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB）及び FVIII:C（実測値）（071102 試験：安全性データの解析対象集団） 15
表 2.7.2.2-4　コホート 4 に組み入れられた小児被験者 1 例にボニコグ　アルファ 49.12 IU/kg を単回静脈内投与したときの PK 及び PD パラメータ（SHP677-304 試験：PK 解析対象集団） 16
表 2.7.2.3-1　母集団 PK 解析のデータセットにおけるベースライン特性 18
表 2.7.2.3-2　母集団 PK 解析のデータセットにおける VWD の病型別の VWF:RCo のベースライン値（IU/dL）（実測値） 19
表 2.7.2.3-3　母集団 PK 解析のデータセットにおける VWD の病型別の FVIII:C のベースライン値（IU/dL）（実測値） 19
表 2.7.2.3-4　VWF:RCo の母集団 PK モデルの最終モデル（run012）に基づくパラメータ推定値 22

表 2.7.2.3-5　母集団 PK モデルの最終モデルに基づく PK パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量（成人） 23
表 2.7.2.3-6　母集団 PK モデルの最終モデルに基づく PK パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量（小児） 24
表 2.7.2.3-7　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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量（成人、小児及び小児の年齢群別） 26
表 2.7.2.3-8　071102 試験に組み入れられた非日本人小児患者を対象にボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときの、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく VWD の病型別及び年齢コホート別の VWF:RCo のベースライン値（IU/dL）（post-hoc 推定値）の要約統計量 27
表 2.7.2.3-9　071102 試験に組み入れられた非日本人小児患者を対象にボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときの、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく年齢コホート別の VWF:RCo の PK パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量 28
表 2.7.2.3-10　手術の影響を考慮した VWF:RCo の母集団 PK モデル（run017）に基づくパラメータ推定値 29
表 2.7.2.3-11　術前及び術中の成人及び小児患者を対象にボニコグ　アルファを同一の体重換算用量〔50 IU/kg（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、成人患者のみ）〕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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量 31
表 2.7.2.3-12　小手術を実施した小児患者が大手術を実施したと仮定し、当該小児患者を対象に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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量 32
表 2.7.2.3-13　FVIII:C の母集団 PK/PD モデルの最終モデル（run010）に基づくパラメータ推定値 35
表 2.7.2.3-14　母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく FVIII:C の PD パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量（成人） 36
表 2.7.2.3-15　母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく FVIII:C の PD パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量（小児） 37
表 2.7.2.3-16　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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量（成人、小児及び小児の年齢群別） 39
表 2.7.2.3-17　術前及び術中の成人及び小児患者を対象にボニコグ　アルファを同一の体重換算用量〔50 IU/kg（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、成人患者のみ）〕で単回静脈内投与したと仮定したときの、

VWF:RCo の CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮した場合の母集団 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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量 41
表 2.7.2.3-18　小手術を実施した小児患者が大手術を実施したと仮定し、当該小児患者を対象に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 CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮した場合の母集団 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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量 42
表 2.7.2.3-19　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）の要約統計量 44
表 2.7.2.3-20　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）の要約統計量 46
表 2.7.2.3-21　日本人小児（18 歳未満）の仮想集団における体重の要約統計量 47
表 2.7.2.3-22　日本人小児の仮想集団における VWF:RCo の PK パラメータの予測値の要約統計量（VWD の病型別） 49
表 2.7.2.3-23　日本人小児の仮想集団における FVIII:C の PD パラメータの予測値の要約統計量（VWD の病型別） 51
表 2.7.2.3-24　母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく出血事象の発現時及び終了時における VWF:RCo 及び FVIII:C の推定値の要約統計量（成人、小児及び小児の年齢群別） 53
表 2.7.2.3-25　071001 試験、071102 試験及び SHP677-304 試験において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 TEAE がみられた被験者数及び割合（MedDRA SOC 別） 54
表 2.7.2.3-26　VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ の推定値の四分位群ごとの TEAE の発現状況（MedDRA SOC 別） 55
表 2.7.2.3-27　VWF:RCo の C_{max} の推定値の四分位群ごとの TEAE の発現状況（MedDRA SOC 別） 55
表 2.7.2.3-28　手術を実施し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の推定値の要約統計量（止血効果判定別） 57
表 2.7.2.3-29　071101 試験、071102 試験及び SHP677-304 試験において周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファの投与を受け手術開始から 48 時間後までに TEAE がみられた被験者数及び割合（MedDRA SOC 別） 58
表 2.7.2.3-30　VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ の推定値の四分位群ごとの手術開始から 48 時間後までの TEAE の発現状況（MedDRA SOC 別） 59
表 2.7.2.3-31　VWF:RCo の C_{max} の推定値の四分位群ごとの手術開始から 48 時間後までの TEAE の発現状況（MedDRA SOC 別） 59
表 2.7.2.4-1　免疫原性評価のための生体試料分析法の裏付けとなるバリデーション試験の一覧 61

表 2.7.2.4-2　ヒトの VWF に対する結合抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要 61
表 2.7.2.4-3　ヒトの FVIII に対する IgG 抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要 62
表 2.7.2.4-4　ヒトの FVIII に対する IgM 抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要 63
表 2.7.2.4-5　ヒトの CHO 由来タンパク質に対する抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要 64
表 2.7.2.4-6　ヒトの rFurin に対する抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要 65

図

図 2.7.2.2-1　VWF:RCo（IU/dL）の中央値の推移（実測値）　（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団） 11
図 2.7.2.2-2　VWF:Ag 濃度（IU/dL）の中央値の推移（実測値）　（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団） 11
図 2.7.2.2-3　VWF:CB（IU/dL）の中央値の推移（実測値）　（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団) 12
図 2.7.2.2-4　FVIII:C（IU/dL）の中央値の推移（実測値）　（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団） 12
図 2.7.2.3-1　VWF:RCo の母集団 PK モデルの概略図 21
図 2.7.2.3-2　FVIII:C の母集団 PK/PD モデルの概略図 34

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
Ab	antibody（抗体）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
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）
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
BLQ	below the limit of quantification（定量下限未満）
BSV	between-subject variability（個体間変動）
C_{endo}	baseline endogenous levels of VWF:RCo（VWF:RCo のベースライン値）
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）
CLd Q	intercompartmental clearance（コンパートメント間クリアランス）
CL/WT	body weight adjusted CL（体重あたりの CL）
C_{last}	last observed quantifiable plasma concentration（最終定量可能時点における血漿中濃度）
C_{max}	maximum 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）
CSR	clinical study report（総括報告書）
CV	coefficient of variation（変動係数）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
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）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
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）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IgM	immunoglobulin M（免疫グロブリン M）
I_{max}	maximum inhibitory effect（最大阻害効果）
IR	incremental recovery（上昇回収率）
IV	intravenous（静脈内）
KILM	Coagulation Laboratory of the Department of Laboratory Medicine（－）
K_{in}	endogenous rate of formation of FVIII:C（内因性 FVIII:C の生成速度）
K_{out}	rate constant of degradation of FVIII:C（FVIII:C の分解速度定数）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MRT	mean residence time（平均滞留時間）
NA	not applicable（該当なし）
NCA	noncompartmental analysis（ノンコンパートメント解析）
OD	on-demand（－）
PC	positive control（陽性対照）
pcVPC	prediction-corrected Visual Predictive Check（－）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PD_{endo}	baseline endogenous levels of FVIII:C（FVIII:C のベースライン値）
pdFVIII	plasma-derived FVIII（血漿由来血液凝固第 VIII 因子）
pdVWF	plasma-derived VWF（血漿由来 von Willebrand 因子）
Perc	percentile（パーセンタイル値）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
rFurin	recombinant furin（遺伝子組換えフューリン）
rFVIII	recombinant FVIII（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）
RSE	relative standard error（相対標準誤差）
rVWF	human recombinant von Willebrand factor（遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子）
SD	standard deviation（標準偏差）
SOC	system organ class（器官別大分類）
$t_{1/2z}$	terminal phase half-life（終末相における消失半減期）
TEAE	treatment-emergent adverse event（－）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
V_c	central volume of distribution（中心コンパートメントの分布容積）
V_c/WT	body weight adjusted V_c（体重あたりの V_c）
$V_{FVIII:C}$	volume of distribution of FVIII:C（FVIII:C の分布容積）
V_p	peripheral volume of distribution（末梢コンパートメントの分布容積）
V_{ss}	steady state volume of distribution after intravenous administration（定常状態における分布容積）
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）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（rVWF）であるボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、ボニコグ　アルファ）は、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、成人（18 歳以上）の「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、2020 年 3 月に医薬品製造販売承認を取得し、現在、出血時の止血治療と管理、周術期の止血管理及び出血傾向の抑制のための定期的な投与（以下、定期補充療法）に用いられている。

本項では、18 歳未満の von Willebrand 病（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対す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、本申請）のためのボニコグ　アルファの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）並びに免疫原性の評価結果を記載する。

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を表 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）のデータを用いて、母集団 PK 解析、PK/PD 解析及び曝露－反応解析を実施した。

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、本申請では PK の評価指標として von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）、von Willebrand 因子抗原（VWF:Ag）濃度及び von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（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 の評価指標として血液凝固第 VIII 因子活性（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。

表 2.7.2.1-1　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

地域	試験番号 （資料区分） （添付資料番号） 適応及び試験の種類	対象集団 (a)	試験デザイン	治験薬	投与量及び投与頻度	評価時点	例数 (b)
海外	071102 （評価資料） （5.3.5.2-1） 出血時の止血治療と管理／周術期の止血管理	小児	第 3 相、重度 VWD 患者における出血時の止血治療と管理又は周術期の止血管理	ボニコグ　アルファを単独投与又はアドベイトと併用投与	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の OD 治療 初回投与： 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。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： 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。 周術期の外科的処置に伴う出血の止血管理 大手術では VWF:RCo を正常値の 100%まで、小手術及び口腔外科手術では VWF:RCo を正常値の 50%～60%まで上昇させるために調節した用量のボニコグ　アルファを単独投与又はアドベイトと併用投与した。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。また、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 を併用可能とした。	PK（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB）及び PD（FVIII:C）： 各被験者について、以下のいずれかの評価時点（sequence 1～3：投与前及びボニコグ　アルファを投与後 96 時間までの 3 時点の計 4 時点）での少数回採血により、PK 及び PD 評価を実施した。 Sequence 1：投与前 0～30 分、並びに投与後 60±5 分、24±2 時間及び 72±2 時間 Sequence 2：投与前 0～30 分、並びに投与後 15±2 分、12±2 時間及び 48±2 時間 Sequence 3：投与前 0～30 分、並びに投与後 6±2 時間、30±2 時間及び 96±2 時間 なお、出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理（待期的手術群）についてはベースライン来院時、周術期の止血管理（緊急手術群）については周術期／術後のボニコグ　アルファ最終投与から少なくとも 168 時間後に上記評価を実施した。 免疫原性： 出血時の止血治療と管理 スクリーニング来院時、ベースライン来院時の PK 評価のための投与前、出血事象に対する初回投与前及び 2 回目以降の投与前、任意の追跡来院時、3 ヵ月目、6 ヵ月目、9 ヵ月目及び試験完了来院時 周術期の止血管理（待期的手術） スクリーニング来院時、ベースライン来院時の PK 評価のための投与前、術前 12～24 時間の初回投与前、術中（大出血又は予期せぬ出血の場合）、術後及び術後来院時（Day 7 及び Day 14） 周術期の止血管理（緊急手術） スクリーニング来院時、術中（大出血又は予期せぬ出血の場合）、術後及び術後来院時（Day 7 及び Day 14）、ベースライン来院時の PK 評価のための投与前	26

表 2.7.2.1-1　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（続き）

地域	試験番号 （資料区分） （添付資料番号） 適応及び試験の種類	対象集団 (a)	試験デザイン	治験薬	投与量及び投与頻度	評価時点	例数 (b)
海外	SHP677-304 （評価資料） （5.3.5.2-2） 定期補充療法／出血時の止血治療と管理／周術期の止血管理	成人及び小児	第 3b 相、継続試験、重度 VWD 患者における安全性、PK 及び有効性	ボニコグ アルファを単独投与又はアドベイトと併用投与	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） 定期補充療法（コホート 3 及び 4） 50±10 IU/kg コホート 3：週 1～2 回 コホート 4：週 1 回 出血時の止血治療と管理（コホート 5） 初回投与： 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。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： 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。 周術期の止血管理 大手術では VWF:RCo を正常値の 100%まで、小手術及び口腔外科手術では正常値の 50%～60%まで上昇させるために調節した用量のボニコグ 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、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。	PK 及び PD： コホート 4 に組み入れられた被験者について、ベースライン来院時及び試験終了来院時に、以下の時点での多数回採血により PK 及び PD を評価した。 投与前（0～30 分）及び投与後 15、30 及び 60 分並びに 3、6、12、24、30、48、72 及び 96 時間 免疫原性： 出血時の止血治療と管理（コホート 5） スクリーニング来院時、追跡調査来院時〔3 ヵ月目、6 ヵ月目、9 ヵ月目及び 12 ヵ月目（以降 3 ヵ月ごとの来院時）〕及び試験終了来院時 周術期の止血管理（コホート 3、4 及び 5 における手術を受けた被験者） 術前 12～24 時間の初回投与前、術前 3 時間以内の追加投与前、術中（大出血又は予期せぬ出血の場合）、術後（術後の Day 1 から術後の治験薬投与終了時まで）及び術後来院時（Day 7 及び Day 14）	17 (c)

(a) 成人は 18 歳以上、小児は 0 歳以上 18 歳未満と定義とした。
(b) 母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.2（1））のデータセットに含まれた被験者数を示した。
(c) 本試験の中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の解析対象となった、071102 試験から本試験の OD コホートに移行した小児被験者及び本試験中に手術を受けた小児被験者の例数のみを記載した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 071102 試験

添付資料番号：5.3.5.2-1（評価）

本試験は第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。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。3 つの年齢コホートに組み入れられた小児 VWD 患者 22 例（6 歳未満：5 例、6 歳以上 12 歳未満：10 例、及び 12 歳以上 18 歳未満：7 例）を対象にボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときのボニコグアルファの PK 及び PD を評価した。本試験では、小児患者における採血の負担を軽減するため、各被験者について、以下のいずれかの評価時点（sequence 1～3：投与前及びボニコグアルファを投与後 96 時間までの 3 時点の計 4 時点）での少数回採血により得られたデータを用いて、NCA を含む PK 及び PD 評価を実施した。

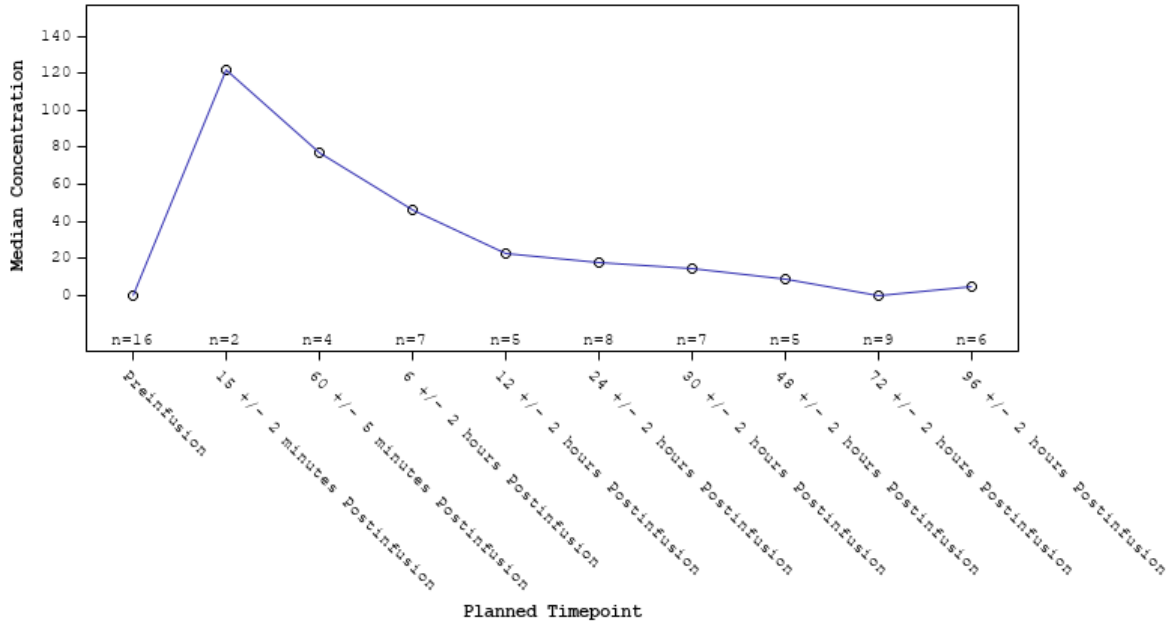
- Sequence 1：投与前 0～30 分、並びに投与後 60±5 分、24±2 時間及び 72±2 時間
- Sequence 2：投与前 0～30 分、並びに投与後 15±2 分、12±2 時間及び 48±2 時間
- Sequence 3：投与前 0～30 分、並びに投与後 6±2 時間、30±2 時間及び 96±2 時間

PK 及び PD プロファイルの評価においては、各年齢コホートを統合して評価した。

VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB の中央値の推移を、それぞれ図 2.7.2.2-1、図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示した。VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB は投与後 15 分で最も高く、投与後 12 時間までは比較的速やかに低下し、その後、投与後 96 時間（最終評価時点）までは緩やかに低下した。

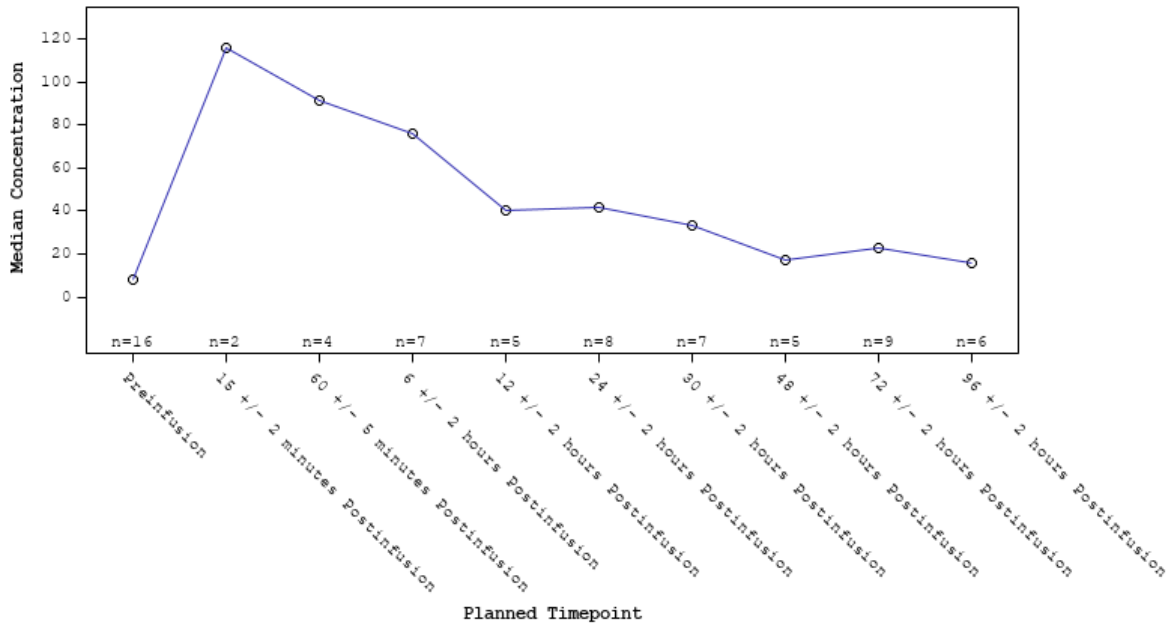
また、FVIII:C の中央値の推移を図 2.7.2.2-4 に示した。FVIII:C は投与後 30 時間まで上昇し、その後、投与後 96 時間まで低下した。FVIII:C の最大値が認められた時間は VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB と比較して遅かったが、これは VWF が血液中の血液凝固第 VIII 因子（FVIII）と結合することで FVIII を安定化させ循環血中からの FVIII の早期消失を抑制することによるものと考えられる。

小児 VWD 患者における VWF:RCo、VWF:Ag 濃度、VWF:CB 及び 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 プロファイルと概ね同様であった。



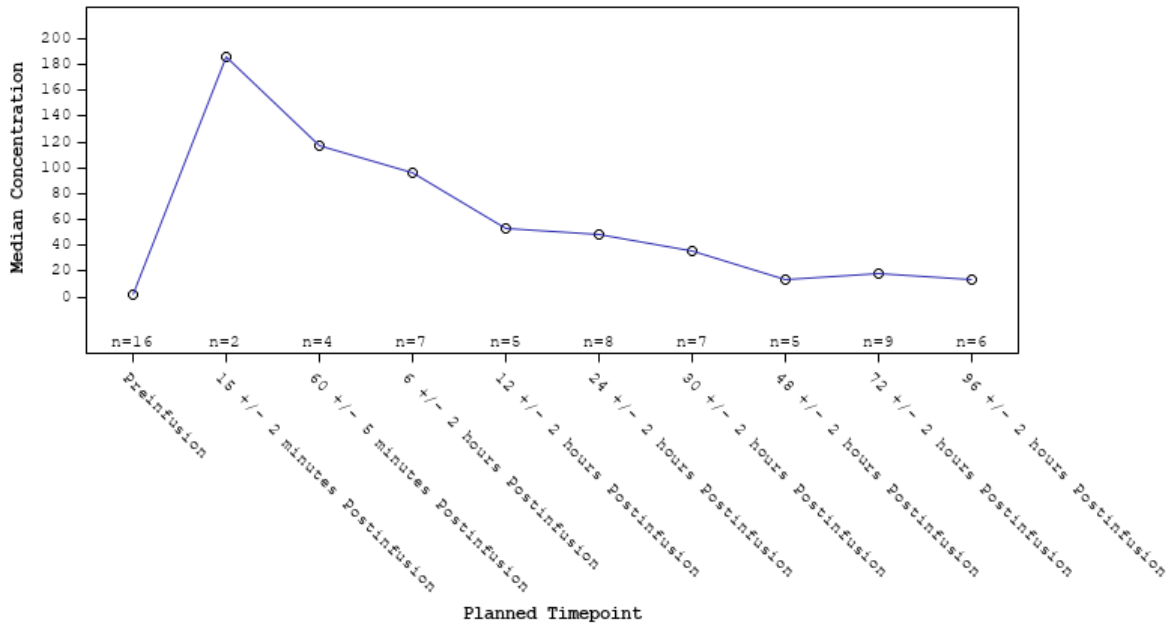
Source: 071102 iCSR, Section 15, Figure 15.2.5.1
n: number of subjects with available data (combined at each timepoint across age cohorts)

図 2.7.2.2-1　VWF:RCo（IU/dL）の中央値の推移（実測値）
（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団）



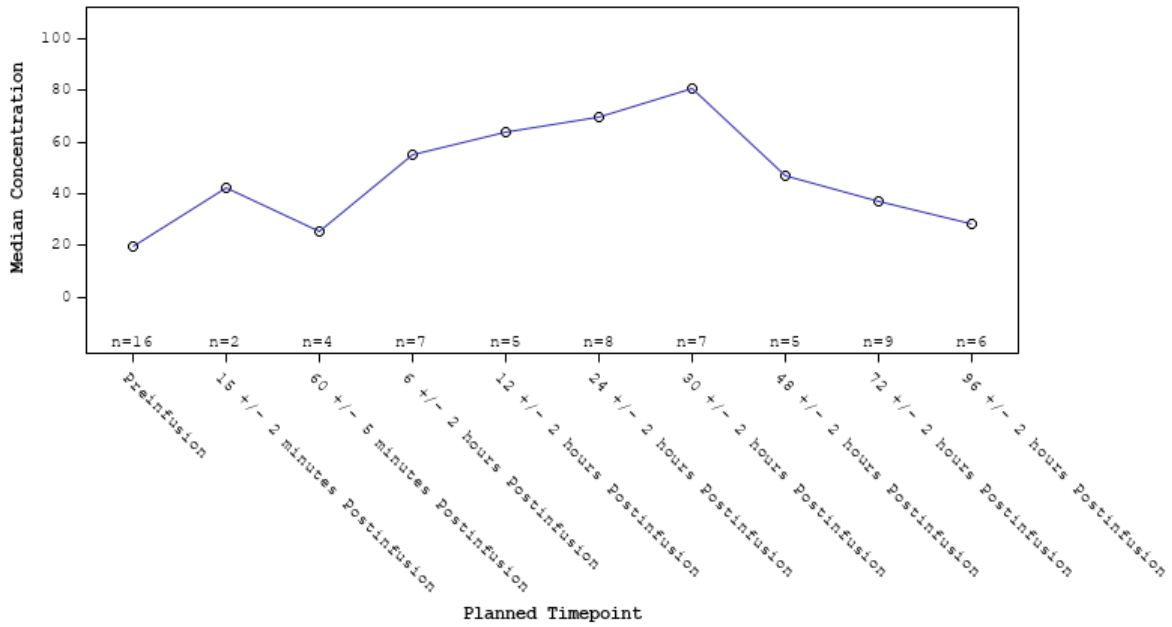
Source: 071102 iCSR, Section 15, Figure 15.2.5.2.
n: number of subjects with available data (combined at each timepoint across age cohorts)

図 2.7.2.2-2　VWF:Ag 濃度（IU/dL）の中央値の推移（実測値）
（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団）



Source: 071102 iCSR, Section 15, Figure 15.2.5.3.
n: number of subjects with available data (combined at each timepoint across age cohorts)

図 2.7.2.2-3　VWF:CB（IU/dL）の中央値の推移（実測値）
（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団)



Source: 071102 iCSR, Section 15, Figure 15.2.5.4.
n: number of subjects with available data (combined at each timepoint across age cohorts)

図 2.7.2.2-4　FVIII:C（IU/dL）の中央値の推移（実測値）
（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団）

ベースライン来院時における VWF:RCo、VWF:Ag 濃度、VWF:CB 及び FVIII:C の実測値を VWD の病型別に表 2.7.2.2-1 に示した。VWF:RCo、VWF:Ag 濃度、VWF:CB 及び FVIII:C のベースライン値は、3 型 VWD 患者よりも 1 型及び 2 型 VWD 患者で高値であった。

表 2.7.2.2-1　VWD の病型別のベースライン来院時における VWF 活性（IU/dL）（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB）及び FVIII:C（IU/dL）（実測値）（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団）

	Predose			
VWD Type	VWF:RCo	VWF:Ag	VWF:CB	FVIII:C
Type 1				
n	2	2	2	2
<LLOQ [a]	0	0	0	0
Mean (SD) [b]	12.1, 15.4	12, 15	10.6, 14.0	26, 48
Median	ND	ND	ND	ND
Min, Max	12.1, 15.4	12, 15	10.6, 14.0	26, 48
Type 2A				
n	4	4	4	4
<LLOQ [a]	4	0	0	0
Mean (SD)	BLQ (ND)	19.3 (6.85)	10.48 (5.773)	31.0 (5.66)
Median	BLQ	17.5	11.00	29.0
Min, Max	BLQ, BLQ	13, 29	4.1, 15.8	27, 39
Type 2B				
n	2	2	2	2
<LLOQ [a]	0	0	0	0
Mean (SD) [b]	13.1, 20.4	33, 40	30.3, 30.5	56, 62
Median	ND	ND	ND	ND
Min, Max	13.1, 20.4	33, 40	30.3, 30.5	56, 62
Type 3				
n	8	8	8	8
<LLOQ [a]	8	7	8	0
Mean (SD)	BLQ (ND)	BLQ (ND)	BLQ (ND)	4.0 (4.24)
Median	BLQ	BLQ	BLQ	2.0
Min, Max	BLQ, BLQ	BLQ, 4	BLQ, BLQ	1, 13

Source: 071102 iCSR, Section 15, Tables 15.2.5.2.1.2, 15.2.5.2.2.2, 15.2.5.2.3.2, and 15.2.5.2.4.2.

Dose range for age cohort aged ≥12 to <18 years is 45.73-58.75 IU/kg.

Dose range for age cohort aged ≥6 to <12 years is 35.45-56.84 IU/kg.

Dose range for age cohort aged <6 years is 45.48-50.47 IU/kg.

a Number of values <LLOQ. LLOQ is equal to 8.0% for VWF:RCo, 2.5% for VWF:Ag and VWF:CB, and 1.0 IU/dL for FVIII:C. Values <LLOQ were considered as zeroes in descriptive statistics.

b Individual values are presented if n<3.

