目次

略号一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.2 有害事象 16
2.7.4.2.1 有害事象の解析 16
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 27
2.7.4.3 臨床検査値の評価 29
2.7.4.3.1 血液生化学検査 29
2.7.4.3.2 血液学的検査 30
2.7.4.3.3 凝固検査 31
2.7.4.3.4 免疫原性 31
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 31
2.7.4.4.1 バイタルサイン、身体的所見及び心電図 31
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 33
2.7.4.5.1 内因性要因 33
2.7.4.5.2 外因性要因 40
2.7.4.5.3 薬物相互作用 40
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 40
2.7.4.5.5 過量投与 41
2.7.4.5.6 薬物乱用 41
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 41
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 41
2.7.4.6 市販後データ 41
2.7.4.6.1 定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER） 41
2.7.4.6.2 VWD 患者を対象とした一般使用成績調査（国内） 41
2.7.4.6.3 リアルワールドエビデンス研究（CCR-2024-200475 試験）（5.3.6-2、5.3.6-3） . 42
2.7.4.7 参考文献 44
2.7.4.8 付録 45

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 5
表 2.7.4.1-2 被験者の内訳（安全性データの解析対象集団） 10
表 2.7.4.1-3 人口統計学的特性（安全性データの解析対象集団） 15

表 2.7.4.2-1　TEAE の概略（安全性データの解析対象集団） 19
表 2.7.4.2-2　全体で 2 例以上にみられた TEAE（安全性データの解析対象集団） 20
表 2.7.4.6-1　出血時投与を受けた症例の概要 42
表 2.7.4.6-2　周術期投与を受けた症例の概要 42

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AE	adverse event（有害事象）
AESI	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
[redacted]	[redacted]
BMI	body mass index（体格指数）
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CSR	clinical study report（総括報告書）
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）
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance（ヨーロッパ血友病安全性監視システム）
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）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
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）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
min	minimum（最小値）
OD	on-demand（－）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PD	pharmacodynamic（薬力学）
pdVWF	plasma-derived von Willebrand factor（血漿由来 von Willebrand 因子）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PT	preferred term（基本語）
Q1	first quartile（第 1 四分位数）
Q3	third quartile（第 3 四分位数）
rFurin	recombinant furin（遺伝子組換えフューリン）
rFVIII	recombinantt factor VIII（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）
rVWF	human recombinant von Willebrand factor（遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子）
SD	standard deviation（標準偏差）
SMQ	Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TEAE	treatment-emergent adverse event（－）
VWD	von Willebrand disease（von Willebrand 病）
VWF	von Willebrand factor（von Willebrand 因子）
VWF:CB	von Willebrand factor collagen binding（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）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた主な臨床試験

18 歳未満の von Willebrand 病（VWD）患者に対する出血時の止血治療と管理（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（遺伝子組換え）（以下、ボニコグアルファ）の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

日本人の小児 VWD 患者に対する安全性は今回得られた非日本人小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（071102 試験）及び海外第 3b 相継続投与試験（SHP677-304 試験）の試験成績を外挿することにより評価した（2.7.3.3.2.2）。

表 2.7.4.1-1　安全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 （安全性データの解析対象集団）	試験実施状況
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た、出血事象の治療と管理における、ボニコグ　アルファ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	26 例〔25 例（OD 群）、1 例（待期的手術群）、1 例（緊急手術群）(a)〕	OD 群は完了。 手術群は現在（2025 年 5 月）実施中。中間解析結果〔データカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）までの安全性データ〕を安全性評価に用いた。
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 例〔16 例（小児・OD コホート）、4 例（小児・手術を受けた被験者）(b)〕	完了。コホート 5（071102 試験からのロールオーバー）の小児被験者の安全性データ及びコホート 3、4 及び 5 で手術を受けた小児被験者の周術期に係る安全性データを安全性評価に用いた。

出典：071102 試験 iCSR 及び SHP677-304 試験 CSR

(a)　1 例は OD 群と緊急手術群の両方に組み入れられた。

(b)　071102 試験から SHP677-304 試験に移行し OD コホートで治験薬の投与を受けた被験者が 16 例、継続投与試験である SHP677-304 試験の治験薬管理下で手術を受けた被験者が 4 例（2 例は OD コホート及び手術を受けた被験者の両方に含まれた）であった。これらの被験者の安全性データは SHP677-304 試験 CSR に示し、安全性の併合解析にも含めた。ボニコグ　アルファは OD 治療及び／又は周術期の止血管理のために投与した。

（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、ルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、アドベイト）併用又は非併用で検討することを目的とした。On-demand（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た。米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁と協議及び合意の結果、OD 群の組入れを終了したため、OD 群及び手術群の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。

本試験は 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。ボニコグ　アルファについて、出血事象に対する 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を評価することとした。

OD 治療について、すべてのコホートで、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、以下の順序で組入れを開始した。

・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 3 例以上を含む）。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〔von Willebrand 因子（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:RCo 及び FVIII:C により被験者ごとに決定した。待期的手術の場合は術前の PK 及び PD 評価の結果も考慮することとした。

26 例の小児被験者にボニコグ　アルファが投与された。OD 群（N=25）では、25 例全例にボニコグ　アルファが少なくとも 1 回投与され、7 例にボニコグ　アルファに加えてアドベイトが少なくとも 1 回投与された。待期的手術群（N=1）では、1 例にボニコグ　アルファが投与された。緊急手術群（N=1）では、OD 群から移行した 1 例に周術期の止血管理のためボニコグ　アルファ及びアドベイトが投与され、当該被験者はその後 OD 群に戻った。データカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）時点における安全性データの解析対象集団には、ボニコグ　アルファが少なくとも 1 回投与された 26 例（OD 群 25 例、並びに待期的手術群及び緊急手術群各 1 例。1 例は OD 群と緊急手術群の両方に組み入れられた。）が採用された。本試験はデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）時点で手術群のみ組入れを継続中であったため、中間解析結果を示した。

（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。本試験では、治験実施計画書において規制当局への提出の必要性に応じて中間解析を実施することとしていたため、アメリカ食品医薬品局及び欧州医薬品庁との協議及び合意の結果を踏まえ、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）を実施した。当該中間解析では、小児を対象とした 071102 試験から本試験の OD コホート（コホート 5）に移行した被験者及びコホート 3、4 及び 5 の被験者で本試験中に手術を受けた小児被験者を対象とした。なお、本試験は、その後 2025 年 [redacted] 月に完了〔総括報告書（CSR）作成が完了〕したため、最終データに基づき 2.7.4.1～2.7.4.5 を更新した。

SHP677-304 試験の小児集団におけるボニコグ　アルファによる OD 治療及び周術期の止血管理の安全性の解析には 3 つのコホート（コホート 3、4 及び 5）が関連する。以下に示したとおり、コホート 3 及び 5 には 071102 試験を完了したロールオーバー被験者、コホート 4 にはボニコグ　アルファによる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 4 に登録された成人被験者は、当該中間解析の対象としなかった。

- 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、ボニコグ　アルファによる定期補充療法を受ける成人並びに 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者
- コホート 5：小児を対象とした 071102 試験から移行し、OD 治療を継続するロールオーバー被験者

本試験の安全性データには、OD 治療を受けている被験者 16 例、及び手術を受けボニコグ　アルファを少なくとも 1 回投与した小児被験者 4 例（2 例は OD コホート及び手術を受けた被験者の両方に含まれた）が含まれる（安全性データの解析対象集団）。

（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）

18 歳未満の VWD 患者の出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理に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）のために、各試験の治験総括報告書〔071102 試験中間総括報告書（iCSR）及び SHP677-304 試験 CSR〕に示した安全性プロファイルに加えて、071102 試験（中間解析のデータ）及び SHP677-304 試験（OD 治療を受けた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）の併合解析の結果を示した。併合解析には 071102 試験及び SHP677-304 試験で OD 群／コホートに登録された 25 例、並びに 071102 試験又は SHP677-304 試験のいずれかで実施された 7 件の手術でボニコグ　アルファを投与した 6 例が含まれた。

2.7.4.1.1.2 安全性解析計画の概要

本項では、本申請のための解析結果である 071102 試験及び SHP677-304 試験の個別試験結果並びに併合解析結果を示した。併合解析の概要は統計解析計画書（5.3.5.3-5）に示した。

071102 試験及び SHP677-304 試験の試験デザイン、試験実施状況、安全性データの解析対象集団に含まれる被験者数、選択基準、治験薬及び投与量を表 2.7.4.8-付録-1 に示した。

安全性は、treatment-emergent adverse event（TEAE）及び臨床的に意味のある検査値異常により評価した。安全性の評価項目を以下に示した。

- TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、試験手順との因果関係が否定できない TEAE、時間的に関連のある TEAE、重篤な TEAE
- 治験薬の投与中止に至った TEAE、試験中止に至った TEAE、死亡
- 特に注目すべき TEAE：過敏症、アナフィラキシー反応及び高度の過敏症反応、並びに血栓塞栓性事象
- VWF に対する中和抗体及び結合抗体の発現
- FVIII に対する中和抗体及び結合抗体の発現
- チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来タンパク質、マウス免疫グロブリン G（IgG）及び遺伝子組換えフューリン（rFurin）に対する結合抗体の発現

各試験の臨床検査による安全性評価項目は各試験の iCSR 及び CSR（071102 試験 iCSR Appendix 16.1.1 及び SHP677-304 試験 CSR Appendix 16.1.1）に示した。

各試験の安全性データは DMC で定期的に評価した。

2.7.4.1.1.3 非臨床試験における安全性の検討

ボニコグ　アルファの非臨床安全性データ及び毒性データ[1]の要約を以下に示した。

全体として、カニクイザルに VWF:RCo 値として 300 IU/kg までの用量で 28 日間毎日反復静脈内投与したところ、毒性はみられなかったが、ラットに反復投与したところ、軽度の再

生性溶血性貧血、血小板減少、炎症性病変（心臓、肝臓、まれに唾液腺）、及び髄外造血の増加（脾臓）の可逆的な毒性徴候がみられた。これらの毒性徴候は、ヒトのタンパク質に対するラット特異的な免疫応答（特に反復投与後）、又はラット ADAMTS13 に対するヒトボニコグ　アルファの低感受性に起因する一過性の微小血栓によって誘発された虚血の結果である可能性がある。反復投与毒性試験において、ラット及びカニクイザルで生殖器官への有害作用はみられなかった。ボニコグ　アルファを単独で又は FVIII との併用により投与したとき、ウサギうっ滞血栓症モデルにおいて、血栓形成性の徴候はみられなかった。

in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験において、ボニコグ　アルファの変異原性の可能性は示唆されなかった。ボニコグ　アルファのがん原性試験、並びにボニコグ　アルファの生殖発生毒性を評価する試験は実施していない。ボニコグ　アルファは局所刺激性試験において良好な忍容性がみられ、血漿由来 VWF（pdVWF）/FVIII 製剤と比較した免疫原性に明らかな差はみられなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳（071102 試験及び SHP677-304 試験）