ベースライン補正なし及びベースライン補正ありのそれぞれの場合について、NCA に基づく年齢コホート別の PK 及び PD パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。いずれの PK 及び PD パラメータについても年齢コホート間でばらつきがみられたものの、全体としては VWF 活性（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB）のベースライン補正ありの場合における $AUC_{0\text{-}96}$ 及び C_{max} は 6 歳未満の小児でやや低い傾向がみられた。また、FVIII:C のベースライン補正ありの場合の $AUC_{0\text{-}96}$ 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。

しかし、PK 及び PD パラメータは各年齢コホート及び評価時点における実測値の中央値に基づき算出したが、一部の評価時点では評価可能例数が極めて少数であったため、PK 及び PD パラメータの結果の解釈には留意する必要がある。なお、2.7.2.3.1.2（4）、2.7.2.3.1.2（5）及び 2.7.2.3.1.3（4）に記載するように、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、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。

表 2.7.2.2-2 年齢コホート別の PK 及び PD パラメータ（071102 試験：PK 及び PD データの解析対象集団）

Source	Parameter (Unit)	≥12 to <18 Years (N = 7)	≥6 to <12 Years (N = 10)	<6 years (N = 5)	Total [a] (N = 22)
VWF:RCo					
Without baseline correction	AUC_{0-96} (IU*h/dL)	920.2875	2028.7375	2064.3	1707.6625
	C_{max} (IU/dL)	78.5	106.6	60.5	75.4
	t_{max} (h)	1	0.25	1	1
With baseline correction	AUC_{0-96} (IU*h/dL)	904.8375	1210.9625	857.1375	951.9625
	C_{max} (IU/dL)	78.5	106.6	60.5	62.3
	t_{max} (h)	1	0.25	1	1
VWF:Ag					
Without baseline correction	AUC_{0-96} (IU*h/dL)	2857.25	3896.5	2452.75	2970.875
	C_{max} (IU/dL)	105	106	78	84
	t_{max} (h)	1	0.25	1	0.25
With baseline correction	AUC_{0-96} (IU*h/dL)	2267.375	2046.375	1752.75	1974.75
	C_{max} (IU/dL)	91	93	78	84
	t_{max} (h)	1	0.25	1	0.25
VWF:CB					
Without baseline correction	AUC_{0-96} (IU*h/dL)	3059.6375	4122.0875	2743.6375	3351.2125
	C_{max} (IU/dL)	153.2	166.4	96.2	117.2
	t_{max} (h)	1	0.25	6	0.25
With baseline correction	AUC_{0-96} (IU*h/dL)	2774.8625	2771.125	1944.3625	2408.5125
	C_{max} (IU/dL)	149.1	166.4	90.3	117.2
	t_{max} (h)	1	0.25	1	0.25
FVIII:C					
Without baseline correction	AUC_{0-96} (IU*h/dL)	4712.0625	6255.25	3539.625	4809.75
	C_{max} (IU/dL)	91.5	94.5	99	81
	t_{max} (h)	30	30	0.25	30
With baseline correction	AUC_{0-96} (IU*h/dL)	3418.75	3425.5	1766.25	3216
	C_{max} (IU/dL)	86.5	75	87	66
	t_{max} (h)	30	12	0.25	30

Source: 071102 iCSR, Section 15, Tables 15.2.5.1.1, 15.2.5.1.2, 15.2.5.1.3, and 15.2.5.1.4.
Without baseline correction: actual baseline values were used in the analysis.
With baseline correction: individually corrected baseline values were used in the analysis.
Median values for each age cohort and timepoint were used for PK parameter calculation.
Samples collected beyond 96-hour nominal timepoint did not included in the PK analysis.
Blank values from nominal time points were excluded from the analysis.
Age as reported at the time of screening.
Dose range for age cohort aged ≥12 to <18 years is 45.73-58.75 IU/kg.
Dose range for age cohort aged ≥6 to <12 years is 35.45-56.84 IU/kg.
Dose range for age cohort aged <6 years is 45.48-50.47 IU/kg.
a One elective surgery subject was excluded from PK analysis.

待期的手術又は緊急手術を受けた被験者（各 1 例）において、周術期にボニコグ　アルファを投与したときの VWF 活性（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB）及び FVIII:C の実測値を評価時点別に表 2.7.2.2-3 に示した。

表 2.7.2.2-3　待期的手術又は緊急手術を受けた各被験者における評価時点別の VWF 活性（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB）及び FVIII:C（実測値）（071102 試験：安全性データの解析対象集団）

Surgery Type	Analyte Levels, IU/dL			
Timepoint	VWF:RCo	VWF:CB	VWF:Ag	FVIII:C
Emergency surgery (1 subject)				
Baseline	BLQ	BLQ	BLQ	2
Loading dose				
Preloading dose	BLQ	BLQ	BLQ	10
Postloading dose	84.7	126.4	67	88
Postoperative Day 4	25.6	66	62	178
Day 7 visit	BLQ	BLQ	4	11
Elective surgery (1 subject)				
Baseline PK dose				
Prebaseline dose	15.1	39.6	35	75
6 hours postbaseline dose	80.6	155.5	105	94
30 hours postbaseline dose	15.3	70.2	53	109
96 hours postbaseline dose	15	41.9	35	81
Priming dose				
Prepriming dose	9.5	32.6	25	69
Postpriming dose	125.6	193.2	142	128
Loading dose				
Preloading dose	42.8	101.6	73	114
Postloading dose	121	227.6	187	123
Postoperative dose				
Pre postoperative dose	66.5	165	120	190
Post postoperative dose	124.7	261.2	138	201
Day 7 visit	13	32.1	28	70
Day 14 visit	13.9	30.2	27	66

Source: 071102 iCSR, Appendix 16.2.6, Listing 16.2.6.20 and Listing 16.2.6.22.
Study drug consumption during surgery is presented in 071102 iCSR, Section 12.1.

2.7.2.2.2 SHP677-304 試験

添付資料番号：5.3.5.2-2（評価）

本試験は、第 3b 相、前向き、非盲検、非対照、非無作為化、多施設共同試験であり、定期補充療法コホート（コホート 1、2、3 及び 4）及び OD コホート（コホート 5 及び 6）から構成された。本項では、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）において手術を受けた小児被験者を対象とした NCA の結果を示す。本試験では、コホート 4 の 1 例（年齢：12 歳）において、ベースライン来院時に多数回採血〔評価時点：投与前（0～30 分）及び投与後 15、30 及び 60 分並びに 3、6、12、24、30、48、72 及び 96 時間〕により PK 及び PD 評価を実施した。なお、当該被験者 1 例は、ベースライン来院時での初回投与を受けた後 460 日目に試験を中止したため、試験終了来院時の多数回採血による PK 及び PD 評価は実施しなかった。当該被験者 1 例にボニコグ　アルフ

ァ 49.12 IU/kg を単回静脈内投与したときの NCA に基づく PK 及び PD パラメータ（ベースライン補正後の値を用いて算出）を表 2.7.2.2-4 に示した。

表 2.7.2.2-4　コホート 4 に組み入れられた小児被験者 1 例にボニコグ　アルファ 49.12 IU/kg を単回静脈内投与したときの PK 及び PD パラメータ（SHP677-304 試験：PK 解析対象集団）

Initial Assessment	VWF:RCo	VWF:Ag	VWF:CB	FVIII:C
C_{max} (IU/dL)	71.4	64	85.7	56
t_{max} (h)	0.43	0.43	0.43	9.18
IR at C_{max} ((IU/dL)/(IU/kg))	1.4535830619	1.3029315961	1.7447068404	NA
$AUC_{0\text{-}96}$ (IU*h/dL)	1299.6955	2145.69	2669.4245	3538.005
C_{max}/Dose ((IU/dL)/(IU/kg))	1.4535830619	1.3029315961	1.7447068404	1.1400651466
$AUC_{0\text{-}96}$/Dose ((IU*h/dL)/(IU/kg))	26.459598941	43.682614007	54.344961319	72.027789088
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (IU*h/dL)	1424.6698277	3070.4183323	3262.2023088	NA
$AUC_{0\text{-}\infty}$/Dose ((IU*h/dL)/(IU/kg))	29.00386457	62.508516536	66.412913453	NA
CL (dL/h/kg)	0.034478164	0.0159978201	0.0150573126	NA
V_{ss} (dL/kg)	1.2786168368	1.2914186495	0.8310420214	NA
MRT (h)	37.084829571	80.724664005	55.191921841	NA
$t_{1/2z}$ (h)	28.875200961	64.097283629	45.15189746	NA

Source: SHP677-304 CSR Listing 16.2.5.9, 16.2.5.10, 16.2.5.11, and 16.2.5.12

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理の適応に係る小児 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ことを目的として、母集団 PK 解析、PK/PD 解析及び曝露－反応（有効性及び安全性）解析を実施した。本解析のデータセットには、出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理の適応に係る成人（070701 試験、071001 試験及び 071101 試験）及び小児〔071102 試験（データカットオフ日：2023 年 12 月 1 日）〕を対象とした臨床試験、定期補充療法の適応に係る成人（071301 試験）を対象とした臨床試験、並びに小児を対象とした出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理並びに成人における定期補充療法の適応に係る継続試験〔SHP677-304 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）〕の計 6 試験から多数回採血及び／又は少数回採血により得られた PK 及び PD データが含まれた。

2.7.2.3.1 母集団 PK 及び PK/PD モデル解析

添付資料番号：5.3.3.5-1（評価）、5.3.3.5-2（参考）

2.7.2.3.1.1 ボニコグ　アルファの母集団 PK 及び PK/PD モデルの経緯

ボニコグ　アルファの母集団 PK 及び PK/PD モデルは、初めにボニコグ　アルファの成人 VWD 患者を対象とした出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理の適応に係る臨床試験（070701 試験、071001 試験及び 071101 試験）のデータを基に構築された（Part 1）。その後、成人 VWD 患者を対象とした定期補充療法の適応に係る臨床試験（071301 試験及

び SHP677-304 試験）のデータを Part 1 のデータセットに加えて Part 1 のモデルを更新した（Part 2 及び Part 2B）[1]。

今回、小児 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の適応に係るボニコグ　アルファの用法及び用量の妥当性を裏付けることを目的として、小児 VWD 患者を対象とした出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理の適応に係る臨床試験データ〔071102 試験（データカットオフ日：2023 年 12 月 1 日）及び SHP677-304 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）〕を Part 2B のデータセットに加え、Part 2B のモデルを更新した。

2.7.2.3.1.2 母集団 PK 解析

母集団 PK 解析のデータセットには、試験番号、被験者識別コード、投与時刻、採血時刻、VWF 活性（VWF:RCo）及び FVIII:C のベースライン値、ボニコグ　アルファ／ルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、アドベイト）又は血漿由来 VWF（pdVWF）／血漿由来 FVIII（pdFVIII）を投与後の VWF 活性（VWF:RCo、VWF:Ag 濃度及び VWF:CB）及び FVIII:C、内因性要因を表す変数（VWD の病型、年齢、性別及び肝／腎機能マーカーを含む）並びに外因性要因を表す変数（rVWF 又は pdVWF、アドベイトとの併用の有無、及び投与量を含む）が含まれた。PK の評価指標としては VWF:RCo を用いた。

母集団 PK 解析のデータセットには、ボニコグ　アルファ投与後の定量可能な VWF:RCo の値を 1 つ以上有する計 134 例〔計 3,404 検体（うち 903 検体は定量下限[2]未満、定量下限未満の値の取り扱いについては M3 method[1]を適用）〕が含まれた。母集団 PK 解析のデータセットにおけるベースライン特性を表 2.7.2.3-1 に示した。当該 134 例の内訳について、性別は男性が 66 例（49.3%）及び女性が 68 例（50.7%）、年齢は成人（18 歳以上）が 106 例（79.1%）及び小児（18 歳未満）が 28 例（20.9%）、VWD の病型は 1 型が 17 例（12.7%）、2 型が 22 例（16.4%）及び 3 型が 95 例（70.9%）、投与製剤はボニコグ　アルファ単剤が 94 例（70.1%）、ボニコグ　アルファ／アドベイトの併用が 32 例（23.9%）及び pdVWF/pdFVIII が 8 例（6.0%）であった。

[1] Part 2のデータセットには、071301試験及びSHP677-304試験ともに中間解析時点までのデータが含まれた。Part 2Bのデータセットには、071301試験の最終データ及びその時点のSHP677-304試験のデータが含まれた。

[2] VWF:RCoの定量下限は、070701試験では1 IU/dL、その他の臨床試験（071001試験、071101試験、071301試験、071102試験及びSHP677-304試験）では8 IU/dLであった。

表 2.7.2.3-1　母集団 PK 解析のデータセットにおけるベースライン特性

Covariate	Sub-Population	Study ID 070701 n (%)	071001 n (%)	071101 n (%)	071102 n (%)	071301 n (%)	SHP677-304 n (%)	Total n (%)
Age Group	Adult	30 (100.0)	36 (100.0)	14 (100.0)	-	23 (100.0)	18 (51.4)	106 (79.1)
	Pediatric	-	-	-	26 (100.0)	-	17 (48.6)	28 (20.9)
Age Subgroup	≥18 years	30 (100.0)	36 (100.0)	14 (100.0)	-	23 (100.0)	18 (51.4)	106 (79.1)
	12 to <18 years	-	-	-	10 (38.5)	-	9 (25.7)	12 (9.0)
	6 to <12 years	-	-	-	11 (42.3)	-	5 (14.3)	11 (8.2)
	<6 years	-	-	-	5 (19.2)	-	3 (8.6)	5 (3.7)
Sex	Male	16 (53.3)	17 (47.2)	7 (50.0)	11 (42.3)	12 (52.2)	18 (51.4)	66 (49.3)
	Female	14 (46.7)	19 (52.8)	7 (50.0)	15 (57.7)	11 (47.8)	17 (48.6)	68 (50.7)
Race	White	29 (96.7)	31 (86.1)	11 (78.6)	22 (84.6)	22 (95.7)	33 (94.3)	120 (89.6)
	Asian[a]	1 (3.3)	5 (13.9)	3 (21.4)	1 (3.8)	-	-	10 (7.5)
	Other	-	-	-	1 (3.8)	-	1 (2.9)	1 (0.7)
	Unknown	-	-	-	2 (7.7)	1 (4.3)	1 (2.9)	3 (2.2)
VWD Type	Type 1	2 (6.7)	2 (5.6)	3 (21.4)	6 (23.1)	3 (13.0)	5 (14.3)	17 (12.7)
	Type 2	-	5 (13.9)	3 (21.4)	9 (34.6)	2 (8.7)	8 (22.9)	22 (16.4)
	Type 3	28 (93.3)	29 (80.6)	8 (57.1)	11 (42.3)	18 (78.3)	22 (62.9)	95 (70.9)
Treatment Product	rVWF	-	35 (53.0)	14 (73.7)	26 (76.5)	23 (88.5)	32 (69.6)	94 (70.1)
	rVWF/ rFVIII	29 (55.8)	31 (47.0)	5 (26.3)	8 (23.5)	3 (11.5)	14 (30.4)	32 (23.9)
	pdVWF/ pdFVIII	23 (44.2)	-	-	-	-	-	8 (6.0)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 2

Note: For study 071301, prior OD patients received 50 ±10 IU/kg and switch patients received variable dose per their prior treatments with pdVWF products.

Note: Two sets of PK and PD parameters were estimated in 3 adult subjects who enrolled in legacy studies (071001 and 071101) and prophylaxis studies (071301/SHP677-304) due to important differences in baseline values and/or time of enrollment across studies.

a The country of origin for Asian patients in study 070701 (Great Britain), 071001 (3 Japan, 1 Germany, and 1 Indonesia), 071101 (3 Taiwan), and 071102 (Netherlands).

VWF:RCo 及び FVIII:C のベースライン値（実測値）を、それぞれ表 2.7.2.3-2 及び表 2.7.2.3-3 に示した。1 型及び 2 型 VWD 患者における VWF:RCo のベースライン値の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ 12（0、30.5）及び 9（0、22）IU/dL であった。3 型 VWD 患者における VWF:RCo のベースライン値は、95 例中 93 例（97.9%）で定量下限（LLOQ）未満であった。また、1 型及び 2 型 VWD 患者における FVIII:C のベースライン値の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ 26（10、80）及び 39（6、76）IU/dL であった。3 型 VWD 患者における FVIII:C のベースライン値は、95 例中 3 例（3.1%）で LLOQ 未満であり、中央値（最小値、最大値）は 2.0（0、69）IU/dL であった。

表 2.7.2.3-2　母集団 PK 解析のデータセットにおける VWD の病型別の VWF:RCo のベースライン値（IU/dL）（実測値）

VWD Type	Statistic	Study ID						Overall
		070701	071001	071101	071102	071301	SHP677-304	
Type 1	n	2	2	3	6	3	5	17
	Mean (CV%)	0.5 (NA)	11 (NA)	11 (24.1)	11.13 (54.5)	16.9 (91.8)	10.12 (67.3)	10.68 (74.5)
	Median (Min-Max)	0.5 (0-1)	11 (10-12)	12 (8-13)	13.6 (0-15.5)	20.2 (0-30.5)	10.3 (0-18)	12 (0-30.5)
Type 2	n	-	5	3	9	2	8	22
	Mean (CV%)	NA (NA)	9.75 (17.5)	16.33 (30.2)	6.39 (126.8)	7.5 (NA)	6.59 (152.1)	7.64 (98.3)
	Median (Min-Max)	NA (NA)	9.5 (8-12)	14 (13-22)	0 (0-20.4)	7.5 (0-15)	0 (0-25.1)	9 (0-22)
	Missing[a]	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
Type 3	n	28	29	8	11	18	22	95
	Mean (CV%)	0.07 (NA)	0 (NA)	2.25 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0.21 (881.6)
	Median (Min-Max)	0 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-18)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-18)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 4

Note: the LLOQ in study 070701 was 1 IU/dL. The LLOQ in other studies was 8 IU/dL. For the calculation of descriptive statistics, VWF:RCo levels below the LLOQ of the assay were set to zero. CV% was not calculated if the number of measurable values is less than 3.

a No baseline VWF:RCo activity was measured for Subject ID [redacted] in study 071001.

表 2.7.2.3-3　母集団 PK 解析のデータセットにおける VWD の病型別の FVIII:C のベースライン値（IU/dL）（実測値）

VWD Type	Statistic	Study ID						Overall
		070701	071001	071101	071102	071301	SHP677-304	
Type 1	n	2	2	3	6	3	5	17
	Mean (CV%)	12.5 (NA)	47.5 (NA)	18.33 (38.7)	36.83 (68.8)	42.67 (80.8)	24.8 (78.5)	31.94 (70.8)
	Median (Min-Max)	12.5 (10-15)	47.5 (43-52)	17 (12-26)	37 (10-75)	36 (12-80)	19 (6-55)	26 (10-80)
Type 2	n	-	5	3	9	2	8	22
	Mean (CV%)	NA (NA)	40.5 (74.6)	52.33 (37.1)	41.22 (32.1)	42 (NA)	38.5 (32.4)	41.19 (41.3)
	Median (Min-Max)	NA (NA)	40 (6-76)	62 (30-65)	39 (27-62)	42 (39-45)	38.5 (21-56)	39 (6-76)
	Missing[a]	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
Type 3	n	28	29	8	11	18	22	95
	Mean (CV%)	4.18 (76.8)	2.83 (105.3)	10.25 (231.7)	3.45 (106.3)	2.39 (32.6)	5.41 (251.1)	3.84 (190.3)
	Median (Min-Max)	3 (0-12)	2 (0-16)	2 (0-69)	2 (1-13)	2 (1-4)	2 (1-66)	2.0 (0-69)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 5

For the calculation of descriptive statistics, FVIII:C levels below the LLOQ of the assay (<1 IU/dL) were set to zero. CV% was not calculated if the number of measurable values is less than 3.

a No baseline FVIII:C activity was measured for Subject ID [redacted] in study 071001.

（1）母集団 PK モデルの構築

Part 2B のデータセットを用いた母集団 PK 解析における共変量探索の結果、VWD の病型（1 型又は 2 型、及び 3 型）は、VWF:RCo のベースライン値に対する共変量であったが全身クリアランス（CL）及び中心コンパートメントの分布容積（V_c）に対する共変量ではなかった。また、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）、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。CL 及び V_c に対する体重の影響は、アロメトリック指数を用いて評価した。CL 及び V_c に対する人種（アジア人及び非アジア人）、VWD の病型（1 型又は 2 型、及び 3 型）、アドベイトとの併用、ボニコグアルファの投与量（用量範囲：2.0～80 IU/kg）及び出血事象の影響を評価した結果、いずれも統計学的に有意ではなかった。

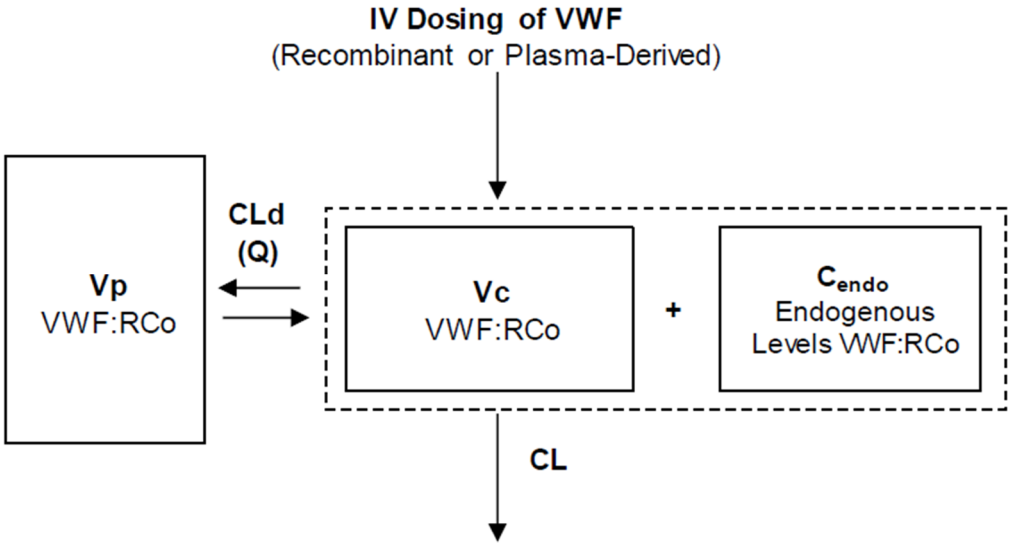
Part 2B のモデルのデータセットに出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理の適応に係る小児 VWD 患者のデータを追加し、Part 2B のモデルを更新した。統計学的基準（例：Akaike information criterion、objective function value）に基づき母集団 PK モデルの適合度を評価するとともに、Goodness-of-Fit プロット及び prediction-corrected Visual Predictive Check（pcVPC）を含む標準的なモデル診断プロセスを用いてモデルの適格性を評価した。

なお、本モデルにおいては、手術の影響を除外するため、Surgery PK 解析対象集団[3]の 17 例（大手術：成人 10 例及び小児 0 例、小手術：成人 4 例及び小児 3 例）において手術開始から 48 時間後までの間に取得された PK データは除外して解析した。手術の影響を考慮したモデルについては、2.7.2.3.1.2（6）に記載した。

（2）母集団 PK 解析の結果

VWF:RCo の母集団 PK モデルは、VWF:RCo のベースライン値（VWD の病型別）を考慮した 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルを用いて記述された。VWF:RCo の母集団 PK モデルの概略図を図 2.7.2.3-1 に示した。

[3] Surgery PK解析対象集団は、周術期のボニコグ　アルファの投与に関するデータがあり、かつ、手術開始から48時間後までの間にPK評価用検体が少なくとも1点採取された成人及び小児患者と定義した。



Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Figure 1
Where CL = clearance; V_c = central volume of distribution; CLd (or Q) = intercompartmental clearance; V_p = peripheral volume of distribution; C_{endo} = baseline endogenous levels of VWF:RCo.

図 2.7.2.3-1　VWF:RCo の母集団 PK モデルの概略図

Goodness-of-Fit プロット及び pcVPC による評価の結果、モデルの適格性が示され、成人（18 歳以上）及び小児のいずれの年齢群（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、及び 6 歳未満）においても、構築した母集団 PK モデルは VWF:RCo の実測値を適切に記述できていると考えられた。また、VWF:RCo の PK は時間非依存的であることが示唆された。

VWF:RCo の母集団 PK モデルの最終モデル（run012）に基づくパラメータ推定値を表 2.7.2.3-4 に示した。

表 2.7.2.3-4　VWF:RCo の母集団 PK モデルの最終モデル（run012）に基づくパラメータ推定値

Parameter	Estimate (RSE)	BSV (RSE)	Shrinkage
CL (dL/h)	2.00 (3.70%) × $(WT/70)^{0.647}$ × $(Age/35)^{-0.212}$ × 1.46 if Study 071301 and SHP677-304	26.9% (16.1%)	11.4%
V_c (dL)	37.4 (3.30%) × $(WT/70)^{0.657}$ × 1.18 if Study 071301 and SHP677-304	23.6% (15.0%)	9.80%
Q (dL/h)	3.68 (12.4%) × $(WT/70)^{0.647}$	NA[a]	NA[a]
V_p (dL)	15.7 (4.90%) × $(WT/70)^{0.657}$	NA[a]	NA[a]
Baseline Endogenous VWF:RCo (IU/dL)	9.77 (15.9%) if VWD Type 1 6.31 (15.9%) if VWD Type 2 0.5 if VWD Type 3 (fixed)	65.5% (44.7%) 70.5% (43.1%) NA	68.3% 65.6% NA
Error Model	Proportional: 0.192 (2.00%) Additive (IU/dL): 3.82 (2.80%)	NA	NA

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 8
Note: Population PK parameters are given for a typical adult patient with VWD type 3 (body weight of 70 kg, aged 35 years) who received monotherapy of vonicog alfa in study 071001 (treatment of spontaneous bleeding episode). The CL of VWF:RCo following administration of pdVWF/pdFVIII was 59% faster than vonicog alfa in the OD study (071001) based on the current population PK analysis. The CL and V_c of vonicog alfa in study 070701 were 23% and 21% higher than those observed in the OD study (071001).
a BSV (RSE) and shrinkage could not be estimated for peripheral parameters (Q and V_p) due to the limited number of samples available during the terminal elimination phase.
Additional parameters are presented in TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Appendix 2 Section 12.3.

VWF:RCo の CL 及び V_c の母集団平均値は、それぞれ 2.00 dL/h 及び 37.4 dL であった。また、VWF:RCo の総分布容積（V_c+V_p）の推定値は 53.1 dL（37.4+15.7 dL）であった。

共変量探索の結果、VWF:RCo の CL に対する共変量として、体重及び年齢がモデルに含まれた。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。また、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。CL 及び VWF:RCo のベースライン値に対する出血事象（周術期を除く）の影響は統計学的に有意ではなかった。

また、VWF:RCo の V_c に対する共変量として、体重がモデルに含まれた。V_c に対する体重の影響を表すアロメトリック指数は 0.657 であり、体重が軽い患者では VWF:RCo の V_c が小さいことが示唆された。VWF:RCo の V_c に対する VWD の病型（1 型又は 2 型、及び 3 型）、人種、年齢及び性別の影響は統計学的に有意ではなかった。

（3）母集団 PK モデルに基づく PK パラメータにおける成人と小児の比較

母集団 PK モデルの最終モデルに基づく、VWD の病型別の成人（18 歳以上）及び小児（18 歳未満）における VWF:RCo の PK パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量を、それぞれ表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示した。

表 2.7.2.3-5　母集団 PK モデルの最終モデルに基づく PK パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量（成人）

VWD	Statistics	PK Parameters							
		C_{endo} (IU/dL)	CL (dL/h)	V_c (dL)	Q (dL/h)	V_p (dL)	CL/WT (dL/h/kg)	V_c/WT (dL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
Type 1	N	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean (CV%)	15.1 (55.5)	2.42 (40.6)	41.4 (36.0)	3.50 (12.7)	14.9 (12.9)	0.0373 (36.6)	0.629 (25.5)	17.9 (19.8)
	SD	8.35	0.983	14.9	0.443	1.92	0.0136	0.161	3.54
	Geometric Mean (CV%)	13.3 (61.0)	2.26 (42.7)	39.4 (36.8)	3.48 (12.4)	14.8 (12.5)	0.0353 (38.4)	0.613 (25.6)	17.6 (20.6)
	Median	10.4	2.34	35.8	3.28	14	0.0330	0.612	18.8
	Range	6.81-26.3	1.29-3.94	24.8-63.5	3.10-4.15	13.2-17.7	0.0226-0.0543	0.435-0.877	13.7-21.9
Type 2	N	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean (CV%)	6.61 (39.8)	2.39 (32.9)	41.9 (27.6)	3.89 (20.7)	16.6 (21.1)	0.0328 (38.8)	0.572 (30.3)	18.8 (19.5)
	SD	2.63	0.788	11.5	0.808	3.5	0.0127	0.173	3.66
	Geometric Mean (CV%)	6.16 (41.4)	2.27 (36.6)	40.5 (27.5)	3.82 (20.3)	16.3 (20.6)	0.0306 (41.5)	0.547 (32.8)	18.5 (19.4)
	Median	6.2	2.39	40.2	3.82	16.3	0.0289	0.546	19.3
	Range	3.80-11.5	1.23-3.32	27.4-62.3	2.89-5.25	12.3-22.5	0.0152-0.0525	0.338-0.837	13.2-26.4
Type 3	N	47	47	47	47	47	47	47	47
	Mean (CV%)	0.500 (0.0)	2.54 (40.9)	42.5 (28.7)	3.78 (16.0)	16.1 (16.3)	0.0355 (41.1)	0.594 (31.6)	18.2 (22.3)
	SD	0	1.04	12.2	0.605	2.62	0.0146	0.187	4.05
	Geometric Mean (CV%)	0.500 (0.0)	2.37 (38.4)	40.9 (28.6)	3.74 (15.5)	16.0 (15.7)	0.0331 (38.1)	0.571 (27.5)	17.7 (23.1)
	Median	0.5	2.20	42.7	3.62	15.4	0.0310	0.577	18.4
	Range	0.500-0.500	1.21-5.96	24.5-80.3	2.77-5.84	11.8-25.1	0.0170-0.0876	0.339-1.43	10.4-26.5

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 10

表 2.7.2.3-6　母集団 PK モデルの最終モデルに基づく PK パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量（小児）

VWD	Statistics	PK Parameters							
		C_{endo} (IU/dL)	CL (dL/h)	V_c (dL)	Q (dL/h)	V_p (dL)	CL/WT (dL/h/kg)	V_c/WT (dL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
Type 1	N	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mean (CV%)	11.2 (37.8)	1.76 (49.2)	20.1 (47.8)	1.98 (40.0)	8.39 (40.6)	0.0746 (50.7)	0.787 (29.3)	12.6 (22.3)
	SD	4.25	0.865	9.59	0.793	3.4	0.0379	0.231	2.8
	Geometric Mean (CV%)	10.3 (51.6)	1.62 (44.5)	18.3 (48.7)	1.85 (43.2)	7.79 (43.9)	0.0673 (51.8)	0.759 (29.8)	12.3 (23.5)
	Median	11.6	1.49	13.8	1.69	7.1	0.0569	0.756	13.7
	Range	3.81-17.7	1.04-3.54	11.9-35.4	1.09-3.07	4.55-13.1	0.0344-0.141	0.478-1.19	8.96-15.8
Type 2	N	9	9	9	9	9	9	9	9
	Mean (CV%)	7.80 (72.2)	2.25 (23.9)	34.6 (23.6)	3.15 (18.5)	13.4 (18.8)	0.0415 (16.9)	0.636 (14.0)	15.8 (7.1)
	SD	5.63	0.538	8.16	0.583	2.52	0.00703	0.0893	1.12
	Geometric Mean (CV%)	6.22 (80.2)	2.19 (25.0)	33.7 (25.1)	3.10 (19.7)	13.2 (20.0)	0.0410 (16.4)	0.630 (14.9)	15.8 (7.2)
	Median	5.58	2.24	34.3	3.29	14	0.0416	0.650	15.9
	Range	2.82-17.7	1.34-3.33	21.0-49.0	2.23-3.96	9.46-16.9	0.0329-0.0552	0.461-0.773	14.1-17.4
Type 3	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean (CV%)	0.500 (0.0)	2.12 (45.5)	28.3 (50.8)	2.64 (40.9)	11.2 (41.5)	0.0535 (25.3)	0.687 (21.3)	13.9 (9.7)
	SD	0	0.966	14.4	1.08	4.65	0.0135	0.146	1.34
	Geometric Mean (CV%)	0.500 (0.0)	1.92 (51.2)	24.9 (58.8)	2.44 (43.7)	10.3 (44.4)	0.0519 (26.3)	0.673 (21.3)	13.8 (9.7)
	Median	0.5	2.25	28.3	2.81	11.9	0.0528	0.656	13.9
	Range	0.500-0.500	0.892-4.01	11.3-53.2	1.39-4.73	5.84-20.3	0.0316-0.0773	0.479-0.932	11.9-15.8