071102 試験及び SHP677-304 試験で出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファを投与した小児被験者 27 例を併合解析に含めた（表 2.7.4.1-2）。

071102 試験では、OD 群 25 例、待期的手術群 1 例及び緊急手術群 1 例（OD 群で治療を受け、緊急手術を受けたため、OD 群と緊急手術群の両方に組み入れられた被験者）の計 26 例を安全性データの解析対象集団に採用した。25 例〔OD 群 24 例（OD 群と緊急手術群の両方に組み入れられた 1 例を含む）及び待期的手術群 1 例〕が試験を完了した。OD 群の 1 例（4.0%）が治験担当医師の判断（定期補充療法を開始するため）により試験を中止した（071102 試験 iCSR Section 10.1）。

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

表 2.7.4.1-2　被験者の内訳（安全性データの解析対象集団）

Characteristic	071102			SHP677-304 [a]					ISS
				Surgery			OD	Overall	Overall
	OD Cohort (N=25) n (%)	Surgery Cohort [b] (N=2) n (%)	Overall (N=26) n (%)	Cohorts 3 and 4 (N=2) n (%)	OD Cohort 5 (N=2) n (%)	Total Surgery (N=4) n (%)	Cohort 5 (N=16) n (%)	(N=18) n (%)	(N=27) n (%)
Safety analysis set	25 (100)	2 (100)	26 (100)	2 (100)	2 (100)	4 (100)	16 (100)	18 (100)	27 (100)
Completed study	24 (96.0)	2 (100)	25 (96.2)	1 (50.0)	2 (100)	3 (75.0)	15 (93.8)	16 (88.9)	22 (81.5)
Discontinued [cd]	1 (4.0)	0	1 (3.8)	1 (50.0)	0	1 (25.0)	1 (6.3)	2 (11.1)	5 (18.5)
Primary reason for discontinuation									
Physician Decision	1 (4.0)	0	1 (3.8)	1 (50.0)	0	1 (25.0)	0	1 (5.6)	2 (7.4)
Withdrawal by Subject	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
Study Terminated by Sponsor [e]	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)	2 (7.4)

Source: Study 071102 iCSR Table 10.b, Study SHP677-304 CSR, Table 14.1.1.1.2, Study SHP677-304 Table 14.1.1.1.2a, and ISE/ISS Table 15.1.1.1.B

n is, defined as number of subjects with available data.; N is, defined as total number of subjects in the analysis set.

Percentage of subjects (n) were on the basis of 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 were counted only once in the Overall column.

a Only including pediatric subjects who received treatment for either OD or surgery.

b Surgery Cohort consisted of subjects who had surgery treated with 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 (withdrawal by subject) and was not included in the 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 304 but discontinued without being dosed in study 304 (Study Terminated by Sponsor) and was not included in study 304 safety population. This subject is only summarized in the last Overall column for the discontinuations.

e. These subjects discontinued the study due to study closure by Sponsor. The study was closed because study research objectives had been achieved, and all ongoing subjects had completed the protocol required minimum 12-month treatment period (although not reaching the maximum 3 years of treatment). The commitment to extended study drug treatment for these subjects was replaced by a Post Trial Access program.

10

2.7.4.1.2.2 曝露状況

（1）071102 試験及び SHP677-304 試験（継続投与試験）

1）071102 試験

データカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）までに、ボニコグ　アルファを 26 例に合計 160 回投与した。全体で、1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 363.45（308.108） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 16,924.2（18,753.77） IU であった。アドベイトは 7 例に合計 38 回投与した。1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 176.55（109.712） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 7,042.4（4,762.28） IU であった（071102 試験 iCSR Table 15.3.7.1）。

データが得られた OD 群の 20 例では、OD 治療のためにボニコグ　アルファを合計 151 回投与した。1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 358.42（314.668） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 17,088.0（19,303.31） IU であった。アドベイトは 7 例に合計 33 回投与した。1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 143.30（90.865） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 6,463.9（5,179.58） IU であった（071102 試験 iCSR Table 15.3.7.1）。全体で、ボニコグ　アルファの出血事象 1 件あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 64.40（48.349） IU/kg、アドベイトの出血事象 1 件あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 30.75（8.576） IU/kg であった（071102 試験 iCSR Table 15.2.2.2.3）。

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

2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

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

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

（2）併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

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

（433.127） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 14,005.0（21,019.23） IU であった〔有効性の併合解析（ISE）／安全性の併合解析（ISS）Table 15.1.6.1.B〕。