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 11

VWF:RCo の体重あたりの CL の中央値（最小値、最大値）は、1 型、2 型及び 3 型の成人 VWD 患者ではそれぞれ 0.0330（0.0226、0.0543）、0.0289（0.0152、0.0525）及び 0.0310（0.0170、0.0876）dL/h/kg、1 型、2 型及び 3 型の小児 VWD 患者ではそれぞれ 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。小児 VWD 患者における体重あたりの CL は、成人 VWD 患者と比較してやや高い傾向がみられた。

VWF:RCo の体重あたりの V_c の中央値（最小値、最大値）は、1 型、2 型及び 3 型の成人 VWD 患者ではそれぞれ 0.612（0.435、0.877）、0.546（0.338、0.837）及び 0.577（0.339、1.43）dL/kg、1 型、2 型及び 3 型の小児 VWD 患者ではそれぞれ 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。小児 VWD 患者における体重あたりの V_c は、成人 VWD 患者と比較して概ね同程度であった。

VWF:RCo の $t_{1/2z}$ の中央値（最小値、最大値）は、1 型、2 型及び 3 型の成人 VWD 患者ではそれぞれ 18.8（13.7、21.9）、19.3（13.2、26.4）及び 18.4（10.4、26.5）時間、1 型、2 型及び 3 型の小児 VWD 患者ではそれぞれ 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。小児 VWD 患者における $t_{1/2z}$ は、成人 VWD 患者と比較してやや短い傾向がみられた。

なお、成人及び小児のいずれにおいても、VWF:RCo の体重あたりの CL、体重あたりの V_c 及び $t_{1/2z}$ は VWD の病型間（1 型、2 型及び 3 型）で概ね同程度であった。

（4）母集団 PK モデルを用いたシミュレーションに基づく PK（VWF:RCo）の曝露量パラメータにおける成人と小児の比較

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患者を対象にボニコグ　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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量を表 2.7.2.3-7 に示した。

表 2.7.2.3-7　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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量（成人、小児及び小児の年齢群別）

Age Group	Statistic	Baseline VWF:RCo (IU/dL)	Single Dose 50 IU/kg Vonicog Alfa		
			AUC_{0-72} (IU*h/dL)	C_{max} (IU/dL)	C_{last} (IU/dL)
Adult (≥18 years)	N	62	62	62	62
	Mean (CV%)	2.66 (186.0)	1695 (34.6)	92.3 (25.9)	6.73 (82.7)
	SD	4.94	587	23.9	5.57
	Geometric Mean (CV%)	0.976 (187.0)	1595 (37.0)	89.2 (27.4)	5.01 (94.0)
	Median	0.5	1692	89.5	5.45
	Range	0.500-26.3	593-3443	35.2-154	0.800-27.6
Pediatric (< 18 years)	N	28	28	28	28
	Mean (CV%)	5.53 (107.0)	1394 (37.7)	79.8 (21.8)	7.05 (85.6)
	SD	5.9	525	17.4	6.03
	Geometric Mean (CV%)	2.40 (275.0)	1306 (37.7)	78.0 (21.9)	4.65 (127.0)
	Median	3.25	1322	79.4	5.25
	Range	0.500-17.7	674-2742	50.6-124	1.10-20.2
Pediatric Sub-Group 12 to <18 years	N	12	12	12	12
	Mean (CV%)	4.29 (111.0)	1385 (33.4)	81.3 (16.6)	5.98 (84.4)
	SD	4.76	462	13.5	5.05
	Geometric Mean (CV%)	2.07 (230.0)	1322 (32.0)	80.4 (15.4)	4.19 (113.0)
	Median	2.95	1296	77.9	4.95
	Range	0.500-12.7	869-2281	64.9-115	1.20-15.2
Pediatric Sub-Group 6 to <12 years	N	11	11	11	11
	Mean (CV%)	5.63 (112.0)	1445 (43.7)	82.3 (25.3)	7.26 (92.0)
	SD	6.29	631	20.8	6.69
	Geometric Mean (CV%)	2.35 (314.0)	1323 (47.0)	79.9 (25.9)	4.59 (145.0)
	Median	3.8	1329	80.7	5.1
	Range	0.500-17.7	674-2742	53.4-124	1.10-20.2
Pediatric Sub-Group <6 years	N	5	5	5	5
	Mean (CV%)	8.29 (93.2)	1302 (39.1)	70.7 (25.8)	9.14 (81.1)
	SD	7.73	509	18.3	7.41
	Geometric Mean (CV%)	3.53 (496.0)	1234 (36.7)	68.8 (26.3)	6.13 (154.0)
	Median	9.17	1056	63.9	9.3
	Range	0.500-17.7	872-2134	50.6-90.3	1.80-18.8

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Appendix 5 Section 15.1

母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の AUC_{0-72} の中央値（最小値、最大値）は、成人（18 歳以上）では 1,692（593、3,443）IU*h/dL であったのに対し、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 歳未満の小児では、それぞれ 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。

また、母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の C_{max} の中央値（最小値、最大値）は、成人（18 歳以上）では 89.5（35.2、154）IU/dL であったのに対し、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 歳未満の小児では、それぞれ 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。

母集団 PK モデルに基づく 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。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。

以上より、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。

また、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る。

（5）母集団 PK モデルに基づく 071102 試験に組み入れられた非日本人小児の VWF:RCo のベースライン値及び PK パラメータ

071102 試験に組み入れられた非日本人小児患者を対象にボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときの、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく VWD の病型別及び年齢コホート別の VWF:RCo のベースライン値（post-hoc 推定値）の要約統計量を表 2.7.2.3-8 に、年齢コホート別の PK パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量を表 2.7.2.3-9 に示した。

表 2.7.2.3-8　071102 試験に組み入れられた非日本人小児患者を対象にボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときの、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく VWD の病型別及び年齢コホート別の VWF:RCo のベースライン値（IU/dL）（post-hoc 推定値）の要約統計量

VWD Type	Statistic	Pediatric			
		<6 years	6 to <12 years	12 to <18 years	<18 years
Type 1	n	3	2	1	6
	Mean (CV%)	13.5 (31.5)	7.70 (71.6)	12.3 (NA)	11.4 (40.9)
	Median (Min-Max)	13.6 (9.20-17.7)	7.70 (3.80-11.6)	12.3 (12.3-12.3)	12.0 (3.80-17.7)
Type 2	n	NA	3	4	7
	Mean (CV%)	NA	12.8 (46.4)	5.70 (82.5)	8.74 (69.8)
	Median (Min-Max)	NA	14.5 (6.20-17.7)	3.65 (2.80-12.7)	6.20 (2.80-17.7)
Type 3	n	2	5	4	11
	Mean (CV%)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Median (Min-Max)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__Simulation_Pediatrics Table 1
For the calculation of descriptive statistics, VWF:RCo levels below the LLOQ of the assay were set to zero.

表 2.7.2.3-9　071102 試験に組み入れられた非日本人小児患者を対象にボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与したときの、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく年齢コホート別の VWF:RCo の PK パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量

	Single Dose 50±5 IU/kg Vonicog Alfa			
PK Parameters	<6 years (N=5)	6 to <12 years (N=10)	12 to <18 years (N=9)	<18 years (N=24)
$t_{1/2z}$ (h)				
Mean (SD)	12.4 (2.90)	14.5 (1.47)	15.1 (1.50)	14.3 (2.03)
Median [Min, Max]	13.7 [8.96, 15.7]	14.7 [12.3, 16.7]	14.9 [13.0, 17.4]	14.3 [8.96, 17.4]
CL/kg (dL/h/kg)				
Mean (SD)	0.0825 (0.0406)	0.0514 (0.0160)	0.0432 (0.00753)	0.0548 (0.0251)
Median [Min, Max]	0.0576 [0.0479, 0.141]	0.0516 [0.0316, 0.0773]	0.0431 [0.0344, 0.0547]	0.0495 [0.0316, 0.141]
IR based on C_{max} ([IU/dL]/[IU/kg])				
Mean (SD)	1.25 (0.378)	1.54 (0.378)	1.58 (0.225)	1.49 (0.339)
Median [Min, Max]	1.17 [0.828, 1.78]	1.50 [1.06, 2.13]	1.52 [1.29, 2.06]	1.50 [0.828, 2.13]
$AUC_{0-\infty}$ (IU*h/dL)				
Mean (SD)	1260 (654)	1630 (882)	1600 (704)	1540 (757)
Median [Min, Max]	1070 [811, 2390]	1400 [697, 3360]	1230 [961, 2760]	1280 [697, 3360]
$AUC_{0-\infty}$/Dose ([IU*h/dL]/[IU/kg])				
Mean (SD)	25.6 (12.8)	32.5 (18.1)	32.6 (14.3)	31.1 (15.3)
Median [Min, Max]	21.6 [16.1, 47.9]	28.3 [13.5, 68.5]	26.3 [19.0, 55.6]	25.8 [13.5, 68.5]

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__Simulation_Pediatrics Table 2

母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の $AUC_{0-\infty}$の中央値（最小値、最大値）は、6 歳未満の小児では 1,070（811、2,390）IU*h/dL であったのに対し、6 歳以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上 18 歳未満の小児では、それぞれ 1,400（697、3,360）及び 1,230（961、2,760） IU*h/dL であった。

母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の C_{max} に基づく IR の中央値（最小値、最大値）は、6 歳未満の小児では 1.17（0.828、1.78）(IU/dL)/(IU/kg)であったのに対し、6 歳以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上 18 歳未満の小児では、それぞれ 1.50（1.06、2.13）及び 1.52（1.29、2.06）(IU/dL)/(IU/kg)であった。

母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の体重あたりの CL の中央値（最小値、最大値）は、6 歳未満の小児では 0.0576（0.0479、0.141）dL/h/kg であったのに対し、6 歳以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上 18 歳未満の小児では、それぞれ 0.0516（0.0316、0.0773）及び 0.0431（0.0344、0.0547）dL/h/kg であった。

母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の $t_{1/2z}$ の中央値（最小値、最大値）は、6 歳未満の小児では 13.7（8.96、15.7）時間であったのに対し、6 歳以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上 18 歳未満の小児では、それぞれ 14.7（12.3、16.7）及び 14.9（13.0、17.4）時間であった。

以上より、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、6 歳未満の小児における母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の $AUC_{0-\infty}$、C_{max} に基づく IR 及び $t_{1/2z}$ は中央値ではやや低い傾向がみられ、母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の体重あたりの CL は中央値ではやや高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。これは、VWF:RCo の PK パラメータに対する共変量（体重及び年齢）の影響によるものと考えられた。

（6）手術の影響を考慮した母集団 PK モデルの構築

上記の母集団 PK モデルの最終モデルを用いて、Surgery PK 解析対象集団において手術開始から 48 時間後までの間に取得されたデータを前述の母集団 PK 解析のデータセットに追加し、VWF:RCo の CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮したモデル（run017）を構築した。手術の影響は、手術開始から 48 時間後までの期間における CL 及び V_c に対する影響として評価した。

（7）手術の影響を考慮した母集団 PK 解析の結果

手術の影響を考慮した VWF:RCo の母集団 PK モデル（run017）に基づくパラメータ推定値を表 2.7.2.3-10 に示した。

表 2.7.2.3-10　手術の影響を考慮した VWF:RCo の母集団 PK モデル（run017）に基づくパラメータ推定値

Parameter	Estimate (RSE)	BSV (RSE)	Shrinkage
CL (dL/h)	2.03 (3.80%) × $(WT/70)^{0.650}$ × $(Age/35)^{-0.207}$ × 1.44 if Study 071301 and SHP677-304 × 0.912 if Minor Surgery × 0.763 if Major Surgery	27.0% (16.3%)	11.4%
V_c (dL)	37.3 (3.30%) × $(WT/70)^{0.664}$ × 1.18 if Study 071301 and SHP677-304 × 1.27 if Minor Surgery × 1.07 if Major Surgery	23.7% (15.0%)	9.80%
Q (dL/h)	3.62 (12.5%) × $(WT/70)^{0.650}$	NA[a]	NA[a]
V_p (dL)	15.8 (4.90%) × $(WT/70)^{0.664}$	NA[a]	NA[a]
Baseline Endogenous VWF:RCo (IU/dL)	9.76 (15.8%) if VWD Type 1	65.2% (44.7%)	68.3%
	6.41 (16.1%) if VWD Type 2	70.8% (42.9%)	65.5%
	0.5 if VWD Type 3 (fixed)	NA	NA
Error Model	Proportional: 0.191 (2.00%) Additive (IU/dL): 3.82 (2.80%)	NA	NA

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 41
Note: Population PK parameters are given for a typical adult patient with VWD type 3 (body weight of 70 kg, aged 35 years) who received monotherapy of vonicog alfa in study 071001 (treatment of spontaneous bleeding episode). The CL of VWF:RCo following administration of pdVWF/pdFVIII was 59% faster than vonicog alfa in the OD study (071001) based on the current population PK analysis. The CL and V_c of vonicog alfa in study 070701 were 21% and 2% higher than those observed in the OD study (071001).
a BSV (RSE) and shrinkage could not be estimated for peripheral parameters (Q and V_p) due to the limited number of samples available during the terminal elimination phase.

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。

（8）手術の影響を考慮した母集団 PK モデルに基づく PK（VWF:RCo）の曝露量パラメータにおける成人と小児の比較

手術を実施した成人及び小児患者〔計 22 例：成人患者 16 例（小手術 6 例 6 件及び大手術 11 例 11 件、1 例は小手術及び大手術を各 1 件実施）及び小児患者 6 例（小手術 6 例 6 件）、Surgery PK 解析対象集団に含まれなかった症例も含む〕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）〕[4]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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量を表 2.7.2.3-11 に示した。なお、手術を実施した小児患者の症例数は限られていたため、2.7.2.3.1.2（4）に記載したとおり小児の年齢群間で VWF:RCo 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ことを踏まえ、小児患者は年齢を問わず統合して評価した。

また、大手術を実施した小児患者はデータセットに含まれなかったことから小手術を実施した小児患者が大手術を実施したと仮定し、当該小児患者を対象に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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量を表 2.7.2.3-12 に示した。なお、大手術を実施した小児患者はデータセットに含まれなかったものの、VWD の病因及び病態は成人患者と小児患者で同様であり[2]、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く[3][4]、手術時の出血の程度は VWD の病型と重症度の影響を受けるものの年齢には依存せず、手術中の臨床状態については小児患者と成人患者の間で大きな違いはないと考えられることから、本母集団 PK モデルに基づき大手術を実施した小児患者における曝露量を予測することは可能と考えられる。

[4] 小手術及び大手術を各1件実施した成人患者1例については、ボニコグ　アルファ50 IU/kg（小手術を実施した場合）及び80 IU/kg（大手術を実施した場合）を単回静脈内投与したと仮定したときのいずれの場合についてもVWF:RCoの曝露量パラメータを予測した。

表 2.7.2.3-11　術前及び術中の成人及び小児患者を対象にボニコグ　アルファを同一の体重換算用量〔50 IU/kg（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、成人患者のみ）〕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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量

Surgery	Popula-tions	Period	Statistics	C_{endo} (IU/dL)	AUC_{0-72} (IU*h/dL)	C_{max} (IU/dL)	C_{last} (IU/dL)
Minor Surgery (50 IU/kg)	Adult	Prior to Surgery	N	6	6	6	6
			Mean (CV%)	4.02 (107.0)	1874 (32.5)	94.2 (20.0)	4.02 (107.0)
			SD	4.3	610	18.9	4.3
			Geometric Mean (CV%)	1.89 (281.0)	1775 (39.3)	92.5 (21.9)	1.89 (281.0)
			Median	2.52	2150	94.7	2.52
			Range	0.500-10.6	998-2372	63.6-115	0.500-10.6
		During Surgery	N	6	6	6	6
			Mean (CV%)	4.02 (107.0)	1923 (31.3)	75.6 (20.3)	4.18 (103.0)
			SD	4.3	603	15.3	4.32
			Geometric Mean (CV%)	1.89 (281.0)	1829 (37.6)	74.2 (22.3)	2.14 (241.0)
			Median	2.52	2196	76.7	2.8
			Range	0.500-10.6	1048-2426	50.5-91.7	0.515-10.8
	Pediatric	Prior to Surgery	N	6	6	6	6
			Mean (CV%)	7.57 (93.1)	1584 (47.2)	91.0 (26.2)	7.57 (93.1)
			SD	7.05	748	23.8	7.05
			Geometric Mean (CV%)	3.61 (353.0)	1451 (47.4)	88.6 (25.3)	3.61 (353.0)
			Median	7.21	1288	80.1	7.21
			Range	0.500-17.7	869-2736	69.7-125	0.500-17.7
		During Surgery	N	6	6	6	6
			Mean (CV%)	7.57 (93.1)	1547 (45.1)	70.9 (26.2)	7.58 (93.1)
			SD	7.05	697	18.6	7.05
			Geometric Mean (CV%)	3.61 (353.0)	1422 (47.1)	69.0 (25.6)	3.62 (351.0)
			Median	7.21	1341	63.6	7.22
			Range	0.500-17.7	860-2457	53.7-95.5	0.503-17.7
Major Surgery (80 IU/kg)	Adult	Prior to Surgery	N	11	11	11	11
			Mean (CV%)	5.68 (107.0)	3070 (29.5)	169 (21.8)	5.68 (107.0)
			SD	6.08	907	36.9	6.08
			Geometric Mean (CV%)	2.39 (319.0)	2938 (32.7)	166 (22.7)	2.39 (319.0)
			Median	4	3122	168	4
			Range	0.500-15.4	1730-4175	107-233	0.500-15.4
		During Surgery	N	11	11	11	11
			Mean (CV%)	5.68 (107.0)	3652 (27.1)	159 (21.8)	5.95 (104.0)
			SD	6.08	991	34.7	6.17
			Geometric Mean (CV%)	2.39 (319.0)	3519 (30.0)	155 (22.9)	2.70 (280.0)
			Median	4	3726	157	4.09
			Range	0.500-15.4	2127-4811	99.5-218	0.511-15.6

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 42

Note: The above table includes a total of 23 patients since a total of 23 patients provided a dosing record for the surgery.

表 2.7.2.3-12　小手術を実施した小児患者が大手術を実施したと仮定し、当該小児患者を対象に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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量

Period	Statistics	C_{endo} (IU/dL)	AUC_{0-72} (IU*h/dL)	C_{max} (IU/dL)	C_{last} (IU/dL)
Prior to Surgery	N	6	6	6	6
	Mean (CV%)	7.57 (93.1)	2207 (41.6)	141 (24.8)	7.57 (93.1)
	SD	7.05	917	35	7.05
	Geometric Mean (CV%)	3.61 (353.0)	2067 (40.3)	138 (24.2)	3.61 (353.0)
	Median	7.21	1750	128	7.21
	Range	0.500-17.7	1369-3611	109-189	0.500-17.7
During Surgery	N	6	6	6	6
	Mean (CV%)	7.57 (93.1)	2632 (38.7)	132 (25.0)	7.59 (93.0)
	SD	7.05	1018	33	7.06
	Geometric Mean (CV%)	3.61 (353.0)	2486 (37.2)	129 (24.3)	3.64 (348.0)
	Median	7.21	2083	119	7.22
	Range	0.500-17.7	1731-4183	102-178	0.505-17.8

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 44
Note: The above table includes a total of 23 patients since a total of 23 patients provided a dosing record for the surgery.

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_{0-72} 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。

また、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_{0-72} 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。

また、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。

以上より、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_{0-72} 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。

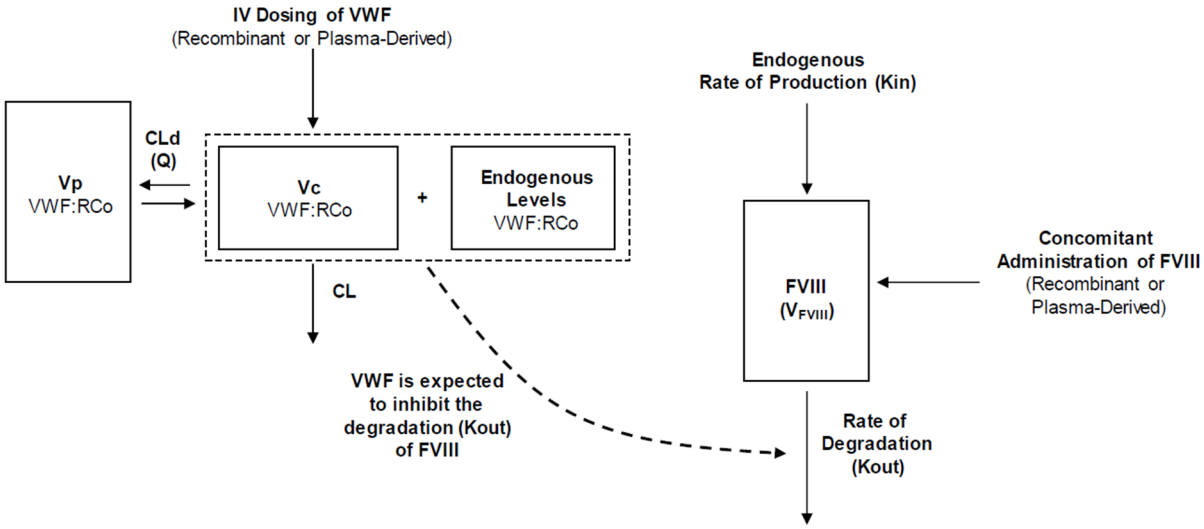
また、ボニコグ　アルファの添付文書では成人における周術期の止血管理について VWF:RCo の血漿中目標ピーク値として小手術の場合は 50%～60%（50～60 IU/dL）、大手術の場合は 100%（100 IU/dL）を設定しているが、ボニコグ　アルファ 50 IU/kg（小手術の場合）又は 80 IU/kg（大手術の場合）を単回静脈内投与したときの手術の影響を考慮した母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の C_{max} の予測値はほとんどの成人及び小児患者において当該血漿中目標ピーク値に達していた。さらに、実臨床においては個々の患者に対して投与量を調節することが可能であること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

2.7.2.3.1.3 母集団 PK/PD 解析

（1）母集団 PK/PD モデルの構築

母集団 PK/PD 解析のデータセットには、071001 試験、071102 試験、071301 試験又は SHP677-304 試験に組み入れられ、ボニコグ　アルファ投与後の定量可能な FVIII:C の値を 1 つ以上有する計 89 例が含まれた。当該 89 例の内訳について、VWD の病型は 1 型が 12 例（13.5%）、2 型が 18 例（20.2%）及び 3 型が 59 例（66.3%）、年齢は成人（18 歳以上）が 61 例（68.5%）及び小児（18 歳未満）が 28 例（31.5%）であった。

母集団 PK/PD モデルとしては、VWF の FVIII への結合による FVIII の分解〔FVIII:C の分解速度定数（K_{out}）〕の阻害を考慮した間接反応モデルを用いた。本母集団 PK/PD モデルにおける共変量として、Hill 係数に対する VWD の病型及び K_{out} に対する年齢がモデルに組み入れられた。本母集団 PK/PD モデルでは、PK/PD の関係が急峻であること、及び重度 VWD 患者を対象とした単回投与用量漸増試験である 070701 試験（用量範囲：2.0～50 IU/kg）において VWF:RCo が 1 IU/dL（当該試験における LLOQ）を超えた場合に臨床的に意味のある FVIII:C に対する安定化効果が得られることが示唆されたことを踏まえ、IC_{50} は 1 IU/dL に固定した。なお、K_{out} 及び最大阻害効果（I_{max}）対する出血事象及び VWD の病型の影響は統計学的に有意ではなかった。FVIII:C の母集団 PK/PD モデルの概略図を図 2.7.2.3-2 に示した。



Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Figure 2
Where CL = clearance; V_c = central volume of distribution; CLd (or Q) = intercompartmental clearance; V_p = peripheral volume of distribution; K_{in} = endogenous rate of formation of FVIII:C, K_{out} = rate constant of degradation of FVIII:C; $V_{FVIII:C}$ = volume of distribution of FVIII:C.

図 2.7.2.3-2　FVIII:C の母集団 PK/PD モデルの概略図

（2）母集団 PK/PD 解析の結果

FVIII:C の母集団 PK/PD モデルの最終モデル（run010）に基づくパラメータ推定値を表 2.7.2.3-13 に示した。

表 2.7.2.3-13　FVIII:C の母集団 PK/PD モデルの最終モデル（run010）に基づくパラメータ推定値

Parameter	Estimate (RSE)	BSV (RSE)	Shrinkage
K_{out} (1/h)	3.26 (13.9%) × 0.475 if Study 071301 and SHP677-304 × $(Age/35)^{-0.476}$	59.4% (25.7%)	28.9%
$V_{FVIII:C}$ (dL)	33.7 (3.3%) × $(WT/70)^{0.608}$	14.4% (42.0%)	54.4%
IC_{50} (IU/dL)	1, Fixed	NA	NA
Hill	2.16 (7.7%) if VWD Type 3 × 0.468 if VWD Type 1-2	51.7% (18.0%)	11.7%
I_{max}	0.972 (0.3%) × 0.976 if bioassay from Study 071102 and SHP677-304	63.3% (28.0%)	31.9%
Baseline FVIII:C (IU/dL)	35.5 (2.1%) for VWD Type 1-2 4.30 (9.10%) for VWD Type 3	59.7% (20.8%)	5.30%
Error Model	Proportional: 0.297 (1.0%) Additive: 1.22 IU/dL (5.2%)	NA	<0.1%

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 9

The K_{out}, Hill and baseline FVIII:C levels in study 070701 were 93% lower, 54% lower, and 18% lower than those observed in the OD study (071001), respectively.

Note: Population PD parameters are given for a typical adult patient with VWD type 3 and body weight of 70 kg in study 071001 (OD).

A maximum inhibitory model (I_{max}) function was integrated in an indirect response model whereby the effect of VWF:RCo ($Effect_{VWF:RCo}$) on the degradation of FVIII:C (K_{out}) was evaluated using the formula below.

$$\frac{dFVIII}{dt} = (K_{in}) - [(K_{out} * \boldsymbol{Effect_{VWF:RCo}}) * FVIII]$$

The effect of VWF:RCo ($Effect_{VWF:RCo}$) on the K_{out} ranged from 0 (maximum stabilization of FVIII:C) to 1 (no stabilization of FVIII:C) and was described using an inhibitory maximum model (I_{max}) as per the following equation:

$$\boldsymbol{Effect_{VWF:RCo}} = 1 - \left(Imax * \frac{(C_{VWF:RCo} + C_{Endo})^{\gamma}}{IC^{\gamma}_{50} + (C_{VWF:RCo} + C_{Endo})^{\gamma}} \right)$$

where I_{max} is the maximum pharmacodynamic effect of VWF:RCo, gamma (γ) is the Hill coefficient, IC_{50} is the VWF:RCo activity that produces 50% of the maximum effect, C_{endo} is the endogenous VWF activity at baseline, and $C_{VWF:RCo}$ is the activity of VWF:RCo over time after treatment. As part of this model, I_{max} is expected to range from 0 to 1, whereas $Effect_{VWF:RCo}$ is expected to range from 0 (maximum suppression of degradation and therefore maximum stabilization of FVIII:C) to 1 (no suppression of degradation and therefore no stabilization of FVIII:C).

母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づき推定された K_{out} の母集団平均値は 3.26 1/h であった。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。

FVIII:C の分布容積（$V_{FVIII:C}$）の母集団平均値（33.7 dL）及び $V_{FVIII:C}$ に対する体重の影響を表すアロメトリック指数（0.608）は、それぞれ母集団 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、表 2.7.2.3-4 を参照）及び VWF:RCo の V_c に対する体重の影響を表すアロメトリック指数（0.657、表 2.7.2.3-4 を参照）と概ね同程度であった。

Hill 係数の母集団平均値は、1 型又は 2 型 VWD 患者では概ね 1（2.16×0.468）、3 型 VWD 患者では 2.16 であった。なお、1 型及び 2 型 VWD 患者においてはそれぞれの病型における Hill 係数を適切に推定できなかったため、1 型及び 2 型 VWD 患者を併合して Hill 係

数を推定した。3 型 VWD 患者においては 1 型又は 2 型 VWD 患者と比較して Hill 係数が大きく、PK/PD の関係が急峻であることが示唆された。

FVIII:C のベースライン値の母集団平均値は、1 型又は 2 型 VWD 患者では 35.5 IU/dL、3 型 VWD 患者では 4.30 IU/dL であった。

（3）母集団 PK/PD モデルに基づく PD パラメータにおける成人と小児の比較

VWD の病型別の成人（18 歳以上）及び小児（18 歳未満）における母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく FVIII:C の PD パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量を、それぞれ表 2.7.2.3-14 及び表 2.7.2.3-15 に示した。

表 2.7.2.3-14　母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく FVIII:C の PD パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量（成人）

		PD Parameters				
VWD Type	Statistics	PD_{endo} (IU/dL)	K_{out} (1/h)	$V_{FVIII:C}$ (dL)	Hill	I_{max}
Type 1	N	5	5	5	5	5
	Mean (CV%)	45.9 (34.7)	2.27 (27.5)	32.0 (13.4)	1.02 (18.5)	0.962 (1.0)
	SD	15.9	0.625	4.29	0.188	0.0095
	Geometric Mean (CV%)	43.6 (38.1)	2.19 (32.0)	31.7 (13.1)	1.00 (18.5)	0.962 (1.0)
	Median	46.8	2.47	29.8	0.999	0.961
	Range	25.4-68.4	1.33-2.91	28.0-38.2	0.778-1.30	0.949-0.972
Type 2	N	9	9	9	9	9
	Mean (CV%)	33.3 (29.4)	2.35 (58.7)	35.5 (23.6)	1.17 (32.3)	0.958 (3.0)
	SD	9.79	1.38	8.39	0.377	0.029
	Geometric Mean (CV%)	31.9 (32.4)	1.96 (76.4)	34.7 (23.0)	1.12 (33.0)	0.958 (3.1)
	Median	35.2	2.25	34.7	1.07	0.965
	Range	18.2-48.3	0.577-4.75	25.7-49.0	0.623-1.92	0.897-0.991
Type 3	N	47	47	47	47	47
	Mean (CV%)	6.09 (115.0)	3.06 (50.3)	34.7 (18.3)	2.37 (65.0)	0.956 (3.0)
	SD	7	1.54	6.33	1.54	0.0289
	Geometric Mean (CV%)	4.59 (72.8)	2.65 (63.3)	34.1 (17.3)	2.04 (61.9)	0.956 (3.1)
	Median	4.04	3.04	33.8	2.09	0.969
	Range	2.15-45.1	0.643-7.86	23.8-56.6	0.324-9.95	0.853-0.984

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 15

表 2.7.2.3-15 母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく FVIII:C の PD パラメータ（post-hoc 推定値）の要約統計量（小児）

		PD Parameters				
VWD Type	Statistics	PD_{endo} (IU/dL)	K_{out} (1/h)	$V_{FVIII:C}$ (dL)	Hill	I_{max}
Type 1	N	7	7	7	7	7
	Mean (CV%)	39.1 (47.9)	19.1 (169.0)	17.5 (42.1)	1.20 (27.9)	0.981 (0.8)
	SD	18.7	32.3	7.34	0.335	0.00804
	Geometric Mean (CV%)	34.4 (64.4)	8.54 (187.0)	16.1 (45.5)	1.16 (29.1)	0.981 (0.8)
	Median	37.9	6.42	14.7	1.25	0.98
	Range	12.1-67.1	2.14-91.7	9.24-27.8	0.759-1.78	0.972-0.995
Type 2	N	9	9	9	9	9
	Mean (CV%)	36.8 (32.4)	4.80 (20.8)	28.5 (19.5)	1.05 (29.1)	0.970 (0.9)
	SD	12	0.997	5.58	0.306	0.00847
	Geometric Mean (CV%)	35.3 (31.8)	4.71 (21.5)	28.0 (20.9)	1.01 (31.2)	0.970 (0.9)
	Median	31.5	4.46	29.9	1.03	0.97
	Range	23.4-54.9	3.47-6.05	19.8-36.4	0.534-1.70	0.955-0.985
Type 3	N	12	12	12	12	12
	Mean (CV%)	3.90 (68.3)	5.82 (46.3)	23.6 (44.0)	2.95 (58.5)	0.967 (1.1)
	SD	2.66	2.69	10.4	1.73	0.0107
	Geometric Mean (CV%)	3.34 (58.2)	5.26 (50.4)	21.5 (47.8)	2.58 (56.8)	0.967 (1.1)
	Median	2.94	5.16	25.2	2.52	0.971
	Range	1.92-11.0	2.69-10.2	12.0-43.9	0.956-7.32	0.948-0.980

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 16

FVIII:C のベースライン値の中央値（最小値、最大値）は、1 型、2 型及び 3 型の成人 VWD 患者ではそれぞれ 46.8（25.4、68.4）、35.2（18.2、48.3）及び 4.04（2.15、45.1）IU/dL、1 型、2 型及び 3 型の小児 VWD 患者ではそれぞれ 37.9（12.1、67.1）、31.5（23.4、54.9）及び 2.94（1.92、11.0）IU/dL であった。いずれの VWD の病型についても、小児 VWD 患者における FVIII:C のベースライン値は、成人 VWD 患者と比較して概ね同程度であった。

K_{out} の中央値（最小値、最大値）は、1 型、2 型及び 3 型の成人 VWD 患者ではそれぞれ 2.47（1.33、2.91）、2.25（0.577、4.75）及び 3.04（0.643、7.86）1/h、1 型、2 型及び 3 型の小児 VWD 患者ではそれぞれ 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。小児 VWD 患者における K_{out} は、成人 VWD 患者と比較してやや大きい傾向がみられた。

$V_{FVIII:C}$ の中央値（最小値、最大値）は、1 型、2 型及び 3 型の成人 VWD 患者ではそれぞれ 29.8（28.0、38.2）、34.7（25.7、49.0）及び 33.8（23.8、56.6）dL、1 型、2 型及び 3 型の小児 VWD 患者ではそれぞれ 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。2 型及び 3 型の VWD 患者については $V_{FVIII:C}$ は成人と小児で概ね同程度であった。1 型の VWD 患者については成人と比較して小児で $V_{FVIII:C}$ がやや小さい傾向がみられたものの、評価可能例数が限られていたため解釈には注意が必要である。

Hill 係数の中央値（最小値、最大値）は、1 型、2 型及び 3 型の成人 VWD 患者ではそれぞれ 0.999（0.778、1.30）、1.07（0.623、1.92）及び 2.09（0.324、9.95）、1 型、2 型及び 3 型の小児 VWD 患者ではそれぞれ 1.25（0.759、1.78）、1.03（0.534、1.70）及び 2.52

（0.956、7.32）であった。いずれの VWD の病型についても、小児 VWD 患者における Hill 係数は、成人 VWD 患者と比較して概ね同程度であった。

なお、VWD の病型が共変量として含まれた FVIII:C のベースライン値及び Hill 係数については VWD の病型間で異なる傾向がみられたものの、K_{out} 及び $V_{FVIII:C}$ については VWD の病型間で明らかな差はないと考えられた。

（4）母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションに基づく PD（FVIII:C）の曝露量パラメータにおける成人と小児の比較

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患者を対象にボニコグ　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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量を表 2.7.2.3-16 に示した。

表 2.7.2.3-16　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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量（成人、小児及び小児の年齢群別）

			Single Dose 50 IU/kg vonicog alfa			
Age Group	Statistic	Baseline FVIII:C (IU/dL)	AUC_{0-72} (IU*h/dL)	C_{max} (IU/dL)	C_{last} (IU/dL)	Time Above 40 IU/dL (days)
Adult (≥18 years)	N	61	61	61	61	61
	Mean (CV%)	13.4 (120.0)	4930 (27.7)	85.0 (27.9)	48.0 (42.8)	2.57 (18.6)
	SD	16	1364	23.7	20.6	0.479
	Geometric Mean (CV%)	7.35 (142.0)	4739 (29.5)	81.9 (28.5)	42.9 (56.1)	2.51 (25.3)
	Median	4.5	4830	83.3	43.8	2.80
	Range	2.20-68.4	2189-8265	43.8-167	5.50-105	0.800-3.00
Pediatric (<18 years)	N	28	28	28	28	28
	Mean (CV%)	23.3 (87.6)	4525 (35.7)	88.6 (29.4)	35.7 (77.8)	2.30 (31.6)
	SD	20.4	1617	26.1	27.8	0.727
	Geometric Mean (CV%)	12.8 (202.0)	4254 (37.5)	85.1 (29.6)	26.2 (105.0)	2.10 (58.3)
	Median	22.1	4370	86.2	34	2.45
	Range	1.90-67.1	1924-9169	47.9-151	3.90-136	0.200-3.00
Pediatric Sub-Group (12 to <18 years)	N	12	12	12	12	12
	Mean (CV%)	24.1 (85.2)	4546 (30.8)	91.7 (31.8)	32.8 (64.2)	2.40 (23.2)
	SD	20.5	1401	29.2	21.1	0.558
	Geometric Mean (CV%)	13.9 (200.0)	4358 (30.9)	87.8 (30.8)	25.5 (95.8)	2.34 (24.9)
	Median	26.1	4484	84.4	33.8	2.45
	Range	1.90-67.1	2636-7443	58.7-151	7.00-74.4	1.50-3.00
Pediatric Sub-Group (6 to <12 years)	N	11	11	11	11	11
	Mean (CV%)	22.9 (96.0)	5025 (36.4)	94.6 (25.2)	42.4 (87.9)	2.47 (24.5)
	SD	22	1830	23.9	37.3	0.605
	Geometric Mean (CV%)	12.2 (210.0)	4726 (39.0)	91.5 (28.8)	28.4 (139.0)	2.39 (29.7)
	Median	12.1	4497	97.6	34.4	2.8
	Range	2.10-54.9	2101-9169	47.9-137	3.90-136	1.20-3.00
Pediatric Sub-Group (<6 years)	N	5	5	5	5	5
	Mean (CV%)	22.3 (94.6)	3374 (36.8)	68.2 (18.8)	28.0 (61.0)	1.68 (65.4)
	SD	21.1	1240	12.8	17.1	1.1
	Geometric Mean (CV%)	11.4 (296.0)	3186 (39.9)	67.2 (18.3)	23.5 (81.1)	1.22 (147.0)
	Median	20.7	3060	62.3	22.4	1.4
	Range	1.99-50.6	1924-4770	57.5-86.6	8.00-52.9	0.200-3.00

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Appendix 5 Section 15.2
Time Above 40 IU/dL (days) is time over which FVIII:C activity is higher than 40 IU/dL over a period of 3 days.

母集団 PK/PD モデルに基づく FVIII:C の AUC_{0-72} の中央値（最小値、最大値）は、成人（18 歳以上）では 4,830（2,189、8,265）IU*h/dL であったのに対し、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 歳未満の小児では、それぞれ 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。

また、母集団 PK/PD モデルに基づく FVIII:C の C_{max} の中央値（最小値、最大値）は、成人（18 歳以上）では 83.3（43.8、167）IU/dL であったのに対し、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 歳未満の小児では、それぞれ 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。

さらに、母集団 PK/PD モデルに基づく FVIII:C が 40 IU/dL 超に維持される期間の中央値（最小値、最大値）は、成人（18 歳以上）では 2.80（0.800、3.00）日であったのに対し、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 歳未満の小児では、それぞれ 2.45（0.200、3.00）、2.45（1.50、3.00）、2.8（1.20、3.00）及び 1.4（0.200、3.00）日であった。

母集団 PK/PD モデルに基づく FVIII:C の $AUC_{0\text{-}72}$、C_{max} 及び FVIII:C が 40 IU/dL 超に維持される期間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。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。

以上より、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}）及び FVIII:C が 40 IU/dL 超に維持される期間に臨床的に意味のある差はないと考えられた。

また、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被験者においても 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。

（5）VWF:RCo の CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮した場合の母集団 PK/PD モデルに基づく PD（FVIII:C）の曝露量パラメータにおける成人と小児の比較

手術を実施した成人及び小児患者（計 22 例）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 の CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮した場合の母集団 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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量を表 2.7.2.3-17 に示した。なお、手術を実施した小児患者の症例数は限られていたため、2.7.2.3.1.3（4）に記載したとおり小児の年齢群間で 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ことを踏まえ、小児患者は年齢を問わず統合して評価した。

また、大手術を実施した小児患者はデータセットに含まれなかったことから小手術を実施した小児患者が大手術を実施したと仮定し、当該小児患者を対象に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 CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮した場合の母集団 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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量を表 2.7.2.3-18 に示した。

表 2.7.2.3-17　術前及び術中の成人及び小児患者を対象にボニコグ　アルファを同一の体重換算用量〔50 IU/kg（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、成人患者のみ）〕で単回静脈内投与したと仮定したときの、VWF:RCo の CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮した場合の母集団 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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量

	Popula-tion	Period	Statistics	PD_{endo} (IU/dL)	AUC_{0-72} (IU*h/dL)	C_{max} (IU/dL)	C_{last} (IU/dL)	Time Above 40 IU/dL (days)
Minor Surgery (50 IU/kg)	Adult	Prior to Surgery	N	6	6	6	6	6
			Mean (CV%)	14.9 (74.7)	4994 (33.5)	86.3 (29.9)	14.9 (74.7)	2.58 (16.3)
			SD	11.1	1675	25.8	11.1	0.422
			Geometric Mean (CV%)	10.9 (113.0)	4784 (32.4)	83.6 (27.4)	10.9 (113.0)	2.55 (18.5)
			Median	14.5	4725	77.0	14.5	2.80
			Range	3.97-28.6	3251-7967	66.2-134	3.97-28.6	1.80-2.90
		During Surgery	N	6	6	6	6	6
			Mean (CV%)	14.9 (74.7)	5231 (32.0)	87.0 (30.7)	15.8 (69.6)	2.72 (9.4)
			SD	11.1	1673	26.7	11	0.256
			Geometric Mean (CV%)	10.9 (113.0)	5034 (30.3)	84.1 (28.2)	12.0 (109.0)	2.71 (10.3)
			Median	14.5	4885	77.4	16.6	2.80
			Range	3.97-28.6	3666-8230	65.6-136	4.03-29.6	2.20-2.90
	Pedi-atric	Prior to Surgery	N	6	6	6	6	6
			Mean (CV%)	29.8 (93.4)	4685 (36.1)	94.5 (35.8)	29.8 (93.4)	2.42 (23.8)
			SD	27.8	1689	33.8	27.8	0.574
			Geometric Mean (CV%)	15.5 (272.0)	4462 (34.2)	90.0 (34.2)	15.5 (272.0)	2.36 (24.5)
			Median	25	3819	82.6	25	2.40
			Range	1.95-67.5	3249-7412	65.2-152	1.95-67.5	1.80-3.00
		During Surgery	N	6	6	6	6	6
			Mean (CV%)	29.8 (93.4)	4600 (40.9)	86.1 (42.6)	29.0 (93.3)	2.27 (51.3)
			SD	27.8	1882	36.7	27	1.16
			Geometric Mean (CV%)	15.5 (272.0)	4248 (48.5)	79.2 (49.1)	15.1 (275.0)	2.70 (15.0)
			Median	25	4320	83.9	25	2.70
			Range	1.95-67.5	1895-7657	35.8-148	1.81-67.6	0.00-3.00
Major Surgery (80 IU/kg)	Adult	Prior to Surgery	N	11	11	11	11	11
			Mean (CV%)	26.3 (79.6)	6092 (20.1)	104 (16.3)	26.3 (79.6)	2.84 (6.0)
			SD	20.9	1222	16.9	20.9	0.169
			Geometric Mean (CV%)	16.7 (163.0)	5994 (18.5)	103 (15.9)	16.7 (163.0)	2.83 (6.1)
			Median	28.2	5600	99.8	28.2	2.8
			Range	3.30-64.8	4737-8930	77.4-140	3.30-64.8	2.50-3.00
		During Surgery	N	11	11	11	11	11
			Mean (CV%)	26.3 (79.6)	6669 (18.0)	109 (16.4)	27.5 (78.3)	2.89 (3.6)
			SD	20.9	1201	17.9	21.6	0.104
			Geometric Mean (CV%)	16.7 (163.0)	6581 (16.8)	108 (16.3)	17.7 (159.0)	2.89 (3.6)
			Median	28.2	6331	105	31.1	2.9
			Range	3.30-64.8	5042-9466	77.6-147	3.72-68.0	2.70-3.00

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 43

Time Above 40 IU/dL (days) = time over which FVIII:C activity is higher than 40 IU/dL over a period of 3 days.

表 2.7.2.3-18　小手術を実施した小児患者が大手術を実施したと仮定し、当該小児患者を対象に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 CL 及び V_c に対する手術の影響を考慮した場合の母集団 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の予測値（post-hoc 推定値）の要約統計量

Period	Statistics	PD_{endo} (IU/dL)	AUC_{0-72} (IU*h/dL)	C_{max} (IU/dL)	C_{last} (IU/dL)	Time Above 40 IU/dL (days)
Prior to Surgery	N	6	6	6	6	6
	Mean (CV%)	29.8 (93.4)	5413 (34.0)	106 (38.2)	29.8 (93.4)	2.65 (14.7)
	SD	27.8	1841	40.4	27.8	0.389
	Geometric Mean (CV%)	15.5 (272.0)	5181 (32.4)	100 (37.1)	15.5 (272.0)	2.63 (14.9)
	Median	25	4551	93.5	25	2.7
	Range	1.95-67.5	3762-8393	66.1-174	1.95-67.5	2.20-3.00
During Surgery	N	6	6	6	6	6
	Mean (CV%)	29.8 (93.4)	6231 (30.3)	111 (35.8)	29.8 (93.3)	2.87 (5.7)
	SD	27.8	1887	39.8	27.8	0.163
	Geometric Mean (CV%)	15.5 (272.0)	6010 (29.7)	106 (36.0)	15.6 (270.0)	2.86 (5.8)
	Median	25	5675	103	25	2.9
	Range	1.95-67.5	4311-9231	66.4-177	1.98-67.7	2.60-3.00

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 45
Time Above 40 IU/dL (days) = time over which FVIII:C activity is higher than 40 IU/dL over a period of 3 days.

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_{0-72} 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。

また、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_{0-72} 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。

また、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。

以上より、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_{0-72} 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。

また、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。

2.7.2.3.2 PK 及び PD に関する民族差評価

添付資料番号：5.3.3.5-1（評価）、5.3.3.5-3（参考）

2.7.2.3.2.1 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）の要約統計量を表 2.7.2.3-19 に示した。

表 2.7.2.3-19　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）の要約統計量

VWD Type	PK Parameters of VWF:RCo		
Race Statistic	CL/kg (dL/h/kg)	V_c/kg (dL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
1			
Asian Adult			
N	1	1	1
Mean (CV%)	0.0226	0.435	21.9
SD	-	-	-
Geometric Mean (CV%)	-	-	-
Median	0.0226	0.435	21.9
Range	-	-	-
Non-Asian Adult			
N	9	9	9
Mean (CV%)	0.0346 (31.1)	0.629 (23.0)	18.7 (15.9)
SD	0.0108	0.145	2.97
Geometric Mean (CV%)	0.0332 (30.5)	0.615 (22.9)	18.5 (17.1)
Median	0.033	0.612	20.1
Range	0.0219-0.0543	0.439-0.877	13.7-21.8
2			
Asian Adult			
N	1	1	1
Mean (CV%)	0.0354	0.69	19.4
SD	-	-	-
Geometric Mean (CV%)	-	-	-
Median	0.0354	0.69	19.4
Range	-	-	-
Non-Asian Adult			
N	12	12	12
Mean (CV%)	0.0298 (42.0)	0.528 (30.9)	19.4 (19.5)
SD	0.0125	0.163	3.77
Geometric Mean (CV%)	0.0277 (40.6)	0.507 (30.5)	19.1 (19.8)
Median	0.0248	0.498	19.4
Range	0.0152-0.0525	0.338-0.837	13.2-26.4
3			
Asian Adult			
N	7	7	7
Mean (CV%)	0.0306 (45.7)	0.580 (42.2)	19.9 (14.0)
SD	0.014	0.245	2.79
Geometric Mean (CV%)	0.0286 (37.8)	0.547 (36.0)	19.8 (14.0)
Median	0.0246	0.546	19.8
Range	0.0206-0.0611	0.388-1.11	15.9-24.7
Non-Asian Adult			
N	75	75	75
Mean (CV%)	0.0354 (34.2)	0.610 (28.0)	18.0 (19.1)
SD	0.0121	0.171	3.45
Geometric Mean (CV%)	0.0336 (32.7)	0.589 (26.7)	17.7 (19.5)
Median	0.0324	0.582	17.8
Range	0.0170-0.0876	0.339-1.43	10.4-26.5

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 18

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。

以上より、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。

2.7.2.3.2.2 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）の要約統計量を表 2.7.2.3-20 に示した。

表 2.7.2.3-20　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）の要約統計量

VWD Type	PD Parameter of FVIII:C				
Race Statistic	PD_{endo} (IU/dL)	K_{out} (1/h)	$V_{FVIII:C}$ (dL)	Hill	I_{max}
1					
Asian Adult					
N	1	1	1	1	1
Mean (CV%)	38.1	2.47	29.3	1.3	0.971
SD	-	-	-	-	-
Geometric Mean (CV%)	-	-	-	-	-
Median	38.1	2.47	29.3	1.3	0.971
Range	-	-	-	-	-
Non-Asian Adult					
N	6	6	6	6	6
Mean (CV%)	42.7 (37.1)	2.56 (35.8)	33.6 (11.8)	0.993 (16.4)	0.968 (1.4)
SD	15.9	0.917	3.95	0.163	0.0137
Geometric Mean (CV%)	40.4 (37.8)	2.42 (38.8)	33.4 (12.1)	0.982 (16.2)	0.968 (1.4)
Median	39.8	2.54	34.5	0.981	0.966
Range	25.4-68.4	1.33-4.05	28.0-38.2	0.778-1.27	0.949-0.983
2					
Asian Adult					
N	1	1	1	1	1
Mean (CV%)	35.2	2.25	25.7	1.92	0.97
SD	-	-	-	-	-
Geometric Mean (CV%)	-	-	-	-	-
Median	35.2	2.25	25.7	1.92	0.97
Range	-	-	-	-	-
Non-Asian Adult					
N	11	11	11	11	11
Mean (CV%)	36.8 (32.0)	2.60 (51.3)	38.6 (21.2)	1.09 (22.0)	0.960 (2.8)
SD	11.8	1.33	8.18	0.239	0.0266
Geometric Mean (CV%)	35.0 (35.9)	2.21 (73.2)	37.8 (21.2)	1.06 (24.0)	0.959 (2.8)
Median	35.4	2.53	36.3	1.07	0.964
Range	18.2-54.9	0.577-4.75	27.7-51.6	0.623-1.46	0.897-0.991
3					
Asian Adult					
N	5	5	5	5	5
Mean (CV%)	3.26 (32.9)	3.39 (57.8)	32.7 (6.3)	1.82 (13.2)	0.968 (1.7)
SD	1.08	1.96	2.07	0.24	0.0166
Geometric Mean (CV%)	3.14 (32.2)	2.51 (148.0)	32.6 (6.5)	1.81 (14.3)	0.968 (1.7)
Median	3.06	4.25	33.7	1.88	0.977
Range	2.15-4.98	0.388-5.40	29.4-34.3	1.41-2.04	0.941-0.981
Non-Asian Adult					
N	72	72	72	72	72
Mean (CV%)	5.77 (102.0)	2.14 (84.3)	35.7 (21.0)	1.95 (71.8)	0.962 (2.6)
SD	5.86	1.8	7.49	1.4	0.0246
Geometric Mean (CV%)	4.62 (63.6)	1.23 (184.0)	34.9 (20.4)	1.64 (63.1)	0.962 (2.6)
Median	4.25	2.03	34.7	1.71	0.973
Range	2.02-45.1	0.124-7.86	22.3-57.0	0.324-9.95	0.853-0.984

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 19

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。

以上より、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 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。

2.7.2.3.2.3 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による民族差評価

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（run012）及び PK/PD モデルの最終モデル（run010）に基づき、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、PK 及び PD パラメータを予測した。日本人小児の仮想集団（計 600 例）は、公表文献[5]に基づく各年齢における日本人小児の体重の分布を基に、各年齢群（1 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、及び 12 歳以上 18 歳未満）について 200 例ずつ無作為抽出を行うことによって生成した。日本人小児の仮想集団における各年齢群の体重の要約統計量を表 2.7.2.3-21 に示した。

表 2.7.2.3-21　日本人小児（18 歳未満）の仮想集団における体重の要約統計量

	Body Weight (kg)			
Statistics	1 to < 6 year (N=200)	6 to < 12 years (N=200)	12 to < 18 years (N=200)	Overall (1 to <18 years) (N=600)
Mean (CV%)	14.2 (26.8)	29.2 (31.3)	52.4 (18.1)	31.9 (55.2)
Median [Min, Max]	13.8 [7.71, 25.3]	27.4 [16.5, 57.8]	52.1 [27.1, 77.9]	27.3 [7.71, 77.9]

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 20

PK 及び PD パラメータの個別値の予測においては、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が共変量として含まれなかったことを踏まえ

（2.7.2.3.1.2（2）及び 2.7.2.3.1.3（2）参照）、VWD の病型の他、生成した仮想集団における個々の日本人小児の年齢及び体重の個別値を用いて、CL 及び V_c に対する体重の影響及び CL に対する年齢の影響のみを考慮した。

日本人小児の仮想集団における VWF:RCo の PK パラメータの予測値の要約統計量（VWD の病型別）を表 2.7.2.3-22 に示した。

表 2.7.2.3-22　日本人小児の仮想集団における VWF:RCo の PK パラメータの予測値の要約統計量（VWD の病型別）

VWD	Statistics	PK Parameters							
		C_{endo} (IU/dL)	CL (dL/h)	V_c (dL)	Q (dL/h)	V_p (dL)	CL/WT (dL/h/kg)	V_c/WT (dL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
Type 1	N	600	600	600	600	600	600	600	600
	Mean (CV%)	11.0 (53.0)	1.62 (35.1)	22.0 (42.7)	2.14 (37.0)	9.05 (37.5)	0.0622 (45.7)	0.778 (29.6)	14.3 (21.0)
	SD	5.82	0.568	9.4	0.79	3.39	0.0285	0.23	3.01
	Geometric Mean (CV%)	9.62 (55.3)	1.53 (34.4)	20.1 (44.8)	1.99 (40.2)	8.40 (40.9)	0.0567 (44.7)	0.745 (29.9)	14.0 (21.6)
	Median	9.52	1.51	20.3	2	8.45	0.0543	0.737	14.2
	2.5-97.5th Perc	3.60-25.7	0.828-2.93	8.87-42.4	0.990-3.59	4.14-15.3	0.0287-0.131	0.442-1.28	9.18-20.8
Type 2	N	600	600	600	600	600	600	600	600
	Mean (CV%)	7.42 (58.7)	1.62 (34.0)	22.0 (42.1)	2.14 (37.0)	9.05 (37.5)	0.0630 (48.9)	0.776 (29.7)	14.4 (22.4)
	SD	4.35	0.55	9.25	0.79	3.39	0.0308	0.23	3.21
	Geometric Mean (CV%)	6.30 (62.5)	1.53 (33.7)	20.1 (45.0)	1.99 (40.2)	8.40 (40.9)	0.0568 (47.0)	0.743 (29.8)	14.0 (23.2)
	Median	6.23	1.51	20.6	2	8.45	0.0547	0.735	14.2
	2.5-97.5th Perc	2.29-19.0	0.836-2.83	8.78-42.5	0.990-3.59	4.14-15.3	0.0261-0.143	0.439-1.29	8.51-21.4
Type 3	N	600	600	600	600	600	600	600	600
	Mean (CV%)	0.500 (0.0)	1.61 (34.7)	22.2 (43.4)	2.14 (37.0)	9.05 (37.5)	0.0619 (45.8)	0.776 (28.4)	14.4 (21.7)
	SD	0	0.56	9.64	0.79	3.39	0.0283	0.221	3.13
	Geometric Mean (CV%)	0.500 (0.0)	1.52 (34.9)	20.2 (46.8)	1.99 (40.2)	8.40 (40.9)	0.0565 (44.0)	0.746 (28.5)	14.1 (22.2)
	Median	0.5	1.51	20.9	2	8.45	0.0535	0.747	14.2
	2.5-97.5th Perc	0.500-0.500	0.837-2.96	8.65-43.6	0.990-3.59	4.14-15.3	0.0286-0.137	0.447-1.27	9.00-20.7

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__Simulation_Pediatrics_Japan Table 2

日本人小児（18 歳未満）の仮想集団における VWF:RCo の PK パラメータの予測値をボニコグ　アルファの臨床試験に組み入れられた非日本人小児（18 歳未満、計 28 例）の VWF:RCo の PK パラメータと比較した結果、以下に示すとおり、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）間の VWF:RCo の PK パラメータ（体重あたりの CL、体重あたりの V_c 及び $t_{1/2z}$）に臨床的に意味のある差はないと考えられた。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。

- 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（表 2.7.2.3-6）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（表 2.7.2.3-6）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（表 2.7.2.3-6）であった。

また、日本人小児の仮想集団おける FVIII:C の PD パラメータの予測値の要約統計量（VWD の病型別）を表 2.7.2.3-23 に示した。

表 2.7.2.3-23　日本人小児の仮想集団における FVIII:C の PD パラメータの予測値の要約統計量（VWD の病型別）

VWD	Statistics	PD Parameters				
		PD_{endo} (IU/dL)	K_{out} (1/h)	$V_{FVIII:C}$ (dL)	Hill	I_{max}
Type 1	N	600	600	600	600	600
	Mean (CV%)	40.1 (49.6)	8.28 (68.2)	19.3 (40.6)	1.09 (40.3)	0.969 (1.6)
	SD	19.9	5.64	7.84	0.438	0.0159
	Geometric Mean (CV%)	35.6 (52.6)	6.90 (64.8)	17.7 (44.1)	1.00 (42.4)	0.969 (1.7)
	Median	35.9	6.66	17.7	1.02	0.972
	2.5-97.5th Perc	14.3-88.8	2.30-23.7	8.11-36.4	0.457-2.13	0.928-0.989
Type 2	N	600	600	600	600	600
	Mean (CV%)	41.1 (49.4)	8.27 (68.7)	19.1 (40.9)	1.13 (41.2)	0.968 (1.6)
	SD	20.3	5.68	7.81	0.465	0.0154
	Geometric Mean (CV%)	36.5 (52.2)	6.85 (66.0)	17.5 (45.0)	1.04 (43.0)	0.968 (1.6)
	Median	35.9	6.6	17.7	1.04	0.971
	2.5-97.5th Perc	14.1-87.9	2.27-24.4	7.66-33.8	0.479-2.24	0.931-0.989
Type 3	N	600	600	600	600	600
	Mean (CV%)	4.89 (48.5)	8.35 (64.7)	19.2 (41.4)	2.44 (42.0)	0.970 (1.5)
	SD	2.37	5.4	7.94	1.03	0.0149
	Geometric Mean (CV%)	4.35 (52.2)	7.04 (62.8)	17.5 (44.8)	2.24 (44.4)	0.969 (1.6)
	Median	4.33	7.03	17.6	2.25	0.974
	2.5-97.5th Perc	1.73-10.3	2.47-23.3	8.03-34.9	0.936-4.84	0.932-0.989

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__Simulation_Pediatrics_Japan Table 3

日本人小児（18 歳未満）の仮想集団における FVIII:C の PD パラメータの予測値をボニコグ　アルファの臨床試験に組み入れられた非日本人小児（18 歳未満、計 28 例）の FVIII:C の PD パラメータと比較した結果、以下に示すとおり、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）間の 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。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。

- 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（表 2.7.2.3-15）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（表 2.7.2.3-15）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）（表 2.7.2.3-15）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）（表 2.7.2.3-15）であった。

2.7.2.3.3 曝露－反応解析

添付資料番号：5.3.3.5-1（評価）

2.7.2.3.3.1 小児における出血時の止血治療と管理の適応に係る曝露－反応解析

（1）出血時の止血治療と管理：有効性の曝露－反応解析

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出血事象の発現時及び終了時における VWF:RCo 及び FVIII:C の推定値の要約統計量を表 2.7.2.3-24 に示した。

表 2.7.2.3-24　母集団 PK/PD モデルの最終モデルに基づく出血事象の発現時及び終了時における VWF:RCo 及び FVIII:C の推定値の要約統計量（成人、小児及び小児の年齢群別）

		VWF:RCo Level (IU/dL)		FVIII:C Level (IU/dL)	
Age Group	Statistic	Bleeding Start	Bleeding End	Bleeding Start	Bleeding End
Adult (≥18 years)	N	25	25	25	25
	n	240	243	240	243
	Mean (CV%)	1.43 (187.0)	43.6 (69.7)	8.75 (149.0)	67.8 (43.9)
	SD	2.68	30.4	13.1	29.8
	Geometric Mean (CV%)	0.796 (104.0)	25.4 (235.0)	5.01 (116.0)	58.8 (69.3)
	Median	0.5	43.3	3.5	66.6
	Range	0.500-26.2	0.529-123	1.76-99.4	2.93-174
Pediatric (<18 years)	N	20	20	20	20
	n	168	167	168	167
	Mean (CV%)	5.92 (132.0)	44.9 (68.2)	18.9 (102.0)	53.2 (61.8)
	SD	7.81	30.6	19.3	32.9
	Geometric Mean (CV%)	2.48 (262.0)	30.8 (146.0)	10.7 (164.0)	40.7 (102.0)
	Median	3.81	46.2	12.1	47.4
	Range	0.500-55.1	0.500-153	1.92-94.3	3.15-176
Pediatric Sub-Group 12 to <18 years	N	10	10	10	10
	n	70	69	70	69
	Mean (CV%)	5.05 (167.0)	47.9 (70.4)	17.6 (109.0)	72.2 (43.5)
	SD	8.42	33.7	19.3	31.4
	Geometric Mean (CV%)	2.30 (201.0)	31.8 (157.0)	10.8 (135.0)	62.5 (71.2)
	Median	3.81	52.8	12.1	74.5
	Range	0.500-55.1	0.501-153	1.92-94.3	3.88-176
Pediatric Sub-Group 6 to <12 years	N	9	9	9	9
	n	61	61	61	61
	Mean (CV%)	3.84 (144.0)	45.1 (70.5)	16.2 (126.0)	42.3 (73.6)
	SD	5.54	31.8	20.4	31.1
	Geometric Mean (CV%)	1.33 (251.0)	28.5 (188.0)	7.25 (196.0)	29.1 (127.0)
	Median	0.5	46	4.19	36.3
	Range	0.500-17.7	0.500-114	1.99-54.9	3.15-124
Pediatric Sub-Group <6 years	N	5	5	5	5
	n	37	37	37	37
	Mean (CV%)	11.0 (70.8)	38.7 (53.1)	25.8 (62.6)	35.9 (49.1)
	SD	7.78	20.6	16.1	17.6
	Geometric Mean (CV%)	8.01 (139.0)	33.1 (66.8)	20.0 (107.0)	31.6 (60.4)
	Median	9.17	35.6	20.7	25.9
	Range	0.500-44.9	9.17-97.8	1.99-78.6	3.57-78.6

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 35

Note 1: The population PK/PD model was used to predict the levels of VWF:RCo and FVIII:C at the start and end of each bleeding episodes by taking into account the actual number of doses and dose (IU/kg) of vonicog alfa (Vonvendi) and rFVIII (Advate) for each instance of bleeding.