OD 治療を受けた 25 例では、OD 治療のためにボニコグ　アルファを合計 385 回投与し、そのうち 300 回（77.9%）は出血事象の治療のための投与、58 回（15.1%）は止血の維持のための投与、25 回（6.5%）は PK 及び PD 評価のための投与、2 回（0.5%）は投与理由が欠測であった。ボニコグ　アルファの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 755.91（737.319） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 35,450.0（40,828.43） IU であった。アドベイトは OD 治療のために 11 例に合計 86 回投与した。OD 治療のためのアドベイトの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 265.00（412.837） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 13,455.0（20,511.35） IU であった（ISE/ISS Table 15.1.6.1.B）。

手術を受けた 6 例では、周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファを合計 28 回投与した。周術期の止血管理のためのボニコグ　アルファの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 241.42（123.485） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 12,805.7（7,786.24） IU であった。アドベイトは周術期の止血管理のために 2 例に合計 6 回投与した。周術期の止血管理のためのアドベイトの 1 例あたりの総投与量の平均値（標準偏差）は 134.90（138.394） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 3,025.0（1,449.57） IU であった（ISE/ISS Table 15.1.6.1.B）。

最大の解析対象集団（071102 試験及び SHP677-304 試験で OD 治療又は手術を受けた症例。OD 群：最大の解析対象集団の 21 例、手術群：最大の解析対象集団の 6 例）におけるボニコグ　アルファの投与及び投与量／投与回数の詳細は、2.7.3.3.1 を参照。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 071102 試験及び SHP677-304 試験（継続投与試験）

（1）人口統計学的特性

1）071102 試験

OD 群の 25 例では、年齢の平均値（標準偏差）は 10.2（5.19）歳、中央値は 11.0 歳（範囲：1～17 歳）であり、6 歳未満が 5 例（20.0%）、6 歳以上 12 歳未満が 11 例（44.0%）、12 歳以上 18 歳未満が 9 例（36.0%）であった。15 例（60.0%）が女性で、このうち 6 例（40.0%）は潜在的に妊娠可能であった。被験者の多くは白人〔21 例（91.3%）〕で、非ヒスパニック／ラテン系〔21 例（87.5%）〕であった（割合は値が報告されたすべての被験者から算出）（071102 試験 iCSR Table 11.b）。5 例（20.0%）が 1 型 VWD、6 例（24.0%）が 2A 型 VWD、3 例（12.0%）が 2B 型 VWD、11 例（44.0%）が 3 型 VWD であった（071102 試験 iCSR Table 11.c）。

待期的手術群の 1 例は [redacted] 型 VWD、12 歳、[redacted]性、白人、非ヒスパニック／ラテン系、緊急手術群の 1 例は [redacted] 型 VWD、6 歳、[redacted]性、白人、非ヒスパニック／ラテン系であった（071102 試験 iCSR Table 15.1.4.1.2.2 及び Listing 16.2.4.1）。

2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

本一変申請の安全性データの解析対象集団のすべての被験者は、SHP677-304 試験又は 071102 試験に組み入れられた時点で 18 歳未満であった。2 例は 071102 試験に組み入れられ

た時点では 18 歳未満であったが、SHP677-304 試験への移行前に 18 歳となった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.4.1）。

OD コホート（コホート 5）の 16 例では、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 歳未満が 3 例、6 歳以上 12 歳未満が 5 例、12 歳以上 18 歳以下が 8 例であった。9 例が女性で、このうち 3 例は潜在的に妊娠可能であった。被験者の多く〔14 例（87.5%）〕は白人で、非ヒスパニック／ラテン系であった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.1.4.1.2 及び SHP677-304 試験 Table 14.1.4.1.2.1）。全体のうち 4 例（25.0%）が 1 型 VWD、1 例（6.3%）が 2A 型 VWD、3 例（18.8%）が 2B 型 VWD、8 例（50.0%）が 3 型 VWD であった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.1.4.5.2）。

手術を受けた 4 例では、年齢の平均値（標準偏差）は [redacted]（1.50）歳であり、定期補充療法コホート（コホート 3 及び 4）の 2 例はそれぞれ 1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳、OD コホート（コホート 5）の 2 例はいずれも 1[redacted] 歳であった。4 例はいずれも男性、12 歳以上 18 歳未満、白人、非ヒスパニック／ラテン系であった（SHP677-304 試験 Table 14.1.4.1.2a 及び Listing 16.2.4.1a）。4 例のうち 1 例（25.0%）が 3 型 VWD（コホート 3）、1 例（25.0%）が 2B 型 VWD（コホート 5）、2 例（50.0%）が 1 型 VWD（コホート 4 及びコホート 5）であった（SHP677-304 試験 Table 14.1.4.5.2a 及び SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.4.3）。

（2）既往歴

1）071102 試験

被験者の多く〔22 例（84.6%）〕に少なくとも 1 つの既往歴があった。最もよくみられた既往歴は造血／リンパ系（13 例）であり、次いで眼、耳、鼻及び喉（12 例）であった（071102 試験 iCSR Table 15.1.4.3）。

2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

被験者の多く〔17 例（94.4%）〕に少なくとも 1 つの既往歴があった。最もよくみられた既往歴は感染症および寄生虫症（12 例 34 件）であり、次いで胃腸障害（6 例 19 件）であった。4 例以上にみられた基本語（PT）は、鉄欠乏性貧血（5 例）、中耳炎、上気道感染及び嘔吐（各 4 例）であった（SHP677-304 試験 Table 14.1.4.9.2 及び SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.4.8）。

（3）併用薬

1）071102 試験

26 例中 7 例（26.9%）が前治療薬を使用、又は非薬物療法による前治療を受けていた（071102 試験 iCSR Table 15.1.5.1 及び Listing 16.2.4.11）。薬効分類別で最も多く使用されていた前治療薬又は非薬物療法（3 例以上）は blood and blood forming organs〔5 例（19.2%）〕及び anti-infectives for systemic use〔3 例（11.5%）〕であった。前治療薬の多くは 1 例（3.8%）のみで使用されていた。

24 例（92.3%）が併用薬又は併用療法を使用した。薬効分類別で最も多く使用された併用薬又は併用療法（10 例以上）は blood and blood forming organs、nervous system〔各 19 例（73.1%）〕、anti-infectives for systemic use〔16 例（61.5%）〕、respiratory system〔14 例

（53.8%）〕及び alimentary tract and metabolism〔10 例（38.5%）〕であった（071102 試験 iCSR Table 15.1.5.1）。

非薬物療法による前治療を受けていた被験者はいなかった。2 例が非薬物療法の併用を受け、その内訳は、VWD に関連した出血に対する圧迫処置、疼痛管理のための氷嚢、凍結療法及びストラッピングであった（071102 試験 iCSR Listing 16.2.4.12）。

2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

18 例中 9 例（50.0%）が前治療薬を使用した。薬効分類別で最も多く使用されていた前治療薬は analgesics 及び antianaemic preparations〔各 4 例（22.2%）〕であり、最も多く使用された前治療薬は paracetamol〔3 例（16.7%）〕であった（SHP677-304 試験 Table 14.1.4.10.2 及び SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.4.9）。

試験期間中、すべての被験者が併用薬を使用した。薬効分類別で最も多く使用された併用薬（全体で 10 例以上）は analgesics〔14 例（77.8%）〕、antihemorrhagics〔13 例（72.2%）〕及び antibacterials for systemic use〔11 例（61.1%）〕であった。antihemorrhagics には tranexamic acid〔9 例（50.0%）〕、aminocaproic acid〔4 例（22.2%）〕及びボニコグアルファ〔2 例（11.1%）〕が含まれた（SHP677-304 試験 Table 14.1.4.11.2 及び SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.4.9）。

安全性データの解析対象集団で、非薬物療法による前治療を受けていた被験者はいなかった。1 例（コホート 5）が非薬物療法（圧迫及び氷嚢）を併用した（SHP677-304 試験 CSR Listings 16.2.4.10）。試験期間中に 2 例が併用療法を使用し（SHP677-304 試験 CSR Listings 16.2.4.11）、このうち 1 例が OD コホート（コホート 5）の被験者で、1 つの併用療法（イヤリングのための両耳たぶのピアシング）を受けた。また、1 例が手術を受けた被験者（コホート 4）で、出血事象の治療のための 2 つの併用療法（磁気共鳴画像法及び関節穿刺）及び左膝関節滲出液治療のための 3 つの併用療法〔関節穿刺、X 線（左膝）及び磁気共鳴画像法〕を受けた。

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

（1）人口統計学的特性

併合解析の OD 群／コホートでボニコグ　アルファを投与した 25 例では、年齢の平均値（標準偏差）は 10.2（5.19）歳（範囲：1～17 歳）であり、6 歳未満が 5 例（20.0%）、6 歳以上 12 歳未満が 11 例（44.0%）、12 歳以上 18 歳未満が 9 例（36.0%）であった。10 例（40.0%）が男性、15 例（60.0%）が女性、6 例（24.0%）が潜在的に妊娠可能な女性であった。被験者の多くは白人で、非ヒスパニック／ラテン系であった〔21 例（84.0%）〕。5 例（20.0%）が 1 型 VWD、6 例（24.0%）が 2A 型 VWD、3 例（12.0%）が 2B 型 VWD、11 例（44.0%）が 3 型 VWD であった（表 2.7.4.1-3）。

手術を受けた 6 例では、年齢の平均値（標準偏差）は 10.8（2.48）歳（範囲：6～13 歳）であり、6 歳以上 12 歳未満が 3 例（50.0%）、12 歳以上 18 歳未満が 3 例（50.0%）であった。5 例（83.3%）が男性、1 例（16.7%）が女性で、女性は潜在的に妊娠可能ではなかった。いずれの被験者も白人で、非ヒスパニック／ラテン系であった〔6 例（100.0%）〕。3