Note 2: Patients may have experienced more than one bleeding episode. The “N” represents the number of patients and “n” represents the number of bleeding episodes.

Note 3: Some pediatric subjects in the <6 years group from study 071102 were then enrolled as part of the 6 to <12 years group in study SHP677-304.

出血事象の終了時における VWF:RCo の推定値の中央値（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 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 であった。また、出血事象の終了時における FVIII:C の推定値の中央値（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 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。

（2）出血時の止血治療と管理：安全性の曝露－反応解析

071001 試験、071102 試験及び SHP677-304 試験において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 treatment-emergent adverse event（TEAE）を発現した成人及び小児患者（計 56 例：成人 35 例及び小児 21 例）を対象とし、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の各器官別大分類（SOC）に分類される TEAE がみられた被験者数及び割合を表 2.7.2.3-25 に示した。

SOC「胃腸障害」の TEAE が計 18 例（32.1%）、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の TEAE が計 12 例（21.4%）、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE が計 15 例（26.8%）、SOC「傷害、中毒および処置合併症」の TEAE が計 10 例（17.9%）にみられた。

表 2.7.2.3-25　071001 試験、071102 試験及び SHP677-304 試験において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 TEAE がみられた被験者数及び割合（MedDRA SOC 別）

TEAE - SOCs	Adult (N=35) n (%)	Pediatric (N=21) n (%)	Overall (N=56) n (%)
Gastrointestinal Disorders			
No	26 (74.3)	12 (57.1)	38 (67.9)
Yes	9 (25.7)	9 (42.9)	18 (32.1)
General disorders and administration site conditions			
No	28 (80.0)	16 (76.2)	44 (78.6)
Yes	7 (20.0)	5 (23.8)	12 (21.4)
Infections and infestations			
No	32 (91.4)	9 (42.9)	41 (73.2)
Yes	3 (8.6)	12 (57.1)	15 (26.8)
Injury, poisoning and procedural complications			
No	31 (88.6)	15 (71.4)	46 (82.1)
Yes	4 (11.4)	6 (28.6)	10 (17.9)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 38

母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} の推定値の四分位群ごとの TEAE の発現状況を SOC 別に集計した結果を、それぞれ表 2.7.2.3-26 及び表 2.7.2.3-27 に示した。

VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} の推定値の第 3 四分位群及び第 4 四分位群において TEAE がみられた被験者の割合が高い傾向はみられず、出血時の止血治療と管理の適応に係る用法及び用量における 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。

表 2.7.2.3-26 VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ の推定値の四分位群ごとの TEAE の発現状況（MedDRA SOC 別）

	$AUC_{0\text{-}72}$ of VWF:RCo Activity (IU·h /dL)			
TEAEs	Q1: [674 to 1336] (N=14) n (%)	Q2: [1336 to 1640] (N=14) n (%)	Q3: [1640 to 1961] (N=14) n (%)	Q4: [1961 to 3443] (N=14) n (%)
Gastrointestinal Disorders				
No	8 (57.1)	10 (71.4)	11 (78.6)	9 (64.3)
Yes	6 (42.9)	4 (28.6)	3 (21.4)	5 (35.7)
General disorders and administration site conditions				
No	11 (78.6)	10 (71.4)	13 (92.9)	10 (71.4)
Yes	3 (21.4)	4 (28.6)	1 (7.1)	4 (28.6)
Infections and infestations				
No	7 (50.0)	12 (85.7)	14 (100)	8 (57.1)
Yes	7 (50.0)	2 (14.3)	0 (0)	6 (42.9)
Injury, poisoning and procedural complications				
No	12 (85.7)	11 (78.6)	12 (85.7)	11 (78.6)
Yes	2 (14.3)	3 (21.4)	2 (14.3)	3 (21.4)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 39

表 2.7.2.3-27 VWF:RCo の C_{max} の推定値の四分位群ごとの TEAE の発現状況（MedDRA SOC 別）

	Maximum VWF:RCo Activity (IU/dL)			
TEAEs	Q1: [45.2 to 77.9] (N=14) n (%)	Q2: [77.9 to 89.6] (N=14) n (%)	Q3: [89.6 to 100] (N=14) n (%)	Q4: [100 to 154] (N=14) n (%)
Gastrointestinal Disorders				
No	9 (64.3)	12 (85.7)	8 (57.1)	9 (64.3)
Yes	5 (35.7)	2 (14.3)	6 (42.9)	5 (35.7)
General disorders and administration site conditions				
No	9 (64.3)	14 (100)	10 (71.4)	11 (78.6)
Yes	5 (35.7)	0 (0)	4 (28.6)	3 (21.4)
Infections and infestations				
No	7 (50.0)	13 (92.9)	9 (64.3)	12 (85.7)
Yes	7 (50.0)	1 (7.1)	5 (35.7)	2 (14.3)
Injury, poisoning and procedural complications				
No	11 (78.6)	14 (100)	10 (71.4)	11 (78.6)
Yes	3 (21.4)	0 (0)	4 (28.6)	3 (21.4)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 40

2.7.2.3.3.2 小児における周術期の止血管理の適応に係る曝露－反応解析

（1）周術期の止血管理：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。

手術を実施し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の推定値の要約統計量（止血効果判定別）を表 2.7.2.3-28 に示した。

術中の止血効果判定が「有効」であった被験者 1 例での 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」であった被験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」であった被験者における 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」であった被験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」であった被験者及び「著効」であった被験者で同程度であり、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。

表 2.7.2.3-28　手術を実施し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の推定値の要約統計量（止血効果判定別）

Analyte	PK Parameters [a]	Excellent (N=18)	Good (N=1)
VWF:RCo	AUC_{0-72} (IU*h/dL)		
	Mean (SD)	2190 (788)	1490 (NA)
	Median [Min, Max]	2310 [931, 3420]	1490 [1490, 1490]
	C_{max} (IU/dL)		
	Mean (SD)	89.4 (25.6)	90.6 (NA)
	Median [Min, Max]	90.9 [50.5, 138]	90.6 [90.6, 90.6]
	C_{min} (IU/dL)		
	Mean (SD)	6.86 (6.17)	0.507 (NA)
	Median [Min, Max]	5.87 [0.503, 17.7]	0.507 [0.507, 0.507]
FVIII:C	AUC_{0-72} (IU*h/dL)		
	Mean (SD)	5660 (1520)	5860 (NA)
	Median [Min, Max]	5390 [3670, 8610]	5860 [5860, 5860]
	C_{max} (IU/dL)		
	Mean (SD)	96.6 (23.8)	109 (NA)
	Median [Min, Max]	90.8 [65.6, 148]	109 [109, 109]
	C_{min} (IU/dL)		
	Mean (SD)	28.0 (21.7)	7.01 (NA)
	Median [Min, Max]	30.1 [3.56, 67.6]	7.01 [7.01, 7.01]
	Time above 40 IU/dL (days)		
	Mean (SD)	2.79 (0.265)	2.80 (NA)
	Median [Min, Max]	2.85 [2.20, 3.00]	2.80 [2.80, 2.80]

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 46
Time above 40 IU/dL (days) = time over which FVIII:C activity is higher than 40 IU/dL over a period of 3 days.
a After a single dose.

（2）周術期の止血管理：安全性の曝露－反応解析

071101 試験、071102 試験及び SHP677-304 試験において周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファの投与を受け TEAE がみられた成人及び小児患者（計 23 例：成人 17 例及び小児 6 例）を対象とし、MedDRA の各 SOC に分類される TEAE がみられた被験者数及び割合を表 2.7.2.3-29 に示した。なお、手術開始から 48 時間後までにみられた TEAE のみを対象とした。

全体として、手術開始から 48 時間後までにみられた TEAE は少なく、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE が計 4 例（17.4%）、SOC「胃腸障害」の TEAE が計 3 例（13.0%）、SOC「傷害、中毒および処置合併症」の TEAE が計 3 例（13.0%）にみられた。SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の TEAE がみられた被験者はいなかった。

表 2.7.2.3-29　071101 試験、071102 試験及び SHP677-304 試験において周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファの投与を受け手術開始から 48 時間後までに TEAE がみられた被験者数及び割合（MedDRA SOC 別）

TEAE - SOCs	Adult (≥18 years) (N=17) n (%)	Pediatric (<18 years) (N=6) n (%)	Overall (N=23) n (%)
Gastrointestinal Disorders			
No	15 (88.2)	5 (83.3)	20 (87.0)
Yes	2 (11.8)	1 (16.7)	3 (13.0)
General disorders and administration site conditions			
No	17 (100)	6 (100)	23 (100)
Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations			
No	14 (82.4)	5 (83.3)	19 (82.6)
Yes	3 (17.6)	1 (16.7)	4 (17.4)
Injury, poisoning and procedural complications			
No	15 (88.2)	5 (83.3)	20 (87.0)
Yes	2 (11.8)	1 (16.7)	3 (13.0)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 48

手術の影響を考慮した母集団 PK モデルに基づく VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} の推定値の四分位群ごとの手術開始から 48 時間後までの TEAE の発現状況を SOC 別に集計した結果を、それぞれ表 2.7.2.3-30 及び表 2.7.2.3-31 に示した。なお、手術の影響を考慮した母集団 PK モデルの構築において CL 及び V_c に対する手術の影響の推定には Surgery PK 解析対象集団の 17 例（成人 14 例及び小児 3 例）のデータを用いたが、当該例数は少数であったことから、周術期の止血管理における安全性の曝露－反応解析では Surgery PK 解析対象集団以外の手術を実施した症例も含め手術を実施した計 23 例すべてを集計の対象とした。

VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} の推定値の第 3 四分位群及び第 4 四分位群において TEAE がみられた被験者の割合が高い傾向はみられず、周術期の止血管理の適応に係る用法及び用量における 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。

表 2.7.2.3-30　VWF:RCo の AUC_{0-72} の推定値の四分位群ごとの手術開始から 48 時間後までの TEAE の発現状況（MedDRA SOC 別）

	AUC_{0-72} of VWF:RCo Activity (IU*h/dL)			
TEAEs	Q1: [860 to 1394] (N=6) n (%)	Q2: [1394 to 2199] (N=5) n (%)	Q3: [2199 to 2454] (N=6) n (%)	Q4: [2454 to 3417] (N=6) n (%)
Gastrointestinal Disorders				
No	5 (83.3)	5 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)
Yes	1 (16.7)	0 (0)	1 (16.7)	1 (16.7)
General disorders and administration site conditions				
No	6 (100)	5 (100)	6 (100)	6 (100)
Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations				
No	5 (83.3)	4 (80.0)	4 (66.7)	6 (100)
Yes	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (33.3)	0 (0)
Injury, poisoning, and procedural complications				
No	4 (66.7)	5 (100)	5 (83.3)	6 (100)
Yes	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 49

表 2.7.2.3-31　VWF:RCo の C_{max} の推定値の四分位群ごとの手術開始から 48 時間後までの TEAE の発現状況（MedDRA SOC 別）

	Maximum VWF:RCo Activity (IU/dL)			
TEAEs	Q1: [50.5 to 67.1] (N=6) n (%)	Q2: [67.1 to 90.1] (N=5) n (%)	Q3: [90.1 to 96.9] (N=6) n (%)	Q4: [96.9 to 138] (N=6) n (%)
Gastrointestinal Disorders				
No	5 (83.3)	5 (100)	4 (66.7)	6 (100)
Yes	1 (16.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions				
No	6 (100)	5 (100)	6 (100)	6 (100)
Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations				
No	5 (83.3)	4 (80.0)	4 (66.7)	6 (100)
Yes	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (33.3)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications				
No	5 (83.3)	4 (80.0)	5 (83.3)	6 (100)
Yes	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	0 (0)

Source: TGRD-PMX-RVWF-2930__On-Demand&Surgery_Pediatrics Table 50

2.7.2.3.4 全試験及び解析を通しての PK 及び PD 評価の結論

ボニコグ　アルファ投与後の PK 及び PD 特性を、母集団 PK、PK/PD 解析及び曝露－反応解析並びに NCA により評価した。PK 及び PD 特性の評価及び母集団 PK、PK/PD 解析及び曝露－反応解析に基づく成人と小児の比較から、PK 及び PD のプロファイルは成人と小児で同様であり、同一の体重換算用量でボニコグ　アルファを投与したときの PK 及び PD

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。以上の結果は、成人での日本人被験者と非日本人被験者間の PK パラメータの民族差評価の結果と一致していた[6]。

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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

rVWF、遺伝子組換え FVIII（rFVIII）及び製造工程において使用した成分に対する免疫原性評価のための生体試料分析法のバリデーションは、2008 年から 2012 年の間に発出された一般的なガイドライン及び勧告に従って実施された[7][8]。

071102 試験及び SHP677-304 試験で得られた免疫原性評価用検体に対する生体試料分析法の裏付けとなるバリデーション試験の一覧を表 2.7.2.4-1 に示した。ヒトの FVIII に対する免疫グロブリン G（IgG）抗体及びヒトの FVIII に対する免疫グロブリン M（IgM）抗体以外の分析法については、いずれも過去の成人を対象としたボンベンディ静注用 1300 の製造販売承認申請（以下、成人の承認申請）時に評価済みであるが、VWF に対する中和抗体、FVIII に対する中和抗体及びマウス IgG に対する抗体の免疫原性評価のための分析法を除き、いずれもバリデーションを実施した施設が成人の承認申請時と異なるため、本申請においてもバリデーション試験の概要を記載した。

表 2.7.2.4-1　免疫原性評価のための生体試料分析法の裏付けとなるバリデーション試験の一覧

Assay	Testing site	Report number	Clinical studies supported
VWF Neutralizing Abs	[redacted]	[redacted] a	071102、SHP677-304
FVIII Inhibitor Activity	[redacted]	[redacted] a	071102、SHP677-304
anti-VWF Ab	[redacted]	[redacted] b	071102、SHP677-304
anti-human-FVIII IgG	[redacted]	[redacted] b	SHP677-304
anti-human-FVIII IgM	[redacted]	[redacted] b	SHP677-304
anti-CHO Ab	[redacted]	[redacted] b	071102、SHP677-304
anti-furin Ab	[redacted]	[redacted] b	071102、SHP677-304
anti-mouse IgG Ab	[redacted]	[redacted] a	071102、SHP677-304

a 成人の承認申請時に提出済みのため、本申請では提出していない。

b The report documents are located in Module 5.3.1.4.

Note: [redacted] in 20[redacted].

2.7.2.4.1.1 ヒトの VWF に対する結合抗体の分析法

添付資料番号：5.3.1.4-6（参考）

071102 試験及び SHP677-304 試験で使用したヒトの VWF に対する結合抗体の分析法に関するバリデーション及び分析は [redacted] で実施した。バリデーション試験の概要を表 2.7.2.4-2 に示した。

表 2.7.2.4-2　ヒトの VWF に対する結合抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要

Report number/ Title	[redacted]
Clinical studies	071102, SHP677-304
Test site	[redacted] Germany
Assay	[redacted]
Sample matrix	[redacted]
PC stock and concentration	[redacted]
Validation sample range	[redacted]
Fixed assay cut point	[redacted]
Inter-assay accuracy	[redacted]
Intra-assay precision	[redacted]
Specificity	[redacted]
Linearity	[redacted]
PC range	[redacted]

2.7.2.4.1.2 ヒトの FVIII に対する IgG 抗体の分析法

添付資料番号：5.3.1.4-7（参考）

SHP677-304 試験で使用したヒトの FVIII に対する IgG 抗体の分析法に関するバリデーション及び分析は [redacted] で実施した。バリデーション試験の概要を表 2.7.2.4-3 に示した。

表 2.7.2.4-3　ヒトの FVIII に対する IgG 抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要

Report number/ Title	[redacted]
Clinical studies	SHP677-304
Test site	[redacted] Germany
Assay	[redacted]
Sample matrix	[redacted]
PC stock and concentration	[redacted]
Validation sample range	[redacted]
Fixed assay cut point	[redacted]
Inter-assay accuracy	[redacted]
Intra-assay precision	[redacted]
Specificity	[redacted]
Linearity	[redacted]
PC range	[redacted]

2.7.2.4.1.3 ヒトの FVIII に対する IgM 抗体の分析法

添付資料番号：5.3.1.4-8（参考）

SHP677-304 試験で使用したヒトの FVIII に対する IgM 抗体の分析法に関するバリデーション及び分析は [redacted] で実施した。バリデーション試験の概要を表 2.7.2.4-4 に示した。

表 2.7.2.4-4　ヒトの FVIII に対する IgM 抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要

Report number/ Title	[redacted]
Clinical studies	SHP677-304
Test site	[redacted] Germany
Assay	[redacted]
Sample matrix	[redacted]
PC stock and concentration	[redacted]
Validation sample range	[redacted]
Floating assay cut point	[redacted]
Inter-assay accuracy	[redacted]
Intra-assay precision	[redacted]
Specificity	[redacted]
Linearity	[redacted]
Range	[redacted]

2.7.2.4.1.4 ヒトのチャイニーズハムスター卵巣由来タンパク質に対する抗体の分析法

添付資料番号：5.3.1.4-9（参考）

071102 試験及び SHP677-304 試験で使用したヒトのチャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来タンパク質に対する抗体の分析法に関するバリデーション及び分析は [redacted] で実施した。バリデーション試験の概要を表 2.7.2.4-5 に示した。

表 2.7.2.4-5　ヒトの CHO 由来タンパク質に対する抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要

Report number/ Title	[redacted]
Clinical studies	071102, SHP677-304
Test site	[redacted] Germany
Assay	[redacted]
Sample matrix	[redacted]
PC stock and concentration	[redacted]
Validation sample range	[redacted]
Fixed assay cut point	[redacted]
Inter-assay accuracy	[redacted]
Intra-assay precision	[redacted]
Specificity	[redacted]
Linearity	[redacted]
PC range	[redacted]

2.7.2.4.1.5 ヒトの遺伝子組換えフューリンに対する抗体の分析法

添付資料番号：5.3.1.4-10（参考）

071102 試験及び SHP677-304 試験で使用したヒトの遺伝子組換えフューリン（rFurin）に対する抗体の分析法に関するバリデーション及び分析は [redacted] で実施した。バリデーション試験の概要を表 2.7.2.4-6 に示した。

表 2.7.2.4-6　ヒトの rFurin に対する抗体の分析法に関するバリデーション試験の概要

Report number/ Title	[redacted]
Clinical studies	071102, SHP677-304
Test site	[redacted] Germany
Assay	[redacted]
Sample matrix	[redacted]
PC stock and concentration	[redacted]
Validation sample range	[redacted]
Fixed assay cut point	[redacted]
Inter-assay accuracy	[redacted]
Intra-assay precision	[redacted]
Specificity	[redacted]
Linearity	[redacted]
PC range	[redacted]

2.7.2.4.1.6 071102 試験及び SHP677-304 試験における免疫原性評価

添付資料番号：5.3.5.2-1（評価）、5.3.5.2-2（評価）

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。

詳細は 2.7.4.2.1.6 参照。

2.7.2.5 参考文献

[1] Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2001;28(5):481-504.（添付なし）

[2] Klaassen RJ, Halton JM. The diagnosis and treatment of von Willebrand disease in children. Paediatr Child Health. 2002;7(4):245-9.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. Clin Pediatr Endocrinol. 2016;25(2):71-6.（添付なし）

[6] ボンベンディ静注用 1300 製造販売承認申請書添付資料（2019 年 7 月申請、eCTD 受付番号：310703001）CTD 2.7.2（添付なし）

[7] Jaki T, Lawo JP, Wolfsegger MJ, Singer J, Allacher P, Horling F. A formal comparison of different methods for establishing cut points to distinguish positive and negative samples in immunoassays. J Pharm Biomed Anal. 2011;55(5):1148-56.（添付なし）

[8] Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.（添付なし）

目次

略号一覧表 3
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性の評価計画 4
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験 5
2.7.3.1.3 有効性評価におけるデータ 17
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 071102 試験 17
2.7.3.2.2 SHP677-304 試験（継続投与試験） 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験） 32
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 50
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 55
2.7.3.3.4 有効性の結論 55
2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.4.1 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 56
2.7.3.4.2 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 57
2.7.3.4.3 18 歳未満の VWD 患者における用法及び用量の結論 58
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 59
2.7.3.6 参考文献 59
2.7.3.7 付録 59

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 4
表 2.7.3.1-2 止血効果判定 16
表 2.7.3.2-1 被験者の内訳（071102 試験：All Subjects Enrolled Set） 18
表 2.7.3.2-2 人口統計学的特性及びベースライン特性（071102 試験：FAS） 19
表 2.7.3.2-3 手術以外の出血事象に対する止血効果（071102 試験：FAS） 21
表 2.7.3.2-4 年齢群、VWD の病型及び出血の重症度別の手術以外の出血事象に対する止血効果（071102 試験：FAS） 21
表 2.7.3.2-5 OD 群における治験薬の投与量及び投与回数（071102 試験：FAS) 23
表 2.7.3.2-6 OD 群における出血の重症度別の治験薬の投与量及び投与回数（071102 試験：FAS） 24
表 2.7.3.2-7 小児の OD コホート（コホート 5）における被験者の内訳（SHP677-304 試験：All Subjects Enrolled Set） 25

表 2.7.3.2-8　手術を受けた小児被験者における被験者の内訳（SHP677-304 試験：All Subjects Enrolled Set） 25
表 2.7.3.2-9　小児の OD コホート（コホート 5）における被験者背景（SHP677-304 試験：安全性データの解析対象集団） 27
表 2.7.3.2-10　手術を受けた小児被験者における被験者背景（SHP677-304 試験：安全性データの解析対象集団） 28
表 2.7.3.2-11　小児の OD コホート（コホート 5）におけるボニコグ　アルファを投与された出血事象の特徴及び止血効果（SHP677-304 試験：FAS） 29
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（併合解析：安全性データの解析対象集団） 33
表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（併合解析：OD FAS 及び安全性データの解析対象集団） 35
表 2.7.3.3-3　手術以外の出血事象に対する止血効果（併合解析：OD FAS） 36
表 2.7.3.3-4　周術期の止血管理における全般的止血効果及び術中の止血効果（併合解析：sFAS） 39
表 2.7.3.3-5　各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約（併合解析：OD FAS） 41
表 2.7.3.3-6　手術 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数及び投与量（併合解析：sFAS） 49
表 2.7.3.3-7　小児患者を対象としたボニコグ　アルファによる OD 治療及び周術期の止血管理における有効性の結果（併合解析、071102 試験及び SHP677-304 試験：OD FAS 及び FAS） 54

図

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（071102 試験：OD 群） 8
図 2.7.3.1-2　試験デザイン（071102 試験：待期的手術群） 9
図 2.7.3.1-3　試験デザイン（071102 試験：緊急手術群） 10
図 2.7.3.1-4　試験デザイン（SHP677-304 試験） 13

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
BE	bleeding episode（出血事象）
BMI	body mass index（体格指数）
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum observed plasma concentration after dose administration（最高血漿中濃度）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
DCO	data cutoff（データカットオフ）
DMC	data monitoring committee（データモニタリング委員会）
eCRF	electronic case report form（電子症例報告書）
ENR	all subjects enrolled set（－）
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 clotting activity（血液凝固第 VIII 因子活性）
iCSR	interim clinical study report（中間総括報告書）
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）
max	maximum（最大値）
min	minimum（最小値）
NA	not applicable（該当せず）
OD	on-demand（－）
OD FAS	on-demand full analysis set（OD の最大の解析対象集団）
PD	pharmacodynamic（薬力学）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
Q1	first quartile（第 1 四分位数）
Q3	third quartile（第 3 四分位数）
rVWF	recombinant von Willebrand factor（遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子）
SAF	safety analysis set（安全性データの解析対象集団）
SAS	statistical analysis software（－）
SD	standard deviation（標準偏差）
sFAS	surgery full analysis set（手術の最大の解析対象集団）
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）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価計画

遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（rVWF）であるボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、ボニコグ　アルファ）は、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、成人（18 歳以上）の「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、2020 年 3 月に医薬品製造販売承認を取得し、現在、出血時の止血治療と管理、周術期の止血管理及び出血傾向の抑制のための定期的な投与（以下、定期補充療法）に用いられている。

18 歳未満の von Willebrand 病（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対す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）において、ボニコグ　アルファの有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

日本人の小児 VWD 患者に対する有効性は、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。なお、本一変申請時には、いずれの試験についても中間解析結果を用いて評価した（2.5.1.3）。071102 試験の中間解析は、on-demand（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日として実施した。継続投与試験である SHP677-304 試験の中間解析は、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実施した。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 2.7.3 を更新した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

地域	試験番号 （資料区分） （添付資料番号）	試験の表題	例数
海外	071102 （評価資料） （5.3.5.2-1）	重度 VWD と診断された小児を対象として、出血事象の治療と管理における、単独投与又はルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）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　アルファの薬物動態を検討する第 3 相、前向き、多施設、非対照、非盲検試験	19(a)
海外	SHP677-304 （評価資料） （5.3.5.2-2）	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	18(b)

(a)　有効性の解析の対象となった小児被験者は 19 例であった。18 例が手術以外の出血事象に対する OD 治療を受け、待期的手術群及び緊急手術群の 2 例が周術期の止血管理のための治療を受けた（1 例は OD 治療及び周術期の止血管理のための治療の両方を受けた）。

(b)　有効性の解析の対象となった小児被験者は 18 例であった（OD コホートの 16 例及び手術を受けた 4 例）。071102 試験を完了し、SHP677-304 試験に移行した被験者 17 例（OD コホート 16 例及び手術を受けた被験者 3 例）、及び新規に SHP677-304 試験に登録され、手術を受けた被験者 1 例であった。

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験

2.7.3.1.2.1 071102 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

本試験は、第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、現在（2025 年 5 月）実施中である。

小児の重度 VWD 患者を対象として、手術以外の出血事象並びに待期的手術及び緊急手術に伴う出血の治療及び管理におけるボニコグ　アルファの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を検討することを目的とした。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 群又は待期的手術群及び緊急手術群（以下、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が、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁／小児委員会と協議及び合意の結果、治験依頼者は手術以外の出血事象の治療及び管理を目的とした OD 群への組入れを終了し、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。

OD 群、待期的手術群及び緊急手術群の試験デザインを、それぞれ図 2.7.3.1-1、図 2.7.3.1-2 及び図 2.7.3.1-3 に示した。

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　アルファを投与した。以下の 3 つのコホートにそれぞれ評価可能な被験者 8 例を組み入れる計画とし、いずれのコホートも、治療歴を有する被験者 4 例にボニコグ　アルファの投与を開始後、未治療の被験者を組入れ可能とした。対象年齢が最も高いコホート（コホート 1）から組入れを開始した。

- コホート 1：12 歳以上 18 歳未満
- コホート 2：6 歳以上 12 歳未満。データモニタリング委員会（DMC）がコホート 1 の 6 例の PK データをレビューした後に組入れ可能とした。
- コホート 3：6 歳未満（3 型 VWD と診断された被験者を少なくとも 3 例含むこととした）。DMC がコホート 2 の 6 例の PK データをレビューした後に組入れ可能とした。

小手術又は大手術を受ける被験者については、周術期にボニコグ　アルファを投与した。

10 例以上の被験者の 12 件以上〔任意のコホートで 3 件以上の大手術及び各コホートで 3 件（合計最大 9 件）の小手術を含む〕の外科的／侵襲的処置について評価することとし、当該例数には、OD 群への組入れ後に手術が必要となった被験者、及びボニコグ　アルファによる外科的出血の管理のために組み入れられた被験者を含めることを可能とした。

また、OD 群及び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 リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）、VWF 抗原（VWF:Ag）及び VWF コラーゲン結合活性（VWF:CB）〕及び薬力学（PD）〔血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性（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。

手術以外の出血事象に対するOD治療では、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。

周術期の止血管理におけるボニコグ　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活性及び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。詳細は071102試験　治験実施計画書改訂版（第9版）　8.8.3.2項に示した。当該治験実施計画書は、中間解析時点で有効なものである。

有効性の主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目を以下に示した。

主要評価項目

止血効果。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及び割合（4段階評価を用いて評価）により評価した。出血事象の治療奏効は止血効果判定スコアの平均値が2.5未満と定義した。

副次評価項目

- ボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象のうち、止血効果が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数
- 出血事象1件あたりのボニコグ　アルファ及びルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、アドベイト）（必要な場合）の投与回数及び投与量
- 待期的手術における、治験担当医師（血液専門医）による周術期のボニコグ　アルファ最終投与後24時間の4段階評価を用いた全般的止血効果

試験デザイン及び試験計画の詳細は、071102試験　治験実施計画書改訂版（第9版）　8項に示した。有効性評価スケジュールは071102試験　治験実施計画書改訂版（第9版）　20.3項に示した。

統計解析については、071102試験　中間CSR（iCSR）9.7項、9.8項及びAppendix 16.1.9に示した。いずれの有効性評価項目についても、統計学的検定は実施しなかった。

有効性の解析対象集団を以下に示した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：すべての組入れ基準を満たして組み入れられ、治験薬が投与され、治験薬投与後（アドベイト併用の有無は問わない）24時間以内に少なくとも1回の止血効果の評価が実施されたすべての被験者。有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、FASを対象として実施した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団：FASのうち、治験薬の最終投与後24時間又は試験終了時の治験担当医師による止血効果の評価が実施されたすべての被験者。すべての組入れ基準を満たし、止血効果の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者が含まれた。主要評価項目の解析は、治験実施計画書に適合した対象集団を対象としても実施した。

071102試験は実施中であり、手術群のみ組入れを継続中である。2.7.3では、SHP677-304試験との有効性の併合解析における評価項目（2.7.3.1.2.3）に対応する有効性評価項目につ

いて示した。その他の有効性評価項目については、071102 試験 iCSR　Section 11.0 に示した。

Source: Study 071102 Protocol Amendment 9 dated 20 Dec 2021, Figure 2

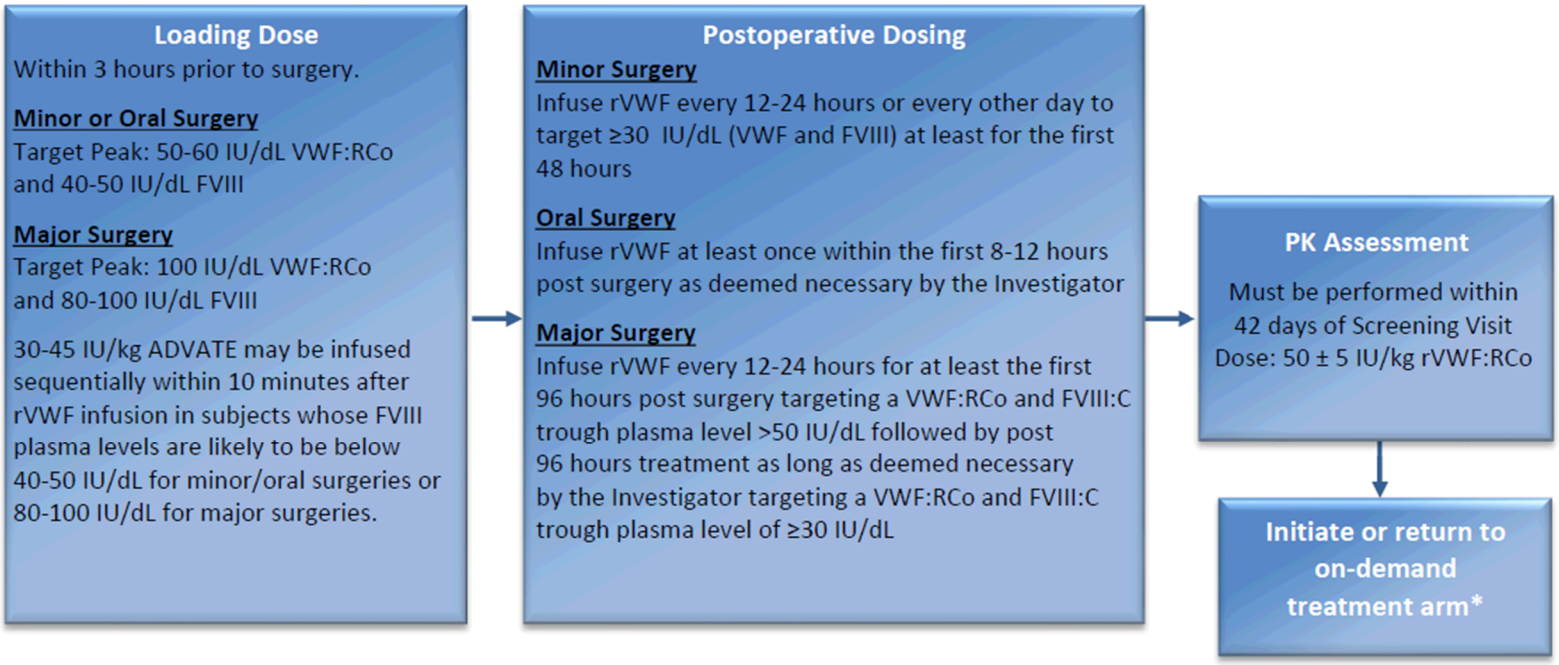
* Study treatment period was extended by 6 months to accommodate participation in the continuation study for the qualified subjects and was to be exercised only if the continuation study start-up was delayed beyond the completion of subject's 12-month visit, or the subject's study completion visit had to be delayed due to extraordinary circumstances (for example, COVID-19 pandemic) that could impact subject's safety.

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（071102 試験：OD 群）

Source: Study 071102 Protocol Amendment 9 dated 20 Dec 2021, Figure 3

* If enrollment for OD treatment in the relevant age cohort in this study had been completed and the continuation study (SHP677-304) had been initiated for the site, the subject had the option to be enrolled for OD treatment with the study drug in the continuation study, given that all required eligibility criteria were met.

図 2.7.3.1-2　試験デザイン（071102 試験：待期的手術群）



Source: Study 071102 Protocol Amendment 9 dated 20 Dec 2021, Figure 4

* If enrollment for OD treatment in the relevant age cohort in this study had been completed and the continuation study (SHP677-304) had been initiated for the site, the subject had the option to be enrolled for OD treatment with the study drug in the continuation study, given that all required eligibility criteria were met.

図 2.7.3.1-3　試験デザイン（071102 試験：緊急手術群）

2.7.3.1.2.2 SHP677-304 試験（継続投与試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）**

本試験は、第 3b 相、前向き、非盲検、非対照、非無作為化、多施設共同試験である。

小児及び成人の重度 VWD 患者を対象として、定期補充療法及び出血事象に対する OD 治療におけるボニコグ　アルファの長期安全性及び有効性を検討することを目的とした。

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を評価することを目的とした中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）は、071102 試験から本試験の OD コホート（コホート 5）に移行した小児被験者及び本試験中に手術を受けた小児被験者（コホート 3、4 及び 5）を対象とした。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 2.7.3.1～2.7.3.4 を更新した。

本項では、OD 治療及び／又は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コホート 3、4 及び 5 の小児被験者に関連する事項について示した。

コホート 3、4 及び 5 の試験デザインを図 2.7.3.1-4 に示した。

以下に示したとおり、コホート 3 及び 5 には 071102 試験を完了し、SHP677-304 試験に移行した被験者、コホート 4 にはボニコグ　アルファによる週 1 回の定期補充療法を開始した新規被験者が含まれた。

- コホート 3：071102 試験から移行し、OD 治療から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
- 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

本試験における小児の用法及び用量は、成人及び小児で疾患特性が類似していること、及び同様の凝固因子治療である血漿由来 VWF/FVIII 製剤の成人及び小児患者への投与経験に基づき設定した（SHP677-304 試験　治験実施計画書改訂版（第 4 版）　6.2.2.2 項及び 6.2.2.3 項）。

本試験の主要評価項目については、定期補充療法に関する評価項目のため、小児被験者の出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理を裏付ける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副次評価項目及び探索的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の評価
・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）

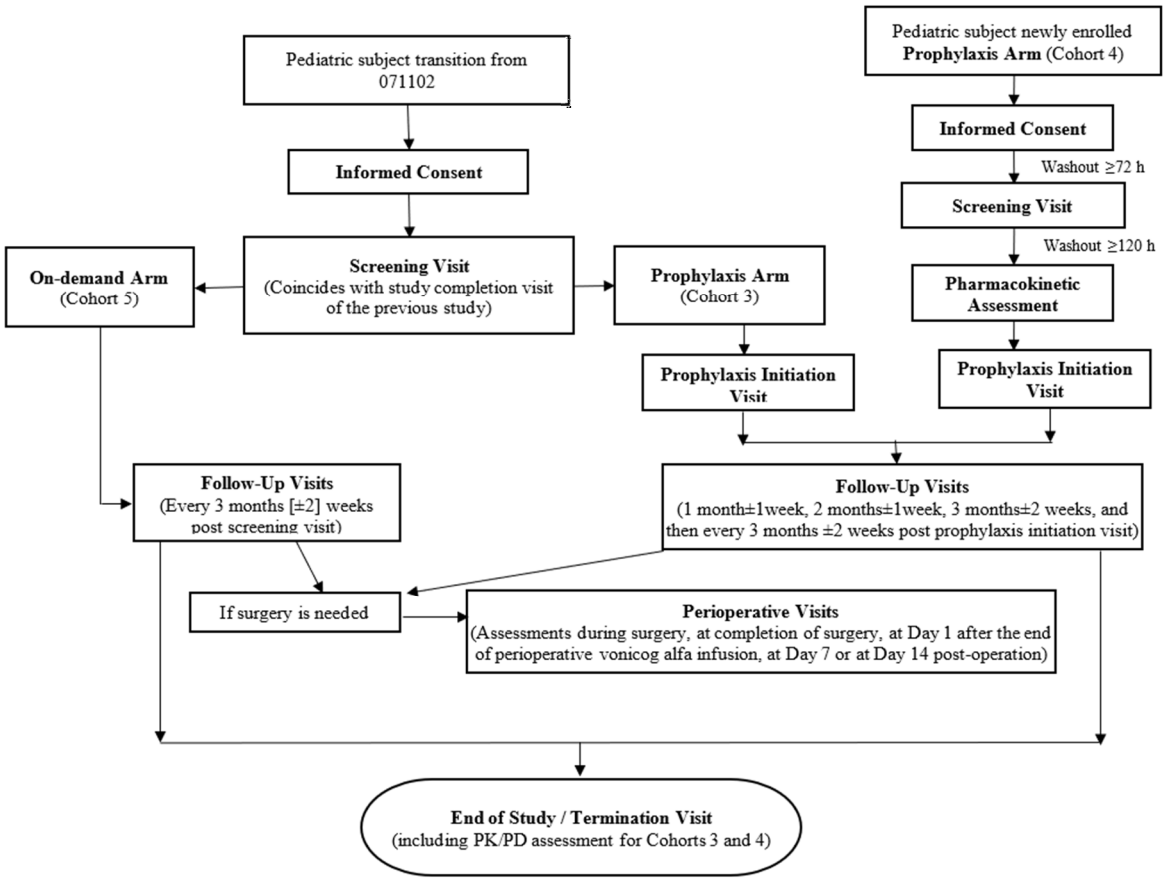
試験スケジュールは SHP677-304 試験　治験実施計画書改訂版（第 4 版）　1.3 項に示した。試験デザイン及び試験計画の詳細は、SHP677-304 試験　治験実施計画書改訂版（第 4 版）　4 項に示した。

統計解析については、SHP677-304 試験 iCSR　9.7 項、9.8 項及び Appendix 16.1.9 に示した。いずれの有効性評価項目についても、統計学的検定は実施しなかった。

有効性の解析対象集団は、すべての組入れ基準を満たし、治験薬を投与されたすべての被験者と定義される FAS であった。2.7.3 では小児の出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理の適応拡大を裏付ける目的で実施した中間解析（データカットオフ日：2024 年 1 月 26 日）の結果を最終データに基づき更新し、示した。したがって、出血事象に対する OD 治療については小児の OD コホート（コホート 5）のデータ、周術期の止血管理については本試験中に手術を受けたすべての小児被験者（コホート 3、4 及び 5）のデータに基づき解析した。

観察期間は少なくとも 12 ヵ月間とした。

2.7.3 では、071102 試験との有効性の併合解析における評価項目（2.7.3.1.2.3）に対応する評価項目の結果を示した。その他の有効性評価項目については、SHP677-304 試験 CSR Section 11.0 に示した。



Source: Study SHP677-304 iCSR Figure 9.b

図 2.7.3.1-4　試験デザイン（SHP677-304 試験）

2.7.3.1.2.3 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）

071102 試験のボニコグ　アルファ初回投与日からデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）までのデータ及び 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に基づく有効性の併合解析について以下に示した。OD 治療及び周術期の止血管理に関する併合データに基づく併合解析計画書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）は 5.3.5.3-5 に添付した。

（1）評価項目

有効性の併合解析における評価項目を以下に示した。

- 止血効果：ボニコグ　アルファを投与された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（95%信頼区間を含む）
- OD 群について、ボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象のうち、止血効果が「著効」又は「有効」であった件数及び割合（95%信頼区間を含む）
- ボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の出血部位、出血の原因及び出血の重症度別の特徴。出血回復時の止血効果、ボニコグ　アルファ及びアドベイトの総投

与回数及び体重あたりの投与量、並びに出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの平均投与量
- その他の出血事象の情報：ボニコグ　アルファを投与された出血事象を有する被験者数及び割合、出血事象の総数（ボニコグ　アルファの投与の有無を問わない）、出血部位、出血の原因及び出血の重症度等、並びに投与されなかった出血事象を有する被験者数及び割合
- 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）の全般的止血効果のカテゴリ（著効、有効、やや有効及び無効）別の件数及び割合、並びに「著効」／「有効」及び「やや有効」／「無効」であった件数及び割合（95%信頼区間を含む）
- 術中の止血効果
- 術中の実際の失血量及び予測失血量
- 手術 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数及び実投与量（IU/kg）

（2）統計手法

有効性データを記述的に要約した。併合解析における 071102 試験のデータカットオフ日は、2023 年 12 月 1 日である。

1）一般的な考慮事項

すべての統計解析は、SAS ソフトウェア Ver.[redacted] 以上を用いて実施した。

連続変数は要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を示した。カテゴリ変数は各カテゴリの例数及び割合を示した。

2）解析対象集団

有効性の解析は以下の解析対象集団を対象として実施した。
- OD の FAS（OD FAS）：071102 試験又は 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
- 手術の FAS（sFAS）：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すべての小児被験者。OD 治療を受け、かつボニコグ　アルファによる治療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。

3）被験者の内訳

ボニコグ　アルファによる OD 治療又は周術期の止血管理を受けたすべての被験者と定義される安全性データの解析対象集団を用いて、試験を実施中及び中止した例数及び割合を、試験別及び全体で示した。電子症例報告書（eCRF）の Completion/Termination ページに記録された試験中止理由を、試験別及び全体で要約した（例数及び割合）。

4）人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性はOD FAS及び安全性データの解析対象集団を用いて以下を示した。

- 年齢（歳）
- 年齢区分（6歳未満、6歳以上12歳未満、12歳以上18歳未満）
- 性別（男性、女性）
- 妊娠可能性
- 民族（ヒスパニック、非ヒスパニック）
- 人種（アメリカインディアン／アラスカ先住民、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民、多人種、白人、その他）
- 人種グループ（白人、その他）
- 地理的地域（米国及びカナダ、欧州）
- 身長（cm）、体重（kg）及び体格指数（BMI）（kg/m^2）
- VWDの病型

VWDの病歴（出血がみられた被験者数及び割合）は受けた治療別に要約した。併用薬及び薬剤以外の併用療法を受けた被験者数及び割合は、各試験（071102試験及びSHP677-304試験）及び全体のデータを用いてtherapeutic class及びpreferred term別に要約した。

5）曝露状況

曝露状況は、安全性データの解析対象集団及び部分集団別に、体重あたりのボニコグ　アルファの投与量（IU/kg）、ボニコグ　アルファ及びアドベイトの総投与量、投与1回あたりの平均投与量、投与理由（出血の原因を含む）ごとの投与回数を要約した。

6）ボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象に対する止血効果

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（95%信頼区間を含む）により評価した。割合の両側95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。

出血事象の治療奏効は止血効果判定スコアの平均値が2.5未満と定義した。表 2.7.3.1-2に示した止血効果判定に基づき各出血事象に対するスコアを割り当て後、止血効果判定スコアの平均値を算出した。ボニコグ　アルファを投与した出血事象が1件のみの被験者では、その1件のスコアを用いてその被験者の治療奏効を判定した。

表 2.7.3.1-2　止血効果判定

判定	軽度又は中等度の出血事象	大出血事象
著効（=1）	・出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要	・出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要
有効（=2）	・出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数より 1～2 回多い ・VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要	・出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍未満(a) ・VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要
やや有効（=3）	・出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数より 3 回以上多い ・VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要	・出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍以上 ・VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要
無効（=4）	・重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要	・重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要

(a)　例えば、推定投与回数が 1 回の場合、止血に十分な実際の投与回数が 2 回であれば「有効」とした。推定投与回数が 2 回の場合、実際の投与回数が 3 回であれば「有効」とした。推定投与回数が 2 回で、実際の投与回数が 1 回の場合は「著効」とした。

① 手術以外の出血事象に対する治療の止血効果が「著効」又は「有効」

OD 群について、止血効果が「著効」又は「有効」であった手術以外の出血事象の件数及び割合（95%信頼区間を含む）を要約した。

② ボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の特徴

出血回復時の止血効果、ボニコグ　アルファ及びアドベイトの総投与回数及び体重あたりの投与量、並びに出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの平均投与量について、全体並びに出血部位、出血の原因及び出血の重症度別に要約した。

③ その他の出血事象の情報

ボニコグ　アルファを投与された又はボニコグ　アルファを投与されなかった出血事象を有する被験者数及び割合、出血事象の総数、出血部位、出血の原因及び出血の重症度を要約した。

7）アドベイト併用の有無を問わない周術期のボニコグ　アルファの全般的止血効果

全般的止血効果の判定（著効、有効、やや有効及び無効）別の件数及び割合、並びに「著効／有効」及び「やや有効／無効」別の件数及び割合（いずれも 95%信頼区間を含む）を集計した。

術中の止血効果についても同様に集計した。

① 術中の実際の失血量及び予測失血量

予測失血量（mL）及び実際の失血量（mL）、並びに予測失血量に対する実際の失血量の割合（%）を要約した。

② 手術 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数及び実投与量

術前、術中及び術後の投与を含む、手術 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数及び実投与量（IU/kg）を要約した。

2.7.3.1.3 有効性評価におけるデータ

2.7.3 では、071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）までの有効性データ、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の有効性データ並びに 071102 試験及び SHP677-304 試験の併合データについて示した。

2.7.3.2 では、各試験の iCSR で示した以下の結果（SHP677-304 試験は最終データに基づき更新）を要約した。

- 071102 試験：データカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）までのデータに基づく有効性解析
- SHP677-304 試験：コホート 5 でボニコグ　アルファによる OD 治療を受けた小児被験者 16 例、並びにコホート 3、4 及び 5 でボニコグ　アルファによる周術期の止血管理を受けた小児被験者 4 例の試験終了日までのデータに基づく有効性解析

2.7.3.3 では、071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）までのデータ及び 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に基づく、071102 試験及び SHP677-304 試験の有効性の併合解析結果を示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 071102 試験

2.7.3.2.1.1 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、安全性データの解析対象集団に採用された。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）（071102 試験 iCSR Section 10.1）。

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（1 例は 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。

表 2.7.3.2-1　被験者の内訳（071102 試験：All Subjects Enrolled Set）

	OD (N=28) n (%)	Elective Surgery (N=1) n (%)	Emergency Surgery (N=1) n (%)	Total (N=41) n (%)
All subjects enrolled (ENR) [a]				41
Screening failures				12
Not treated	3	0	0	3
SAF [b]	25 (100)	1 (100)	1 (100) [g]	26 (100)
FAS [c]	18 (72.0)	1 (100)	1 (100) [g]	19 (73.1)
Per-protocol analysis set [d]	17 (68.0)	1 (100)	1 (100) [g]	18 (69.2)
PK and PD analysis set [e]	21 (84.0)	1 (100)	1 (100) [g]	22 (84.6)
Subjects who received at least one dose of vonicog alfa	25 (100)	1 (100)	1 (100)	26 (100)
Subjects who received at least one dose of ADVATE	7 (28.0)	0	1 (100)	7 (26.9)
Completed study	24 (96.0)	1 (100)	1 (100)	25 (96.2)
Still on study	0	0	0	0
Discontinued	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
Reason for discontinuation from study [f]				
Physician decision	1 (100)	0	0	1 (100)

Source: 071102 iCSR Table 10.b

Percentages were based on the SAF within each column.

In this table, n reflects the number of subjects with available data, and N reflects the total number of subjects in the relevant analysis set within each column. Subjects could appear in more than 1 column, depending on the treatment received throughout the study. These subjects were counted only once in total column.

a All subjects for whom assent (if appropriate) and/or informed consent from legally authorized representative(s) were obtained.

b All subjects in the ENR who received any infusion or part of an infusion of study drug (vonicog alfa) with or without ADVATE as recorded on the baseline PK infusion eCRF panel or in the study drug administration diary.

c All subjects in the ENR who were enrolled and met all inclusion and none of the exclusion criteria, had received any amount of study drug and provided at least 1 hemostatic assessment within 24 hours of a study drug infusion with or without ADVATE.

d All subjects in the FAS who had no major protocol violations that might impact efficacy evaluation.

e All subjects in the ENR that completed the required washout, received a PK infusion, were not actively bleeding at the time of the PK infusion, have no BE during the PK assessment and have at least 1 quantifiable postdose measurement.

f Percentages were based on the number of subjects who discontinued from study.

g This subject was treated in the OD arm and underwent surgery.

2.7.3.2.1.2 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（071102 試験 iCSR Table 15.1.4.1.2.1）。

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。

表 2.7.3.2-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（071102 試験：FAS）

Parameter Response or Statistic	OD (N=18)	Elective Surgery (N=1)	Emergency Surgery (N=1)	Total (N=19)
Age				
n	18	1	1	19
Mean (SD)	10.4 (5.00)	12.0 (-)	6.0 (-)	10.5 (4.87)
Median	11.0	[redacted]	[redacted]	11.0
Min, max	1, 17			1, 17
Age category, n (%)				
≥12 to <18 years	6 (33.3)	[redacted]		7 (36.8)
≥6 to <12 years	9 (50.0)			9 (47.4)
<6 years	3 (16.7)			3 (15.8)
Sex [n (%)]				
Male	7 (38.9)	[redacted]		8 (42.1)
Female	11 (61.1)			11 (57.9)
Subject of childbearing potential, n (%) [a]				
Yes	4 (36.4)	[redacted]		4 (36.4)
No	7 (63.6)			7 (63.6)
Race, n (%)				
White	15 (93.8)	1 (100)	1 (100)	16 (94.1)
Multiple	1 (6.3)	0	0	1 (5.9)
Not reported	2	0	0	2
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	1 (5.9)	0	0	1 (5.6)
Not Hispanic or Latino	16 (94.1)	1 (100)	1 (100)	17 (94.4)
Not reported	1	0	0	1
Region, n (%)				
United states	5 (27.8)	1 (100)	1 (100)	6 (31.6)
Europe	13 (72.2)	0	0	13 (68.4)
BMI (kg/m^2)				
n	18	1	1	19
Mean (SD)	20.68 (7.061)	2[redacted].73 (-)	1[redacted].32 (-)	20.79 (6.879)
Median	18.44	2[redacted].73	1[redacted].32	18.59
Min, max	13.4, 40.7	2[redacted].7, 2[redacted].7	1[redacted].3, 1[redacted].3	13.4, 40.7
VWD type [n (%)]				
Type 1	2 (11.1)	[redacted]		3 (15.8)
Type 2A	3 (16.7)			3 (15.8)
Type 2B	2 (11.1)			2 (10.5)
Type 3	11 (61.1)			11 (57.9)

Source: 071102 iCSR Section 15, Table 15.1.4.1.2 and Table 15.1.4.2.2

The percentage of subjects (n) is based on all subjects with reported values in the analysis set within each column (N).

Age as reported at the time of screening.

Subjects can appear in more than one column, depending on the treatment received throughout the study. These subjects are counted only once in total column.

Baseline is defined as the last nonmissing (scheduled or unscheduled) measurement obtained before the first vonicog alfa administration in the study.

a Percentages were based on female subjects.

2.7.3.2.1.3 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 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（071102 試験 iCSR Section 11.4.1）。

・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

OD 群の FAS における手術以外の出血事象に対する止血効果を表 2.7.3.2-3 に示した。

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（100%）の止血効果が「著効」〔97 件（99%）〕又は「有効」〔1 件（1%）〕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]）（071102 試験 iCSR Table 11.f）。

年齢群、VWD の病型及び出血の重症度別の手術以外の出血事象に対する止血効果を表 2.7.3.2-4 に示した。

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（071102 試験 iCSR Section 11.4.1.1.1.1）。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 2.7.3.2-3　手術以外の出血事象に対する止血効果（071102 試験：FAS）

Parameter Response or Statistic	Total (N=18)
Number of treated nonsurgical BEs	104
Hemostatic efficacy ratings by episode, m (%)	
1: Excellent	97 (99.0)
2: Good	1 (1.0)
3: Moderate	0
4: None	0
Not reported	6
Number of episodes per subject	
n	18
Mean (SD)	5.8 (4.98)
Median	4.0
Q1, Q3	3.0, 7.0
Min, max	1, 22
Mean efficacy rating per subject	
n	18
Mean (SD)	1.01 (0.039)
Median	1.00
Q1, Q3	1.00, 1.00
Min, max	1.0, 1.2
Number of subjects with treatment success [a]	
n (%)	18 (100)
95% CI	(81.5, 100.0)

Source: 071102 iCSR, Table 11.e

“n” represents the number of subjects with available data, and “m” represents the number of BEs.

Percentages were based on BEs with known hemostatic efficacy ratings.

a Treatment success was defined as a mean efficacy rating score of <2.5 for a subject’s study drug-treated BEs. CIs for the percentage of subjects with treatment success were 2-sided exact 95% CI, calculated using the Clopper-Pearson method.

表 2.7.3.2-4　年齢群、VWD の病型及び出血の重症度別の手術以外の出血事象に対する止血効果（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.

2.7.3.2.1.4 周術期の止血管理の有効性

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。実際の失血量は 5 mL であり、予測失血量の詳細は提供されなかった。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「著効」であり、術後に出血は報告されなかった（071102 試験 iCSR Section 11.4.1.2.3.1 及び Section 11.4.1.2.3.4）。

[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。予測失血量は 5 mL 及び実際の失血量は 1 mL であり、実際の失血量は予測失血量の 20%であった。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「著効」であり、術後に出血は報告されなかった（071102 試験 iCSR Section 11.4.1.2.3.1 及び Section 11.4.1.2.3.4）。

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（071102 試験 iCSR Section 11.4.1.2.3.1、Section 11.4.1.2.3.2 及び Section 11.4.1.2.3.3）。

2.7.3.2.1.5 ボニコグ　アルファの投与回数及び投与量

OD 群における治験薬の投与量及び投与回数を表 2.7.3.2-5 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（071102 試験 iCSR Section 11.4.1.2.3.5、Listing 16.2.5.3.1）。

OD 群における出血の重症度別の治験薬の投与量及び投与回数を表 2.7.3.2-6 に示した。

軽度又は中等度の出血事象及び重症度が不明な出血事象の多くで、ボニコグ　アルファの投与回数は 1 回であり、2 件の重度の出血事象の投与回数は 1 回又は 3 回であった。ボニコグ　アルファを 5 回超投与された出血事象 2 件の重症度は、いずれも中等度であった。アドベイトが併用投与された出血事象の重症度は、軽度 15 件、中等度 12 件及び重症度不明 1 件であった。

表 2.7.3.2-5　OD 群における治験薬の投与量及び投与回数（071102 試験：FAS)

Parameter	Total	Age Cohort		
Response or Statistic		≥12 to <18 years	≥6 to <12 years	<6 years
Number of subjects with BE	18	6	9	3
Number of treated nonsurgical BEs	104	57	37	10
Number of actual vonicog alfa infusions per bleed, n (%) [a]				
1	80 (81.6)	44 (84.6)	28 (77.8)	8 (80.0)
2	12 (12.2)	7 (13.5)	5 (13.9)	0
3	4 (4.1)	1 (1.9)	3 (8.3)	0
>5	2 (2.0)	0	0	2 (20.0)
Missing	6	5	1	0
Number of actual ADVATE infusions per bleed, n (%) [a]				
1	28 (100)	15 (100)	9 (100)	4 (100)
Total dose per bleed for vonicog alfa (IU/kg)				
n	98	52	36	10
Mean (SD)	64.40 (48.349)	56.78 (22.629)	62.61 (32.195)	110.51 (124.704)
Median	51.03	49.76	51.94	53.01
Min, max	17.6, 365.9	17.6, 145.5	18.3, 169.8	41.2, 365.9
Missing	6	5	1	
Average dose per infusion per bleed for vonicog alfa (IU/kg)				
n	98	52	36	10
Mean (SD)	48.36 (8.079)	48.35 (7.545)	48.06 (9.014)	49.43 (7.954)
Median	48.51	48.51	51.27	49.69
Min, max	17.6, 63.0	17.6, 59.7	18.3, 63.0	40.7, 62.4
Missing	6	5	1	0
Total dose per bleed for ADVATE (IU/kg)				
n	28	15	9	4
Mean (SD)	30.75 (8.576)	32.17 (8.804)	27.48 (9.687)	32.79 (1.508)
Median	32.94	35.41	26.11	32.94
Min, max	9.1, 45.0	18.0, 42.7	9.1, 45.0	30.8, 34.5
Average dose per infusion per bleed for ADVATE (IU/kg)		Same as the total dose		

Source: 071102 iCSR, Table 11.g

a Percentages were based on BEs with known number of infusions.