例（50.0%）が 1 型 VWD、1 例（16.7%）が 2B 型 VWD、2 例（33.3%）が 3 型 VWD であった（表 2.7.4.1-3）。

表 2.7.4.1-3　人口統計学的特性（安全性データの解析対象集団）

Characteristic	OD (N=25)	Surgery (N=6)	Overall (N=27)
Age (years) [a]			
n	25	6	27
Mean (SD)	10.2 (5.19)	10.8 (2.48)	10.4 (5.01)
Median	11.0	11.5	11.0
Q1, Q3	6.0, 15.0	11.0, 12.0	6.0, 15.0
Min, max	1, 17	6, 13	1, 17
Age categories [n (%)]			
<6 years	5 (20.0)	0	5 (18.5)
≥6 to <12 years	11 (44.0)	3 (50.0)	11 (40.7)
≥12 to <18 years	9 (36.0)	3 (50.0)	11 (40.7)
Sex [n (%)]			
Male	10 (40.0)	5 (83.3)	12 (44.4)
Female	15 (60.0)	1 (16.7)	15 (55.6)
Childbearing potential [n (%)]			
Yes	6 (24.0)	0	6 (22.2)
No	9 (36.0)	1 (16.7)	9 (33.3)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	3 (12.0)	0	3 (11.1)
Not Hispanic or Latino	21 (84.0)	6 (100)	23 (85.2)
Unknown	1 (4.0)	0	1 (3.7)
Race [n (%)]			
Asian	1 (4.0)	0	1 (3.7)
White	21 (84.0)	6 (100)	23 (85.2)
Multiple	1 (4.0)	0	1 (3.7)
Not reported	2 (8.0)	0	2 (7.4)
Race Group [n (%)]			
White	21 (84.0)	6 (100)	23 (85.2)
Non-white	4 (16.0)	0	4 (14.8)
Geographical Region [n (%)]			
US and Canada	10 (40.0)	5 (83.3)	12 (44.4)
Europe	15 (60.0)	1 (16.7)	15 (55.6)
Height (cm)			
n	25	6	27
Mean (SD)	140.3 (29.50)	147.9 (20.01)	141.1 (28.49)
Median	154.0	153.2	152.4
Q1, Q3	115.0, 160.0	149.0, 156.0	115.0, 160.0
Min, max	76, 177	109, 167	76, 177
Weight (kg)			
n	25	6	27
Mean (SD)	43.7 (24.77)	47.3 (19.70)	44.1 (23.87)
Median	44.0	48.3	45.6
Q1, Q3	20.0, 58.8	38.0, 52.8	20.0, 58.8
Min, max	11, 103	18, 78	11, 103
BMI (kg/m^2)			
n	25	6	27
Mean (SD)	20.2 (6.30)	20.9 (6.58)	20.3 (6.07)
Median	18.6	19.4	18.8
Q1, Q3	16.7, 21.1	15.6, 22.7	16.7, 21.8
Min, max	13, 41	15, 33	13, 41

表 2.7.4.1-3　人口統計学的特性（安全性データの解析対象集団）（続き）

Characteristic	OD (N=25)	Surgery (N=6)	Overall (N=27)
VWD Type			
Type 1	5 (20.0)	3 (50.0)	7 (25.9)
Type 2A	6 (24.0)	0	6 (22.2)
Type 2B	3 (12.0)	1 (16.7)	3 (11.1)
Type 3	11 (44.0)	2 (33.3)	11 (40.7)

Source: ISE/ISS Table 15.1.2.1.B
n is defined as: number of subjects with available data. : N is defined as: total number of subjects in the analysis set.
Percentage of subjects (n) was based on the basis of 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 were counted only once in Overall column. Two subjects were unique subjects in Surgery column.
a If age was not collected directly on eCRF, then age was calculated as the difference between date of birth and date of informed consent. For subjects rolling from Study 071102 to SHP677-304, age at enrollment in Study 071102 was used.

（2）既往歴

併合解析の被験者の多く〔26 例（96.3%）〕に少なくとも 1 つの既往歴があった（ISE/ISS Table 15.1.4.1.B）。最もよくみられた既往歴は外科および内科処置〔10 例（37.0%）〕であり、次いで血液およびリンパ系障害並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害〔各 7 例（25.9%）〕であった。4 例以上にみられた既往歴の PT は、鉄欠乏性貧血〔6 例（22.2%）〕及び喘息〔4 例（14.8%）〕であった（ISE/ISS Table 15.1.4.1.B）。

（3）併用薬

併合解析の被験者の多く〔26 例（96.3%）〕が少なくとも 1 つの併用薬を使用した（ISE/ISS Table 15.1.5.1.B）。薬効分類別で最も多く使用された併用薬（全体で 15 例以上）は、analgesics〔22 例（81.5%）〕、antihemorrhagics〔18 例（66.7%）〕及び antibacterials for systemic use〔15 例（55.6%）〕であった（ISE/ISS Table 15.1.5.1.B）。

2.7.4.2 有害事象

TEAE は、各試験の治験薬（ボニコグ　アルファ又はアドベイト）の初回投与以降に発現した有害事象と定義した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、症例報告書に「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と記録された有害事象と定義した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

各試験（071102 試験及び SHP677-304 試験）の併合解析に含まれる安全性データの解析対象集団のデータを治療ごとに示した。安全性データの解析対象集団には 071102 試験（データカットオフ日：2023 年 12 月 1 日）及び SHP677-304 試験で OD 治療のためにボニコグ　アルファを投与した（アドベイトの併用の有無を問わない）25 例及び周術期の止血管理のためにボニコグ　アルファを投与した 6 例（アドベイトの併用の有無を問わない）が含まれた（2.7.4.1.2.1）。

（1）071102 試験

小児被験者 24 例（92.3%）に 125 件の TEAE がみられ、OD 群 23 例（92.0%）に 122 件、手術群 2 例（100%）に 3 件の TEAE がみられた。24 例のうち 1 例は OD 群と緊急手術群の両方に組み入れられた。（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.1.1、Table 15.3.1.1.3 及び Table 15.3.1.1.5）。これらの 125 件の TEAE のうち、OD 群の 1 件の TEAE（中等度の悪心）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.6.1.1 及び Listing 16.2.7.1）、手術群の 1 件の TEAE（軽度の失神寸前の状態）は試験手順との因果関係が否定できないと判断された。OD 群の 9 例にみられた 13 件の TEAE はボニコグ　アルファ投与と時間的に関連ありと判断された（071102 試験 iCSR Table 12.c 及び Listing 16.2.7.1）。

アドベイトとの因果関係が否定できないと判断された有害事象はなく、3 例（11.5%）にみられた 3 件の TEAE はアドベイトと時間的に関連ありと判断された（071102 試験 iCSR Table 12.c）。

TEAE の多くは程度が軽度で、21 例（80.8%）に 84 件の軽度の TEAE がみられた。中等度の TEAE は 16 例（61.5%）に 38 件みられた。高度の TEAE は 2 例（7.7%）に 3 件みられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。2 例はいずれも OD 群の被験者であった（071102 試験 iCSR Table 12.c 及び Listing 16.2.7.1）。重篤な有害事象は 5 例（19.2%）に 6 件みられ（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.11.1 及び Table 15.3.1.11.1.1）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。5 例はいずれも OD 群の被験者であった（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.1.1）。

死亡、治験薬の投与中止に至った TEAE、アレルギー反応、血栓塞栓性事象及び高度の過敏症反応はみられなかった（071102 試験 iCSR Table 12.c）。

（2）SHP677-304 試験

本試験では、TEAE 発現の直近に投与された治験薬がボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

小児を対象とした 071102 試験から移行した OD コホート（コホート 5）の被験者では、ボニコグ　アルファによる OD 治療中、15/16 例（93.8%）に 117 件のボニコグ　アルファ TEAE がみられた（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2）。いずれもボニコグ　アルファ及び試験手順との因果関係は関連なしと判断された。なお、4 例（25.0%）でみられた 7 件のボニコグ　アルファ TEAE は治験薬と時間的に関連あり（投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現したもの）とされた。ボニコグ　アルファ TEAE の多くは程度が軽度で、高度の TEAE は 12 歳以上 18 歳未満の 1 例に 1 件みられた（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.15.2 及び Listing 16.2.7.1）。重篤なボニコグ　アルファ TEAE は 3 例（18.8%）に 5 件みられた（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2）。

OD コホート（コホート 5）では、8 例がアドベイトを併用投与されたが、そのうち 6 例（75.0%）に 36 件の TEAE がみられた。これらはアドベイトの 1 回目の投与以降に発現し、アドベイト TEAE としてカウントされた（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.1.4）。36 件のアドベイト TEAE はいずれも、アドベイトとの因果関係は関連なしと判断された。なお、2 例（25.0%）でみられた 3 件のアドベイト TEAE はアドベイトと時間的に関連あり

（投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現したもの）とされた。アドベイト TEAE の多くは程度が軽度で、高度のアドベイト TEAE は 1 例（12.5%）に 1 件みられた（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.15.4 及び Listing 16.2.7.1）。重篤なアドベイト TEAE は 2 例（25.0%）に 3 件みられた（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.1.4）。

死亡、ボニコグ　アルファの投与中止又は試験中止に至った TEAE、アレルギー反応、血栓塞栓性事象及び高度の過敏症反応はみられなかった（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2）。

手術を受けた小児被験者 4 例では、周術期に 1 例（25.0%）（コホート 5）に 1 件のボニコグ　アルファ TEAE がみられた（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2a 及び Listing 16.2.7.1a）。程度は中等度で、非重篤な TEAE であった。当該 TEAE は治験薬投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現したものではなく、また、治験薬及び試験手順との因果関係は関連なしと判断された。ボニコグ　アルファの投与中止又は試験中止に至った TEAE、アレルギー反応、血栓塞栓性事象及び高度の過敏症反応はみられなかった。アドベイト TEAE はみられなかった（SHP677-304 試験 Listing 16.2.7.1a）。

（3）併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

ボニコグ　アルファを投与した（アドベイトの併用の有無を問わない）小児の VWD 患者における有害事象の概略を表 2.7.4.2-1 に示した。併合解析における年齢層別の TEAE の要約は 2.7.4.5.1.2 参照。

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

25 例（92.6%）にみられた 238 件の TEAE のうち、OD 群／コホートでボニコグ　アルファを投与された 1 例でみられた 1 件の TEAE（悪心）は、ボニコグ　アルファとの因果関係が否定されなかった（ISE/ISS Table 15.3.3.1.B）。全体として、TEAE の多くは程度が軽度又は中等度で（ISE/ISS Table 15.3.4.1.B）、高度の TEAE は 3 例（11.1%）に 4 件みられ、いずれも OD 群／コホートの被験者であった。重篤な有害事象は OD 群／コホートの 6 例（22.2%）に 11 件みられた。治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE はみられなかった。全体で、OD 群／コホートの 2 例（7.4%）にみられた 2 件の TEAE（アレルギー性結膜炎及び皮膚炎）が ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）により潜在的な過敏症反応として特定された。併合解析では、SMQ による血栓塞栓性事象、高度の過敏症反応又はアナフィラキシー反応はみられなかった（ISE/ISS Table 15.3.6.1.B）。