表 2.7.3.2-6　OD 群における出血の重症度別の治験薬の投与量及び投与回数（071102 試験：FAS）

Parameter	Severity			
Response or Statistic	Mild	Moderate	Severe	Unknown
Number of subjects with BE	13	13	2	3
Number of treated nonsurgical BE	48	31	2	23
Number of actual vonicog alfa infusions per bleed, n (%) [a]				
1	37 (84.1)	23 (76.7)	1 (50.0)	19 (86.4)
2	6 (13.6)	4 (13.3)	0	2 (9.1)
3	1 (2.3)	1 (3.3)	1 (50.0)	1 (4.5)
>5	0	2 (6.7)	0	0
Missing	4	1	0	1
Number of actual ADVATE infusions per bleed, n (%) [a]				
1	15 (100)	12 (100)	0	1 (100)
Total dose per bleed for vonicog alfa (IU/kg)				
n	44	30	2	22
Mean (SD)	55.07 (24.772)	79.38 (75.448)	108.42 (86.797)	58.63 (24.473)
Median	50.64	53.01	108.42	48.51
Min, max	17.6, 156.7	42.7, 365.9	47.0, 169.8	46.9, 145.5
Missing	4	1	0	1
Average dose per infusion per bleed for vonicog alfa (IU/kg)				
n	44	30	2	22
Mean (SD)	46.43 (10.377)	49.96 (6.229)	51.82 (6.755)	49.71 (3.276)
Median	47.13	51.25	51.82	48.51
Min, max	17.6, 59.7	37.9, 62.4	47.0, 56.6	46.9, 63.0
Missing	4	1	0	1
Total dose per bleed for ADVATE (IU/kg)				
n	15	12	0	1
Mean (SD)	27.60 (9.383)	34.23 (6.240)	- (-)	36.32 (-)
Median	26.11	34.63	-	36.32
Min, max	9.1, 42.7	18.0, 45.0	-, -	36.3, 36.3
Average dose per infusion per bleed for ADVATE (IU/kg)	Same as the total dose			

Source: 071102 iCSR, Table 11.h.

a Percentages were based on BEs with known number of infusions.

2.7.3.2.2 SHP677-304 試験（継続投与試験）

2.7.3.2.2.1 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 試験から移行し、OD 治療を継続した（コホート 5）。本試験で投与されなかった 3 例を除く 16 例が小児の OD コホート（コホート 5）の FAS に採用された。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、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以下の 2 例も FAS に採用された。

- 1 例は 071102 試験から移行し、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た（コホート 3）。この被験者はボニコグ　アルファによる周術期の止血管理を受けたため、FAS に採用された。

・1 例はボニコグ　アルファによる週 1 回の定期補充療法を開始するため、新規に組み入れられた（コホート 4）。この被験者はボニコグ　アルファによる周術期の止血管理を受けたため、FAS に採用された。

手術を受けた 4 例（OD コホート 5 の 2 例、定期補充療法コホート 3 及び 4 の各 1 例）が FAS に採用された。

表 2.7.3.2-7　小児の OD コホート（コホート 5）における被験者の内訳（SHP677-304 試験：All Subjects Enrolled Set）

	Pediatric (<6 years) n (%)	Pediatric (≥6 to <12 years) n (%)	Pediatric (≥12 to ≤18 years) n (%)	Total n (%)
All enrolled set	3	6	10	19
Not dosed	0	1	2	3
Screen failures	0	0	0	0
SAF	3 (100)	5 (100)	8 (100)	16 (100)
FAS	3 (100)	5 (100)	8 (100)	16 (100)
Received at least 1 dose of vonicog alfa	3 (100)	5 (100)	8 (100)	16 (100)
Received at least 1 dose of ADVATE	1 (33.3)	2 (40.0)	5 (62.5)	8 (50.0)
Completed study	3 (100)	4 (80.0)	8 (100)	15 (93.8)
Discontinued study	0	1 (20.0)	0	1 (6.3)

Source: SHP677-304 CSR Table 14.1.1.1.2 and SHP677-304 Table 14.1.1.1.2.1

The percentage of subjects is relative to the number of subjects in the SAF.

All enrolled set includes subjects who signed informed consent. Not dosed row includes subjects who enrolled in this study but did not receive vonicog alfa because they did not need treatment for BEs or management of surgical bleeding.

表 2.7.3.2-8　手術を受けた小児被験者における被験者の内訳（SHP677-304 試験：All Subjects Enrolled Set）

	Prophylactic Cohorts (3, 4) n (%)	OD Cohort 5 n (%)	Total n (%)
All enrolled set	2	2	4
Not dosed	0	0	0
Screen failures	0	0	0
SAF	2 (100)	2 (100)	4 (100)
FAS	2 (100)	2 (100)	4 (100)
Received at least 1 dose of vonicog alfa	2 (100)	2 (100)	4 (100)
Received at least 1 dose of ADVATE	2 (100)	1 (50.0)	3 (75.0)
Completed study	1 (50.0)	2 (100.0)	3 (75.0)
Discontinued study	1 (50.0)	0	1 (25.0)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	0	0	0
Physician decision	1 (50.0)	0	1 (25.0)
Withdrawal by subject	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other	0	0	0

Source: SHP677-304 Table 14.1.1.1.2a

The percentage is the number of subjects relative to the number of subjects in the SAF.

All enrolled set includes subjects who signed informed consent. Not dosed row includes subjects who enrolled in this study but did not receive vonicog alfa because they did not need treatment for BEs or management of surgical bleeding.

2.7.3.2.2.2 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。

表 2.7.3.2-9 小児の OD コホート（コホート 5）における被験者背景（SHP677-304 試験：安全性データの解析対象集団）

	Pediatric (<6 years) (N=3)	Pediatric (≥6 to <12 years) (N=5)	Pediatric (≥12 to ≤18 years) (N=8)	Total (N=16)
Age (years) [a]				
n	3	5	8	16
Mean (SD)	2.[redacted] (1.15)	7.8 (1.10)	14.9 (2.85)	10.4 (5.40)
Median	[redacted]	7.0	15.0	10.5
Q1, Q3	[redacted]	[redacted]	12.0, 17.5	7.0, 15.0
Min, Max	[redacted]	7, 9	12, 18	2, 18
Sex [n (%)] [b]				
Male	2 (66.7)	0	5 (62.5)	7 (43.8)
Female	1 (33.3)	5 (100)	3 (37.5)	9 (56.3)
Childbearing Potential [n (%)] [c]				
Yes	0	0	3 (100)	3 (33.3)
No	1 (100)	5 (100)	0	6 (66.7)
Ethnicity [n (%)] [b]				
Hispanic or Latino	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Not Hispanic or Latino	3 (100)	5 (100)	6 (75.0)	14 (87.5)
Not Reported	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Race [n (%)] [b]				
White	3 (100)	4 (80.0)	7 (87.5)	14 (87.5)
Multiple	0	1 (20.0)	0	1 (6.3)
Not Reported	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Weight (kg) [b]				
n	3	5	8	16
Mean (SD)	1[redacted].57 (4.658)	27.00 (9.446)	73.35 (19.395)	48.22 (29.825)
Median	1[redacted].50	23.30	73.65	43.40
Q1, Q3	1[redacted].30, 2[redacted].90	[redacted]	58.90, 86.35	21.10, 73.65
Min, Max	1[redacted].3, 2[redacted].9	18.9, 41.8	45.0, 104.0	13.3, 104.0
Height (cm) [b]				
n	3	5	8	16
Mean (SD)	9[redacted].0 (13.00)	127.6 (11.08)	166.5 (8.12)	141.3 (29.66)
Median	9[redacted].0	123.0	164.5	151.0
Q1, Q3	8[redacted].0, 11[redacted].0	[redacted]	160.5, 172.5	119.5, 164.5
Min, Max	8[redacted], 11[redacted]	116, 145	157, 180	89, 180
BMI (kg/m^2)				
n	3	5	8	16
Mean (SD)	17.39 (0.945)	16.24 (3.519)	26.69 (7.984)	21.68 (7.751)
Median	17.46	14.05	25.74	19.94
Q1, Q3	16.42, 18.31	13.58, 19.88	20.75, 31.89	16.28, 25.74
Min, Max	16.4, 18.3	13.4, 20.3	16.1, 40.6	13.4, 40.6
VWD type [n (%)] [b]				
Type 1	3 (100)	0	1 (12.5)	4 (25.0)
Type 2A	0	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Type 2B	0	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (18.8)
Type 3	0	4 (80.0)	4 (50.0)	8 (50.0)

Source: SHP677-304 CSR Table 14.1.4.1.2 and Table 14.1.4.5.2, SHP677-304 Table 14.1.4.1.2.1 and Table 14.1.4.5.2.1

The percentage of subjects is relative to the number of subjects in the SAF and age group.

Two subjects were aged <18 years when they entered the 071102 study but turned 18 before they transitioned into this continuation study.

a Age presented as recorded on the case report form.

b Data for transitioning subjects was transcribed from the parent study case report form into SHP677-304 case report form.

c Percentage relative to female subjects only.

表 2.7.3.2-10　手術を受けた小児被験者における被験者背景（SHP677-304 試験：安全性データの解析対象集団）

	Prophylactic Cohorts (3, 4) (N=2)	OD Cohort 5 (N=2)	Total (N=4)
Age (years) [a]			
n	2	2	4
Mean (SD)	1[redacted].5 (2.12)	1[redacted].0 (0)	[redacted] (1.50)
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Q1, Q3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	12, 15
Age Category [n (%)]			
Pediatric (<6 years)	[redacted]	[redacted]	0
Pediatric (≥6 to <12 years)	[redacted]	[redacted]	0
Pediatric (≥12 to≤18 years)	[redacted]	[redacted]	4 (100)
Sex [n (%)] [b]			
Male	2 (100)	2 (100)	4 (100)
Female	0	0	0
Ethnicity [n (%)] [b]			
Not Hispanic or Latino	2 (100)	2 (100)	4 (100)
Race [n (%)] [b]			
White	2 (100)	2 (100)	4 (100)
Weight (kg) [b]			
n	2	2	4
Mean (SD)	5[redacted].50 (10.041)	6[redacted].00 (29.698)	58.25 (20.191)
Median	5[redacted].50	6[redacted].00	51.30
Q1, Q3	4[redacted].40, 5[redacted].60	4[redacted].00, 8[redacted].00	[redacted]
Min, Max	4[redacted].4, 5[redacted].6	4[redacted].0, 8[redacted].0	43.4, 87.0
Height (cm) [b]			
n	2	2	4
Mean (SD)	16[redacted].0 (18.38)	16[redacted].0 (4.24)	163.0 (10.95)
Median	16[redacted].0	16[redacted].0	164.0
Q1, Q3	14[redacted].0, 17[redacted].0	16[redacted].0, 16[redacted].0	[redacted]
Min, Max	14[redacted], 17[redacted]	16[redacted], 16[redacted]	149, 175
BMI (kg/m^2)			
n	2	2	4
Mean (SD)	1[redacted].18 (0.524)	2[redacted].85 (12.324)	22.01 (7.838)
Median	1[redacted].18	2[redacted].85	19.18
Q1, Q3	1[redacted].81, 1[redacted].55	1[redacted].14, 3[redacted].56	[redacted]
Min, Max	1[redacted].8, 1[redacted].5	1[redacted].1, 3[redacted].6	16.1, 33.6
VWD type [n (%)] [b]			
Type 1	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)
Type 2B	0	1 (50.0)	1 (25.0)
Type 3	1 (50.0)	0	1 (25.0)

Source: SHP677-304 Table 14.1.4.1.2a and Table 14.1.4.5.2a.
The percentage of subjects is relative to the number of subjects in the SAF.
a Age presented as recorded on the case report form.
b Data for transitioning subjects was transcribed from the parent study case report form into SHP677-304 case report form.

2.7.3.2.2.3 OD 治療の止血効果

小児の OD コホート（コホート 5）におけるボニコグ　アルファを投与された出血事象の特徴及び止血効果を表 2.7.3.2-11 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。

表 2.7.3.2-11　小児の OD コホート（コホート 5）におけるボニコグ　アルファを投与された出血事象の特徴及び止血効果（SHP677-304 試験：FAS）

Characteristics	Pediatric (<6 years) (N=3)	Pediatric (≥6 to <12 years) (N=5)	Pediatric (≥12 to ≤18 years) (N=8)	Total (N=16)
Total number of subjects with BEs	3	5	8	16
Total number of BEs	35	48	84	167
Cause of BE, n (%)				
Spontaneous	1 (2.9)	17 (35.4)	55 (65.5)	73 (43.7)
Injury	34 (97.1)	29 (60.4)	22 (26.2)	85 (50.9)
Menstrual bleeding	0	0	5 (6.0)	5 (3.0)
Missing	-	2 (4.2)	2 (2.4)	4 (2.4)
Location of BE, n (%)				
Skin	15 (42.9)	3 (6.3)	3 (3.6)	21 (12.6)
Venipuncture site	0	0	0	0
Muscle	2 (5.7)	2 (4.2)	7 (8.3)	11 (6.6)
Soft tissue	2 (5.7)	10 (20.8)	1 (1.2)	13 (7.8)
Mucosal, nasal	0	4 (8.3)	39 (46.4)	43 (25.7)
Mucosal, oral	1 (2.9)	22 (45.8)	5 (6.0)	28 (16.8)
Joint	6 (17.1)	14 (29.2)	16 (19.0)	36 (21.6)
Body cavity	3 (8.6)	1 (2.1)	0	4 (2.4)
Hematuria	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gastrointestinal	0	0	0	0
Central nervous system	3 (8.6)	0	0	3 (1.8)
Menstrual/heavy menstrual	0	0	9 (10.7)	9 (5.4)
Other	20 (57.1)	18 (37.5)	10 (11.9)	48 (28.7)
Severity, n (%)				
Mild	25 (71.4)	24 (50.0)	42 (50.0)	91 (54.5)
Moderate	10 (28.6)	22 (45.8)	36 (42.9)	68 (40.7)
Severe/major	0	2 (4.2)	4 (4.8)	6 (3.6)
Missing	-	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Number of subjects with vonicog alfa-treated bleeds	3 (100)	5 (100)	8 (100)	16 (100)
Number of vonicog alfa Infusions to Treat BE [a]				
n	35	48	84	167
Mean (SD)	1.0 (0.17)	1.2 (1.02)	1.1 (0.48)	1.1 (0.65)
95% CI [b]	1.0, 1.1	0.9, 1.5	1.0, 1.2	1.0, 1.2
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
Min, max	1, 2	1, 8	1, 5	1, 8
Number of subjects with ADVATE-treated bleeds	1 (33.3)	1 (20.0)	5 (62.5)	7 (43.8)

表 2.7.3.2-11 小児の OD コホート（コホート 5）におけるボニコグ アルファを投与された出血事象の特徴及び止血効果（SHP677-304 試験：FAS）（続き）

Characteristics	Pediatric (<6 years) (N=3)	Pediatric (≥6 to <12 years) (N=5)	Pediatric (≥12 to ≤18 years) (N=8)	Total (N=16)
Number of ADVATE infusions to treat BE [a]				
N	1	3	42	46
Mean (SD)	1.0 (-)	1.7 (0.58)	1.0 (0.15)	1.1 (0.25)
95% CI [b]	-, -	0.2, 3.1	1.0, 1.1	1.0, 1.1
Median	1.0	2.0	1.0	1.0
Min, max	1, 1	1, 2	1, 2	1, 2
Total vonicog alfa infused per bleed (IU/kg) [a]				
N	33	48	84	165
Mean (SD)	56.345 (15.0336)	59.406 (51.2597)	54.132 (24.1579)	56.109 (33.1312)
95% CI [b]	51.014, 61.675	44.522, 74.290	48.890, 59.375	51.016, 61.202
Median	53.330	47.620	50.215	49.760
Min, max	46.15, 98.63	38.71, 391.67	28.68, 250.30	28.68, 391.67
Total ADVATE infused per bleed (IU/kg) [a]				
N	1	3	42	46
Mean (SD)	35.850 (-)	69.613 (21.3460)	37.126 (6.3277)	39.217 (11.0752)
95% CI [b]	-, -	16.587, 122.640	35.154, 39.098	35.928, 42.506
Median	35.850	70.200	37.040	37.040
Min, max	35.85, 35.85	47.98, 90.66	20.62, 70.26	20.62, 90.66
Efficacy rating, n (%)[a]				
Excellent	34 (97.1)	46 (95.8)	83 (98.8)	163 (97.6)
Good	1 (2.9)	2 (4.2)	0	3 (1.8)
Fair	0	0	0	0
None	0	0	0	0
Missing	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)

Source: SHP677-304 Table 14.2.1.9

The percentage of bleeds is relative to the number of bleeds in the FAS and age group except for the number of subjects with treated bleeds, where the percentage is based on the number of subjects who had any bleeding event in the given study period.

Subjects with multiple bleeding locations are counted under each location.

Two subjects were aged <18 years when they entered the 071102 study but turned 18 before they transitioned into this continuation study.

a Only treated bleeds considered. Rating was assessed by investigator per Efficacy Rating Scale in Protocol.

b 95% CI determined from mean and SD and a standardized z-score of 1.96.

2.7.3.2.2.4 周術期の止血管理の有効性

小手術又は口腔外科手術を受けた 4 例の 5 件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（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.6.5）。

・コホート 3 の 1 例は、1 件の小手術（生検を伴う上部消化管内視鏡検査）を受けた。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。

・コホート 4 の 1 例は、2 件の小手術（部分半月板切除を伴う関節鏡検査及び左膝関節鏡視下外側半月板部分切除）を受けた。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。

・コホート 5 の 1 例は、1 件の口腔外科手術（乳歯の抜歯）を受けた。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。

・コホート 5 の別の 1 例は、1 件の小手術（再発性鼻出血に対する粘膜下グルブラン注射）を受けた。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。

周術期における全般的止血効果は「著効」4 件であり、1 件が欠測であった。欠測の 1 件（小手術）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 件であり、1 件が欠測であった。欠測の 1 件（小手術）では、全般的止血効果は「著効」であった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.6.7）。

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（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.6.5）。術中の止血効果は「有効」であった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.6.7）。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。

2.7.3.2.2.5 ボニコグ　アルファの投与回数及び投与量

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（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.5.3.1 及び Listing 16.2.6.5）。

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、また術後投与における 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（SHP677-304 試験 CSR Table 14.2.4.3 and Listing 16.2.5.3.1）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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

2.7.3.3.1.1 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。

OD FAS では、1 例が 071102 試験期間中に試験を中止し、071102 試験から SHP677-304 試験に移行した 2 例が SHP677-304 試験で治験薬を投与されずに試験を中止した。また、1 例が SHP677-304 試験期間中に試験を中止した。sFAS では 1 例が SHP677-304 試験期間中に試験を中止した。その他の被験者はいずれも試験を完了した。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（併合解析：安全性データの解析対象集団）

	Study 071102			Study SHP677-304 [a]				Overall
	OD Cohort	Surgery Cohort [b]	Overall	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 5	Overall	
	(N=25) n (%)	(N=2) n (%)	(N=26) n (%)	(N=1) n (%)	(N=1) n (%)	(N=16) n (%)	(N=18) n (%)	(N=27) n (%)
Allocated to analysis set, n(%)								
SAF	25 (100)	2 (100)	26 (100)	1 (100)	1 (100)	16 (100)	18 (100)	27 (100)
OD FAS	18 (72.0)	1 (50.0)	18 (69.2)	0	0	16 (100)	16 (88.9)	21 (77.8)
sFAS	1 (4.0)	2 (100)	2 (7.7)	1 (100)	1 (100)	2 (12.5)	4 (22.2)	6 (22.2)
Completed study	24 (96.0)	2 (100)	25 (96.2)	1 (100)	0	15 (93.8)	16 (88.9)	22 (81.5)
Discontinued [c,d]	1 (4.0)	0	1 (3.8)	0	1 (100)	1 (6.3)	2 (11.1)	5 (18.5)
Primary reason for discontinuation								
Physician decision	1 (4.0)	0	1 (3.8)	0	1 (100)	0	1 (5.6)	2 (7.4)
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)	2 (7.4)

Source: ISE/ISS Table 15.1.1.1.B

The percentage of subjects (n) is based on all subjects in the analysis set (N).

Subjects can appear in more than one column, depending on the treatment received throughout the study. These subjects are counted only once in overall column.

a Only including peds subjects who received treatment for either OD or Surgery.

b Surgery cohort consists of subjects who had surgery treated with the study drug, regardless of the original treatment arm.

c One subject completed Study 071102, enrolled in Study SHP677-304 but discontinued without being dosed in Study SHP677-304 (study terminated by sponsor) and was not included in Study SHP677-304 safety population. This subject was only summarized in the last overall column for the discontinuations.

d One subject completed Study 071102, enrolled in Study SHP677-304 but discontinued without being dosed in Study SHP677-304 (withdrawal by subject) and was not included in Study SHP677-304 safety population. This subject was only summarized in the last overall column for the discontinuations.

2.7.3.3.1.2 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を投与された 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（071102 試験 iCSR Appendix 16.2.4 及び Listing 16.2.4.1）。

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。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（併合解析：OD FAS 及び安全性データの解析対象集団）

Characteristic	OD (N=21)	Surgery (N=6)
Age (years) [a]		
n	21	6
Mean (SD)	9.9 (5.44)	10.8 (2.48)
Median	11.0	11.5
Min, max	1, 17	6, 13
Age categories, n (%)		
<6 years	5 (23.8)	0
≥6 to <12 years	9 (42.9)	3 (50.0)
≥12 to <18 years	7 (33.3)	3 (50.0)
Sex, n (%)		
Male	10 (47.6)	5 (83.3)
Female	11 (52.4)	1 (16.7)
Childbearing potential, n (%)		
Yes	4 (19.0)	0
No	7 (33.3)	1 (16.7)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	1 (4.8)	0
Not Hispanic or Latino	19 (90.5)	6 (100)
Unknown	1 (4.8)	0
Race		
White	18 (85.7)	6 (100)
Multiple	1 (4.8)	0
Not reported	2 (9.5)	0
Geographical region, n (%)		
US and Canada	8 (38.1)	5 (83.3)
Europe	13 (61.9)	1 (16.7)
BMI, kg/m^2		
N	21	6
Mean (SD)	20.3 (6.59)	20.9 (6.58)
Median	18.4	19.4
Min, max	13, 41	15, 33
VWD type, n (%)		
Type 1	4 (19.0)	3 (50.0)
Type 2A	3 (14.3)	0
Type 2B	3 (14.3)	1 (16.7)
Type 3	11 (52.4)	2 (33.3)

Source: ISE/ISS Table 15.1.2.1.B and Table 15.1.2.2.B

The percentage of subjects (n) is based on all subjects in the analysis set (N).

a If age was not collected directly on the eCRF, it was calculated as the difference between date of birth and date of informed consent. For subjects transitioning from Study 071102 to Study SHP677 304, age at enrollment in Study 071102 was used.

2.7.3.3.1.3 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。

OD FAS の 21 例（100%）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（併合解析 Table 15.2.2.2.1.B、Table 15.2.2.2.2.B、Table 15.2.2.2.3.B）。

・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]）。

表 2.7.3.3-3　手術以外の出血事象に対する止血効果（併合解析：OD FAS）

Parameter Response or statistic	Overall (N=21)
Number of treated nonsurgical BEs, n	270
Number of treated nonsurgical BEs with known hemostatic efficacy rating, n	263
Number of treated nonsurgical BEs with excellent or good treatment outcome [a,b]	
n (%)	263 (100)
95% CI	[98.6, 100.0]
Hemostatic efficacy ratings by episode, n(%)	
1: Excellent	259 (95.9)
2: Good	4 (1.5)
3: Moderate	0
4: None	0
Missing	7 (2.6)
Number of episodes per subject	
n	21
Mean (SD)	12.9 (11.39)
Median	9.0
Min, max	2.0, 45.0
Mean efficacy rating per subject	
n	21
Mean (SD)	1.0 (0.07)
Median	1.0
Min, max	0.8, 1.2
Number of subjects with treatment success	
n (%)	21 (100)
95% CI	[83.9, 100.0]

Source: ISE/ISS Tables 15.2.1.1.B and 15.2.2.1.B
The percentage of subjects (n) is based on all subjects in the analysis set (N).
Assessment by the investigator is presented in this table.
Treatment success was defined as a mean efficacy rating score of <2.5 for a subject's study drug-treated BEs.
Confidence intervals for the percentage of subjects with treatment success were 2-sided exact 95% CI, calculated using the Clopper-Pearson method.
One subject had 2 treated bleeds included in this table which were surgical bleeds.
a CIs for the percentage of nonsurgical BEs with treatment success were 2-sided exact 95% CIs, calculated using the Clopper Pearson method.
b Nonsurgical BEs with known hemostatic efficacy ratings were used for the calculations.

（1）年齢層別の OD 治療の止血効果

OD FAS の 21 例における年齢層別の OD 治療の止血効果判定結果を併合解析 Table 15.2.1.1.1.B に示した。

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た。止血効果は「著効」46 件（97.9%）及び「有効」1 件（2.1%）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 9.4（9.34）であり、すべての被験者で治療が奏効した（95%信頼区間：[47.8, 100.0]）。

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た。止血効果は「著効」130 件（97.0%）及び「有効」3 件（2.2%）であり、1 件（0.7%）が欠測であった。1 例あたりの出血事象の件数の平均値（標準偏差）は 14.9（13.92）であり、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（95%信頼区間：[66.4, 100.0]）。

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た。止血効果は「著効」83 件（93.3%）であり、6 件（6.7%）が欠測であった。1 例あたりの出血事象の件数の平均値（標準偏差）は 12.7（9.96）であり、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（95%信頼区間：[59.0, 100.0]）。

（2）出血の重症度別の OD 治療の止血効果

出血の重症度別の OD 治療の止血効果判定結果を併合解析 Table 15.2.2.2.1.B に示した（割合はボニコグ　アルファが投与された手術以外の出血事象件数に基づく）。

軽度の出血事象では 139 件すべてで「著効」であった。中等度の出血事象では「著効」93 件（94.9%）及び「有効」4 件（4.1%）であり、1 件（1.0%）が欠測であった。重度／大出血の出血事象では 8 件すべてで「著効」であった。重症度が不明な出血事象に対する止血効果は「著効」19 件（76.0%）であり、6 件（24.0%）が欠測であった。

（3）出血の原因別の OD 治療の止血効果

出血の原因別の OD 治療の止血効果判定結果を併合解析 Table 15.2.2.2.2.B に示した（割合はボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象件数に基づく）。

自然出血では「著効」104 件（98.1%）及び「有効」1 件（0.9%）であり、1 件（0.9%）が欠測であった（なお、月経過多は自然出血として報告された）。外傷性出血では「著効」134 件（97.8%）及び「有効」3 件（2.2%）であり、月経出血では 16 件すべてで「著効」であった。出血の原因が不明な出血事象に対する止血効果は「著効」5 件（45.5%）であり、6 件（54.5%）が欠測であった。

（4）出血部位別の OD 治療の止血効果

出血部位別の OD 治療の止血効果判定結果を併合解析 Table 15.2.2.2.3.B に示した（割合はボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象件数に基づく）。

粘膜（鼻腔又は口腔）では「著効」105 件（94.6%）及び「有効」1 件（0.9%）であり、5 件（4.5%）が欠測であった。皮膚では 25 件すべてで「著効」であり、筋肉では「著効」18 件（94.7%）及び「有効」1 件（5.3%）であった。軟部組織では「著効」17 件（94.4%）及

び「有効」1 件（5.6%）であった。関節では「著効」52 件（96.3%）及び「有効」2 件（3.7%）であった。体腔では 4 件すべてで「著効」、血尿（1 件）では「著効」、中枢神経系では 5 件すべてで「著効」であった。月経出血では「著効」20 件（95.2%）であり、1 件（4.8%）が欠測であった。出血部位が「その他」では「著効」64 件（98.5%）及び「有効」1 件（1.5%）であった。出血部位が不明な出血事象に対する止血効果は欠測であった。

2.7.3.3.1.4 周術期の止血管理の有効性

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（併合解析 Table 15.1.5.3.B）。

周術期の止血管理における全般的止血効果及び術中の止血効果を表 2.7.3.3-4 に示した。

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]）。全般的止血効果が欠測であった小手術 1 件（20.0%）の術中の止血効果は「著効」であった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.6.7）。

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]）。術中の止血効果が欠測であった小手術 1 件（20.0%）の全般的止血効果は「著効」であった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.6.7）。

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。

表 2.7.3.3-4　周術期の止血管理における全般的止血効果及び術中の止血効果（併合解析：sFAS）

Parameter Response or statistic	Overall (N=7)
Overall hemostatic efficacy ratings, k(%)	
1: Excellent	6 (85.7)
2: Good	0
3: Moderate	0
4: None	0
Missing	1 (14.3)
Number of surgeries with an overall hemostatic efficacy outcome of “Excellent” or “Good”	
k (%)	6 (100)
95% CI	[54.1, 100.0]
Intraoperative hemostatic efficacy rating, k(%)	
1: Excellent	6 (85.7)
2: Good	0
3: Moderate	0
4: None	0
Missing	1 (14.3)
Number of surgeries with an intraoperative hemostatic efficacy outcome of “Excellent” or “Good”	
k (%)	6 (100)
95% CI	[54.1, 100.0]
Predicted blood loss	
n	5
Mean (SD)	3.2 (2.49)
Median	5.0
Min, max	0.0, 5.0
Actual blood loss	
n	7
Mean (SD)	2.2 (2.12)
Median	1.0
Min, max	0.0, 5.0
Actual blood loss relative to predicted blood loss, (%)	
n	5
Mean (SD)	50.0 (33.17)
Median	50.0
Min, max	20.0, 100.0
Blood loss rating	
n	6
Mean (SD)	1.0 (0) [a]
Median	1.0
Min, max	1.0, 1.0

Source: ISE/ISS Table 15.2.2.4.B

The percentage of 'excellent' or 'good' surgeries is based on all surgeries (k).

Assessment by the investigator is presented in this table.

Confidence intervals for the percentage of subjects with treatment success were 2-sided exact 95% CI, calculated using the Clopper-Pearson method.

Surgeries with known hemostatic efficacy ratings were used for the calculations.

One subject had a major surgery on [redacted] 20[redacted] that was managed with commercially available vonicog alfa (VONVENDI) and is not summarized in the table.

a The individual hemostatic efficacy rating for each bleed was assigned scores as follows, before the mean score was determined: excellent=1, good=2, moderate=3, none=4.

2.7.3.3.1.5 ボニコグ　アルファの投与回数及び投与量

各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約を表 2.7.3.3-5 に示した。また、手術 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数及び投与量を表 2.7.3.3-6 に示した。

被験者の年齢層（表 2.7.3.3-5）及び VWD の病型（併合解析 Table 15.2.2.2.1.2.B）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及び投与 1 回あたりの投与量は、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 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（表 2.7.3.3-6、071102 試験 iCSR Section 11.4.1.2.3.5、Listing 16.2.5.3.1、SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.5.3.1）。

表 2.7.3.3-5　各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約（併合解析：OD FAS）

Parameter	Severity				
Response or statistic	Minor	Moderate	Severe/Major	Unknown	All
Overall (all age groups)					
Number of treated nonsurgical BEs	139	98	8	25	270
Vonicog alfa infusions per bleed					
Mean (SD)	1.1 (0.28)	1.3 (1.11)	2.8 (2.55)	1.2 (0.48)	1.2 (0.88)
Median	1.0	1.0	1.5	1.0	1.0
Min, max	1.0, 3.0	1.0, 9.0	1.0, 8.0	1.0, 3.0	1.0, 9.0
Number of actual vonicog alfa infusions per bleed, n (%) [a]					
1	127 (91.4)	85 (86.7)	4 (50.0)	21 (84.0)	237 (87.8)
2	7 (5.0)	9 (9.2)	1 (12.5)	2 (8.0)	19 (7.0)
3	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (12.5)	1 (4.0)	4 (1.5)
4	0	0	0	0	0
5	0	0	1 (12.5)	0	1 (0.4)
>5	0	2 (2.0)	1 (12.5)	0	3 (1.1)
Missing	4 (2.9)	1 (1.0)	0	1 (4.0)	6 (2.2)
Hemostatic efficacy ratings by episode [a]					
1: Excellent	139 (100)	93 (94.9)	8 (100)	19 (76.0)	259 (95.9)
2: Good	0	4 (4.1)	0	0	4 (1.5)
3: Moderate	0	0	0	0	0
4: None	0	0	0	0	0
Missing	0	1 (1.0)	0	6 (24.0)	7 (2.6)
Total dose per bleed for vonicog alfa (IU/kg)					
n	134	96	8	24	262
Mean (SD)	53.2 (16.82)	61.4 (45.24)	136.7 (127.00)	58.2 (23.44)	59.2 (39.68)
Median	49.9	50.1	74.2	49.6	50.1
Min, max	17.6, 156.7	36.3, 365.9	36.3, 391.7	46.9, 145.5	17.6, 391.7
Missing	5	2	0	1	8
Average dose per infusion per bleed for vonicog alfa (IU/kg)					
n	134	96	8	24	262
Mean (SD)	50.0 (10.45)	49.6 (5.73)	49.1 (6.94)	50.0 (3.36)	49.8 (8.36)
Median	49.2	49.2	49.5	48.5	49.1
Min, max	17.6, 98.6	36.3, 66.7	36.3, 58.7	46.9, 63.0	17.6, 98.6
Missing	5	2	0	1	8

表 2.7.3.3-5　各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約（併合解析：OD FAS）（続き）

Parameter	Severity				
Response or statistic	Minor	Moderate	Severe/Major	Unknown	All
ADVATE infusions per bleed					
Mean (SD)	1.0 (0)	1.1 (0.28)	1.5 (0.71)	1.0 (-)	1.0 (0.20)
Median	1.0	1.0	1.5	1.0	1.0
Min, max	1.0, 1.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 1.0	1.0, 2.0
Number of actual ADVATE infusions per bleed, n(%) [a]					
1	47 (33.8)	22 (22.4)	1 (12.5)	1 (4.0)	71 (26.3)
2	0	2 (2.0)	1 (12.5)	0	3 (1.1)
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
>5	0	0	0	0	0
Total dose per bleed for ADVATE (IU/kg)					
n	47	24	2	1	74
Mean (SD)	33.6 (7.37)	39.3 (14.06)	54.2 (22.58)	36.3 (-)	36.0 (10.95)
Median	37.0	35.8	54.2	36.3	36.7
Min, max	9.1, 42.7	18.0, 90.7	38.3, 70.2	36.3, 36.3	9.1, 90.7
Average dose per infusion per bleed for ADVATE (IU/kg)					
n	47	24	2	1	74
Mean (SD)	33.6 (7.37)	35.9 (5.63)	36.7 (2.23)	36.3 (-)	34.5 (6.76)
Median	37.0	35.6	36.7	36.3	36.0
Min, max	9.1, 42.7	18.0, 48.0	35.1, 38.3	36.3, 36.3	9.1, 48.0
Age group <6 years					
Number of treated nonsurgical BEs	27	20	0	0	47
Vonicog alfa infusions per bleed					
Mean (SD)	1.0 (0)	1.8 (2.31)	-	-	1.3 (1.54)
Median	1.0	1.0	-	-	1.0
Min, max	1.0, 1.0	1.0, 9.0	-	-	1.0, 9.0

表 2.7.3.3-5　各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約（併合解析：OD FAS）（続き）

Parameter	Severity				
Response or statistic	Minor	Moderate	Severe/Major	Unknown	All
Number of actual vonicog alfa infusions per bleed, n (%) [a]					
1	27 (100)	17 (85.0)	-	-	44 (93.6)
2	0	1 (5.0)	-	-	1 (2.1)
3	0	0	-	-	0
4	0	0	-	-	0
5	0	0	-	-	0
>5	0	2 (10.0)	-	-	2 (4.3)
Missing	0	0	-	-	0
Hemostatic efficacy ratings by episode [a]					
1: Excellent	27 (100)	19 (95.0)	-	-	46 (97.9)
2: Good	0	1 (5.0)	-	-	1 (2.1)
3: Moderate	0	0	-	-	0
4: None	0	0	-	-	0
Missing	0	0	-	-	0
Total dose per bleed for vonicog alfa (IU/kg)					
n	26	19	-	-	45
Mean (SD)	56.6 (14.77)	83.7 (93.43)	-	-	68.0 (62.27)
Median	53.7	49.3	-	-	53.0
Min, max	41.2, 98.6	42.1, 365.9	-	-	41.2, 365.9
Missing	1	1	-	-	2
Average dose per infusion per bleed for vonicog alfa (IU/kg)					
n	26	19	-	-	45
Mean (SD)	56.6 (14.77)	49.0 (5.30)	-	-	53.4 (12.25)
Median	53.7	48.1	-	-	49.7
Min, max	41.2, 98.6	40.7, 62.4	-	-	40.7, 98.6
Missing	1	1	-	-	2
ADVATE infusions per bleed					
Mean (SD)	-	1.0 (0)	-	-	1.0 (0)
Median	-	1.0	-	-	1.0
Min, max	-	1.0, 1.0	-	-	1.0, 1.0

表 2.7.3.3-5　各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約（併合解析：OD FAS）（続き）

Parameter	Severity				
Response or statistic	Minor	Moderate	Severe/Major	Unknown	All
Number of actual ADVATE infusions per bleed, n(%) [a]					
1	0	5 (25.0)	-	-	5 (10.6)
2	0	0	-	-	0
3	0	0	-	-	0
4	0	0	-	-	0
5	0	0	-	-	0
>5	0	0	-	-	0
Total dose per bleed for ADVATE (IU/kg)					
n	0	5	-	-	5
Mean (SD)	-	33.4 (1.89)	-	-	33.4 (1.89)
Median	-	32.9	-	-	32.9
Min, max	-	30.8, 35.9	-	-	30.8, 35.9
Average dose per infusion per bleed for ADVATE (IU/kg)					
n	0	5	-	-	5
Mean (SD)	-	33.4 (1.89)	-	-	33.4 (1.89)
Median	-	32.9	-	-	32.9
Min, max	-	30.8, 35.9	-	-	30.8, 35.9
Age group ≥6 to <12 years					
Number of treated nonsurgical BEs	82	46	3	3	134
Vonicog alfa infusions per bleed					
Mean (SD)	1.1 (0.31)	1.2 (0.42)	4.0 (3.61)	1.0 (0)	1.2 (0.71)
Median	1.0	1.0	3.0	1.0	1.0
Min, max	1.0, 3.0	1.0, 3.0	1.0, 8.0	1.0, 1.0	1.0, 8.0
Number of actual vonicog alfa infusions per bleed, n (%) [a]					
1	76 (92.7)	40 (87.0)	1 (33.3)	3 (100)	120 (89.6)
2	4 (4.9)	5 (10.9)	0	0	9 (6.7)
3	1 (1.2)	1 (2.2)	1 (33.3)	0	3 (2.2)
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
>5	0	0	1 (33.3)	0	1 (0.7)
Missing	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)

表 2.7.3.3-5　各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約（併合解析：OD FAS）（続き）

Parameter	Severity				
Response or statistic	Minor	Moderate	Severe/Major	Unknown	All
Hemostatic efficacy ratings by episode [a]					
1: Excellent	82 (100)	43 (93.5)	3 (100)	2 (66.7)	130 (97.0)
2: Good	0	3 (6.5)	0	0	3 (2.2)
3: Moderate	0	0	0	0	0
4: None	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Total dose per bleed for vonicog alfa (IU/kg)					
n	81	46	3	3	133
Mean (SD)	52.9 (17.21)	56.6 (19.49)	203.9 (173.26)	55.4 (6.58)	57.6 (35.57)
Median	49.1	50.6	169.8	52.0	50.3
Min, max	18.3, 156.7	38.7, 126.6	50.2, 391.7	51.2, 63.0	18.3, 391.7
Missing	1	0	0	0	1
Average dose per infusion per bleed for vonicog alfa (IU/kg)					
n	81	46	3	3	133
Mean (SD)	49.2 (7.59)	49.5 (6.21)	51.9 (4.09)	55.4 (6.58)	49.5 (7.07)
Median	48.3	49.9	50.2	52.0	49.3
Min, max	18.3, 79.8	37.9, 66.7	49.0, 56.6	51.2, 63.0	18.3, 79.8
Missing	1	0	0	0	1
ADVATE infusions per bleed					
Mean (SD)	1.0 (0)	1.1 (0.35)	2.0 (-)	1.0 (-)	1.0 (0.20)
Median	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0
Min, max	1.0, 1.0	1.0, 2.0	2.0, 2.0	1.0, 1.0	1.0, 2.0
Number of actual ADVATE infusions per bleed, n(%) [a]					
1	38 (46.3)	7 (15.2)	0	1 (33.3)	46 (34.3)
2	0	1 (2.2)	1 (33.3)	0	2 (1.5)
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
>5	0	0	0	0	0

表 2.7.3.3-5　各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約（併合解析：OD FAS）（続き）

Parameter	Severity				
Response or statistic	Minor	Moderate	Severe/Major	Unknown	All
Total dose per bleed for ADVATE (IU/kg)					
n	38	8	1	1	48
Mean (SD)	34.4 (6.32)	45.8 (18.81)	70.2 (-)	36.3 (-)	37.1 (11.22)
Median	37.0	38.2	70.2	36.3	37.0
Min, max	9.1, 39.2	32.1, 90.7	70.2, 70.2	36.3, 36.3	9.1, 90.7
Average dose per infusion per bleed for ADVATE (IU/kg)					
n	38	8	1	1	48
Mean (SD)	34.4 (6.32)	40.1 (5.40)	35.1 (-)	36.3 (-)	35.4 (6.35)
Median	37.0	38.2	35.1	36.3	37.0
Min, max	9.1, 39.2	32.1, 48.0	35.1, 35.1	36.3, 36.3	9.1, 48.0
Age group ≥12 to <18 years					
Number of treated nonsurgical BEs	30	32	5	22	89
Vonicog alfa infusions per bleed					
Mean (SD)	1.1 (0.32)	1.1 (0.30)	2.0 (1.73)	1.2 (0.51)	1.2 (0.56)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min, max	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 5.0	1.0, 3.0	1.0, 5.0
Number of actual vonicog alfa infusions per bleed, n (%) [a]					
1	24 (80.0)	28 (87.5)	3 (60.0)	18 (81.8)	73 (82.0)
2	3 (10.0)	3 (9.4)	1 (20.0)	2 (9.1)	9 (10.1)
3	0	0	0	1 (4.5)	1 (1.1)
4	0	0	0	0	0
5	0	0	1 (20.0)	0	1 (1.1)
>5	0	0	0	0	0
Missing	3 (10.0)	1 (3.1)	0	1 (4.5)	5 (5.6)
Hemostatic efficacy ratings by episode [a]					
1: Excellent	30 (100)	31 (96.9)	5 (100)	17 (77.3)	83 (93.3)
2: Good	0	0	0	0	0
3: Moderate	0	0	0	0	0
4: None	0	0	0	0	0
Missing	0	1 (3.1)	0	5 (22.7)	6 (6.7)

表 2.7.3.3-5　各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約（併合解析：OD FAS）（続き）

Parameter	Severity				
Response or statistic	Minor	Moderate	Severe/Major	Unknown	All
Total dose per bleed for vonicog alfa (IU/kg)					
n	27	31	5	21	84
Mean (SD)	51.1 (17.58)	54.9 (16.80)	96.4 (88.32)	58.6 (25.02)	57.1 (28.86)
Median	49.4	50.0	58.7	48.5	49.7
Min, max	17.6, 94.9	36.3, 118.9	36.3, 250.3	46.9, 145.5	17.6, 250.3
Missing	3	1	0	1	5
Average dose per infusion per bleed for vonicog alfa (IU/kg)					
n	27	31	5	21	84
Mean (SD)	46.1 (10.50)	50.0 (5.36)	47.4 (8.14)	49.2 (1.94)	48.4 (7.20)
Median	47.0	49.5	47.0	48.5	48.5
Min, max	17.6, 59.7	36.3, 61.8	36.3, 58.7	46.9, 55.6	17.6, 61.8
Missing	3	1	0	1	5
ADVATE infusions per bleed					
Mean (SD)	1.0 (0)	1.1 (0.30)	1.0 (-)	-	1.0 (0.22)
Median	1.0	1.0	1.0	-	1.0
Min, max	1.0, 1.0	1.0, 2.0	1.0, 1.0	-	1.0, 2.0
Number of actual ADVATE infusions per bleed, n(%) [a]					
1	9 (30.0)	10 (31.3)	1 (20.0)	0	20 (22.5)
2	0	1 (3.1)	0	0	1 (1.1)
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
>5	0	0	0	0	0
Total dose per bleed for ADVATE (IU/kg)					
n	9	11	1	0	21
Mean (SD)	29.9 (10.40)	37.2 (12.24)	38.3 (-)	-	34.1 (11.51)
Median	30.3	35.4	38.3	-	35.4
Min, max	18.0, 42.7	18.0, 70.3	38.3, 38.3	-	18.0, 70.3

表 2.7.3.3-5　各年齢層における出血の重症度別のボニコグ　アルファを投与された手術以外の出血事象の要約（併合解析：OD FAS）（続き）

Parameter	Severity				
Response or statistic	Minor	Moderate	Severe/Major	Unknown	All
Average dose per infusion per bleed for ADVATE (IU/kg)					
n	9	11	1	0	21
Mean (SD)	29.9 (10.40)	34.0 (5.47)	38.3 (-)	-	32.4 (8.02)
Median	30.3	35.1	38.3	-	35.1
Min, max	18.0, 42.7	18.0, 38.7	38.3, 38.3	-	18.0, 42.7

Source: ISE/ISS Table 15.2.2.2.1.B and 15.2.2.2.1.1.B

Assessment by the investigator is presented in this table.

One subject had 2 treated bleeds included in this table which were surgical bleeds, bleeds 20 and 29 on [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted].

a Percentages are based on number of treated nonsurgical BEs.

表 2.7.3.3-6　手術 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数及び投与量
（併合解析：sFAS）

Parameter Statistic	Overall (N=7)
Amount of vonicog alfa (IU/kg) administered preoperatively (primary dose, loading dose)	
n	7
Mean (SD)	71.85 (21.077)
Median	62.07
Min, max	48.2, 100.0
Amount of vonicog alfa (IU/kg) administered during surgery/procedure	
n	0
Mean (SD)	- (-)
Median	-
Min, max	-, -
Amount of vonicog alfa (IU/kg) administered postoperatively	
n	6
Mean (SD)	132.64 (77.795)
Median	131.01
Min, max	52.6, 248.3
Number of vonicog alfa infusions administered preoperatively (primary dose, loading dose)	
n	7
Mean (SD)	1.4 (0.53)
Median	1.0
Min, max	1, 2
Number of vonicog alfa infusions administered during surgery/procedure	
n	0
Mean (SD)	- (-)
Median	-
Min, max	-, -
Number of vonicog alfa infusions administered postoperatively	
n	6
Mean (SD)	2.5 (1.05)
Median	2.5
Min, max	1, 4
Amount of ADVATE (IU/kg) administered preoperatively (primary dose, loading dose)	
n	2
Mean (SD)	41.80 (6.726)
Median	41.80
Min, max	37.0, 46.6
Amount of ADVATE (IU/kg) administered during surgery/procedure	
n	0
Mean (SD)	- (-)
Median	-
Min, max	-, -
Amount of ADVATE (IU/kg) administered postoperatively	
n	1
Mean (SD)	186.21 (-)
Median	186.21
Min, max	186.2, 186.2

表 2.7.3.3-6　手術 1 件あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数及び投与量（併合解析：sFAS）（続き）

Parameter Statistic	Overall (N=7)
Number of ADVATE infusions administered preoperatively (primary dose, loading dose)	
n	2
Mean (SD)	1.0 (0)
Median	1.0
Min, max	1, 1
Number of ADVATE infusions administered during surgery/procedure	
n	0
Mean (SD)	- (-)
Median	-
Min, max	-, -
Number of ADVATE infusions administered postoperatively	
n	1
Mean (SD)	4.0 (-)
Median	4.0
Min, max	4, 4

Source: ISE/ISS Table 15.2.2.3.1.B
N is the total number of surgeries.
One subject had a major surgery on [redacted] 20[redacted] that was managed with commercially available vonicog alfa (VONVENDI) and is not summarized in the table.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 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 患者における有効性及び安全性

小児患者を対象としたボニコグ　アルファによる OD 治療及び周術期の止血管理における有効性の結果を併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）及び個々の試験で比較した結果を表 2.7.3.3-7 に示した。

（1）OD 治療の評価の妥当性

ボニコグ　アルファによる OD 治療について、071102 試験の中間解析結果、SHP677-304 試験の OD 治療を受けた小児被験者の試験成績及び併合解析では、071102 試験の 6 歳未満のコホートが目標被験者数に達しなかったものの、以下の検討に基づき、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を評価することが可能と考える。

疾患特性について、VWD は遺伝性出血性疾患であり、その病因及び病態、診断基準並びに治療は小児患者と成人患者で同様である（2.5.1.2.1 及び 2.5.1.2.3）。

有効性について、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、すべての小児被験者 21 例（100%）で治療が奏効し、270 件の出血事象のうち、止血効果判定結果が得られた出血事象すべての止血効果が「著効」（259 件）又は「有効」（4 件）であった（表 2.7.3.3-7）。6 歳未満の被験者数が目標被験者数の 8 例を下回っていたものの、5 例 47 件の出血事象の有効性データが得られた（「著効」46 件及び「有効」1 件）。年齢層別の部分集団解析の結果、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、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（2.7.3.3.1.3（1））、すべての年齢層の小児被験者において成人被験者（日本人及び非日本人を含む）[1]と同様に、OD 治療における有効性が認められた。

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）。また、成人被験者（日本人及び非日本人を含む）におけるボニコグ　アルファの安全性プロファイル[2]とも大きな違いはみられなかった。

成人を対象とした臨床試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験、071301 試験及び SHP677-304 試験）のデータを用いて構築した母集団 PK 及び PK/PD モデルに、071102 試験及び SHP677-304 試験の小児のデータを加えて更新した最終モデルを用いた検討の結果、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た（2.7.2.3.1.2（4）及び 2.7.2.3.1.3（4））。

以上より、071102 試験の中間解析結果及び SHP677-304 試験の OD 治療を受けた小児被験者の試験成績に基づき、非日本人の小児集団におけるすべての年齢層に対する OD 治療の評価が可能であり、当該集団の 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。

（2）周術期の止血管理の評価の妥当性

ボニコグ　アルファによる周術期の止血管理について、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。また、6 歳未満の被験者のデータがなく、6 歳以上 12 歳未満の被験者のデータも 1 例 1 件と、12 歳未満の被験者数が限定的である。しかしながら、以下の検討に基づき、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を評価することが可能と考える。

疾患特性について、VWD は遺伝性出血性疾患であり、その病因及び病態、診断基準並びに治療は小児患者と成人患者で同様である（2.5.1.2.1 及び 2.5.1.2.3）。

有効性について、071102 試験及び SHP677-304 試験のボニコグ　アルファによる周術期の止血管理の評価において、手術時の年齢が 12 歳以上 18 歳未満の 5 例 6 件の手術は、ボニコグ　アルファ単独投与又は FVIII 製剤であるアドベイトとの併用投与により、いずれも「著効」と判定された（2.7.3.2.1.4 及び 2.7.3.2.2.4）。6 歳以上 12 歳未満の 1 例における 1 件の小手術（緊急手術）の止血効果は「著効」であった（2.7.3.2.1.4）。

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）。

また、参考データであるが、SHP677-304 試験の 12 歳以上 18 歳未満の 1 例で評価された 1 件の大手術におけるボニコグ　アルファの止血効果については、術中の評価が得られており、「有効」と判定されている。

したがって、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、成人被験者と同様に[1][2]、小児被験者においてもボニコグ　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。

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た（2.7.2.3.1.2（4）及び 2.7.2.3.1.3（4））。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（8）及び 2.7.2.3.1.3（5））。

以上より、071102 試験の中間解析結果及び SHP677-304 試験の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、一部データが限定的である年齢層を含め、非日本人の小児集団におけるすべての年齢層に対する周術期の止血管理の評価が可能であり、当該集団の周術期の止血管理におけるボニコグ　アルファの有効性及び安全性が確認できたと考えられた。

2.7.3.3.2.2 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

2.5.1 に示したとおり、民族間での疾患特性（病因、病態、診断及び治療）の類似性について、VWD においては、病型別の発生頻度やその病態及び疾患経過は国内外で大きな差はなく、診断基準及び VWD の病型や重症度により治療法を選択する OD 治療の治療方針等も国内外で同様である[3][4][5]。また、周術期の治療方針についても国内外で違いはない。そのため、疾患特性における民族的要因はボニコグ　アルファの有効性及び安全性に大きく影響しないと考えられる。

有効性について、重度の成人 VWD 患者を対象に実施したボニコグ　アルファの第 3 相国際共同試験（071001 試験）では、全体集団と日本人集団で手術以外の出血事象に対する止血効果について同様の成績が得られており、また、手術を受ける重度の成人 VWD 患者を対象とした第 3 相試験（071101 試験）では、日本人被験者は含まれなかったものの、3 例のアジア人被験者が組み入れられ、全体集団と概ね同様の有効性が示されている[1]。

安全性について、日本人の成人被験者の安全性プロファイルに、非日本人の成人被験者との違いを示唆する所見は認められなかった[2]。

PK について、日本人の成人被験者と非日本人の成人被験者の PK パラメータに民族差は示唆されなかった[6]。また、母集団 PK 及び PK/PD モデルにおける共変量探索の結果、人種は共変量として含まれなかった（2.7.2.3.1.2（2）及び 2.7.2.3.1.3（2））。母集団 PK 及び PK/PD モデルに基づく PK 及び PD パラメータの民族差評価においても、PK（VWF:RCo）及び PD（FVIII:C）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（2.7.2.3.2.1 及び 2.7.2.3.2.2）。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による民族差評価においても、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の小児患者で PK（VWF:RCo）及び PD（FVIII:C）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（2.7.2.3.2.3）。

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、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、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。

表 2.7.3.3-7　小児患者を対象としたボニコグ　アルファによる OD 治療及び周術期の止血管理における有効性の結果（併合解析、071102 試験及び SHP677-304 試験：OD FAS 及び FAS）

Outcome	ISE (Studies 071102/SHP677-304) (OD N=21; surgery N=6)	Study 071102 (N=18)	Study SHP677-304 (OD N=16; surgery N=4)
Timeframe	From Study 071102 Day 1 Through DCO in Study 071102 (01 December 2023) or End of Study SHP677-304	From Study 071102 Day 1 Through DCO (01 December 2023)	From Study SHP677-304 Day 1 Through End of Study SHP677-304
Number of nonsurgical treated BEs	270	104	167
Number of subjects achieving treatment success in nonsurgical bleedings, n(%) [95% CI]	21 (100%) [83.9, 100.0]	18 (100.0%) [81.5, 100.0]	NA
Hemostatic efficacy rating for nonsurgical bleedings	263 episodes had a known hemostatic efficacy rating, and all had an 'excellent' (259 BEs) or 'good' (4 BEs) treatment outcome.	98 episodes had a known hemostatic efficacy rating, and all had an 'excellent' (97 BEs) or 'good' (1 BE) treatment outcome.	166 episodes had a known hemostatic efficacy rating, and all had an 'excellent' (163 BEs) or 'good' (3 BEs) treatment outcome.
Total dose of vonicog alfa (IU/kg) per nonsurgical bleed, mean (SD)	59.2 (39.68)	64.40 (48.349)	56.109 (33.1312)
Average dose of vonicog alfa (IU/kg) per infusion per nonsurgical bleed, mean (SD)	49.8 (8.36)	48.36 (8.08)	50.714 (8.4042)
Number of surgeries managed with the study drug	7 (6 minor surgeries and 1 oral surgery)	2 (minor surgeries)	5 (4 minor surgeries and 1 oral surgery)
Hemostatic efficacy rating of surgical management	“Excellent” for all surgeries with nonmissing data	“Excellent” for both surgeries	“Excellent” for all surgeries with nonmissing data
Intraoperative hemostatic efficacy rating	“Excellent” for all surgeries with nonmissing data	“Excellent” for both surgeries	“Excellent” for all surgeries with nonmissing data
Surgery dosing of vonicog alfa (IU/kg), mean (SD); (number of infusions)	Preoperative total dose: 71.85 (21.077); mean (SD) of 1.4 (0.53) infusions Postoperative total dose: 132.64 (77.795); mean (SD) of 2.5 (1.05) infusions	Preoperative dose: Emergency surgery: 62.07 (-); (1 infusion) Elective surgery: 98.78 (-); (2 infusions) Postoperative dose: Emergency surgery: 248.28 (-); (4 infusions) Elective surgery: 55.05 (-); (2 infusions)	Preoperative priming dose: 51.480 (2.0930); (2 infusions) Preoperative loading dose: 47.832 (12.7187); (5 infusions) Postoperative dose: 123.133 (59.1793); (9 infusions) Average daily perioperative dose: 51.340 (6.0039)

Source: ISE/ISS Table 15.1.5.3.B, 15.2.1.1.B, 15.2.2.2.1.B, 15.2.2.3.1.B, and 15.2.2.4.B, 071102 iCSR, Table 15.2.1.1, 15.2.2.2.3 and 15.2.2.3.1, and Listing 16.2.5.3.1, SHP677-304 CSR Table 14.2.1.9, and 14.2.4.3, and Listing 16.2.5.3.1, 16.2.6.5, and 16.2.6.7

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

OD 治療における止血効果の部分集団解析結果は 2.7.3.3.1.3（1）～2.7.3.3.1.3（4）に示した。

2.7.3.3.4 有効性の結論

出血事象に対する OD 治療について、071102 試験及び SHP677-304 試験で得られた有効性の結果から、すべての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確認された（表 2.7.3.3-5）。これらの試験では、18 歳未満の幅広い年齢層を含む被験者が登録され、特に 6 歳未満の小児は 5 例登録され、うち 2 例は 2 歳未満であった。また、VWD の病型の内訳について、6 歳未満の年齢層を含め、各年齢層に重症型の 3 型とそれ以外の病型の被験者が含まれた。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。

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、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: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）、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。

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が、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。

2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.3.2 で検討したとおり、071102 試験及び SHP677-304 試験において非日本人の小児 VWD 患者で確認されたボニコグ　アルファの OD 治療及び周術期の止血管理における有効性及び安全性データを、日本人の小児患者へ外挿することが可能と考えられたことから、日本人の小児 VWD 患者におけるボニコグ　アルファの推奨用法及び用量はこれらのデータをもとに設定した。

2.7.3.4.1 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。

2.7.3.4.2 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。待期的手術では、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、待期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[7][8]。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[9]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。

2.7.3.4.3 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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

周術期の止血管理については、術後長期にわたる投与は想定されないため、手術以外の出血事象の止血治療と管理におけるボニコグ　アルファの効果の持続及び耐薬性について検討した。

071102 試験及び SHP677-304 試験における OD 治療の観察期間は、それぞれ 12 ヵ月間以上（最長 18 ヵ月間）及び 12 ヵ月以上（最長 3 年間）であった。2.7.3.3 に示したとおり、071102 試験、その継続投与試験である SHP677-304 試験及びこれらの試験の併合解析では、小児の繰り返す出血事象に対して、ボニコグ　アルファを増量することなく同程度の投与量で顕著な止血効果が得られ、ボニコグ　アルファの持続的な有効性が示された。

2.7.3.6 参考文献

[1] ボンベンディ静注用 1300 製造販売承認申請書添付資料（2019 年 7 月申請、eCTD 受付番号：310703001）CTD 2.7.3（添付なし）

[2] ボンベンディ静注用 1300 製造販売承認申請書添付資料（2019 年 7 月申請、eCTD 受付番号：310703001）CTD 2.7.4（添付なし）

[3] 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.（添付なし）

[4] 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.（添付なし）

[5] 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.（添付なし）

[6] ボンベンディ静注用 1300 製造販売承認申請書添付資料（2019 年 7 月申請、eCTD 受付番号：310703001）CTD 2.7.2（添付なし）

[7] 若狭　哲．心臓血管外科手術における止血の工夫．日臨麻会誌．2022;42(4):377-84.（添付なし）

[8] 山浦　健．周術期の止血凝固管理～凝固・線溶モニタリング～．福岡医誌．2014;105(3):67-73.（添付なし）

[9] 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 Wiillebrand 病患者調査報告．血栓止血誌．2008;19(2):311-8.（添付なし）

2.7.3.7 付録

該当なし。