表 2.7.4.2-1　TEAE の概略（安全性データの解析対象集団）

Characteristic	OD (N=25) n (%) m	Surgery (N=6) n (%) m	Overall (N=27) n (%) m
Any TEAE	24 (96.0) 234	3 (50.0) 4	25 (92.6) 238
TEAE related to study procedure	0	1 (16.7) 1	1 (3.7) 1
TEAE related to study drug	1 (4.0) 1	0	1 (3.7) 1
TEAE temporally associated to study drug	11 (44.0) 20	0	11 (40.7) 20
Severe TEAE	3 (12.0) 4	0	3 (11.1) 4
Severe TEAE related to study procedure	0	0	0
Severe TEAE related to study drug	0	0	0
Severe TEAE temporally associated to study drug	0	0	0
Serious TEAE	6 (24.0) 11	0	6 (22.2) 11
Serious TEAE related to study procedure	0	0	0
Serious TEAE related to study drug	0	0	0
Serious TEAE temporally associated to study drug	1 (4.0) 2	0	1 (3.7) 2
TEAEs leading to discontinuation of vonicog alfa	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of ADVATE	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation from study	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
AESIs	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Thromboembolic TEAE	0	0	0
Hypersensitivity TEAE	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Hypersensitivity TEAE related to study drug	0	0	0
Hypersensitivity serious TEAE	0	0	0
Anaphylactic TEAE	0	0	0
Severe hypersensitivity TEAE	0	0	0

Source: ISE/ISS Table 15.3.1.1.B

m: number of events in each category; n: number of subjects experiencing an event; N: total number of subjects in the analysis set. Percentage of subjects (n) who had an event in the category were based on all subjects in the analysis set (N).

TEAEs were defined as any AE that starts during or after first administration of study drug for each study. For surgery subjects, TEAEs reported were within the surgery period, defined as from the date of preoperative treatment to the day before the next prophylactic or OD dose. A related TEAE was defined as any TEAE indicated as ‘possibly related’ or ‘probably related’ on the eCRF. Seriousness and severity were as recorded on the eCRF. A temporally associated TEAE was defined as an AE that began during infusion or within 24 hours after completion of infusion.

MedDRA Version 27.1 was used.

Subjects could appear in more than 1 column, depending on the treatment received throughout the study. These subjects were counted only once in overall column.

All AESIs were derived from SMQ query search.

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

（1）071102 試験

OD 群の 23 例（92.0%）に 122 件、手術群の 2 例（100%）に 3 件の TEAE がみられた（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.3.1.1 及び Table 15.3.1.3.1.2）。最も発現頻度が高かった器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」〔13 例（50.0%）34 件〕であった。最もよくみられた（4 例以上）TEAE は、発熱〔4 例（15.4%）9 件〕、上気道感染〔4 例（15.4%）6 件〕、嘔吐〔4 例（15.4%）5 件〕であった（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.3.1）。

手術を受けた被験者でみられた TEAE は、中耳炎、ウイルス性上気道感染及び失神寸前の状態〔各 1 例（50.0%）〕であった（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.3.1.2）。

（2）SHP677-304 試験

OD コホート（コホート 5）では、15 例（93.8%）に 117 件のボニコグ　アルファ TEAE がみられた（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.2.2）。最も発現頻度が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった〔14 例（87.5%）39 件〕。最もよくみられた（被験者の 20%以上）ボニコグ　アルファ TEAE は、COVID-19〔8 例（50%）8 件〕、上気道感染〔6 例（37.5%）9 件〕、咳嗽〔4 例（25.0%）7 件〕及び嘔吐〔4 例（25.0%）6 件〕であった。

手術を受けた被験者では、周術期に 1 例（25.0%）（コホート 5、[redacted] 歳）にボニコグ　アルファ TEAE（PT：交通事故）がみられた（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.2.2a 及び Listing 16.2.7.1a）。

（3）併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

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

併合解析で最も発現頻度が高かった（全体で 10 例以上）SOC は「感染症および寄生虫症」〔17 例（63.0%）73 件〕、「胃腸障害」〔13 例（48.1%）35 件〕、「傷害、中毒および処置合併症」〔13 例（48.1%）25 件〕及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔11 例（40.7%）22 件〕であった（表 2.7.4.2-2）。

最もよくみられた（全体で 5 例以上）TEAE は、COVID-19〔8 例（29.6%）8 件〕、咳嗽〔7 例（25.9%）11 件〕、上気道感染〔7 例（25.9%）15 件〕、嘔吐〔5 例（18.5%）11 件〕、口腔咽頭痛及び鉄欠乏性貧血〔各 5 例（18.5%）5 件〕であった（表 2.7.4.2-2）。

手術を受けた被験者では、3 例（50%）に 4 件の TEAE がみられ、中耳炎、ウイルス性上気道感染、交通事故及び失神寸前の状態〔各 1 例（16.7%）〕であった（ISE/ISS Table 15.3.2.1.B）。

表 2.7.4.2-2　全体で 2 例以上にみられた TEAE（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	OD (N=25) n (%) m	Surgery (N=6) n (%) m	Overall (N=27) n (%) m
Subjects with any TEAEs	24 (96.0) 234	3 (50.0) 4	25 (92.6) 238
Infections and infestations	17 (68.0) 71	1 (16.7) 2	17 (63.0) 73
COVID-19	8 (32.0) 8	0	8 (29.6) 8
Upper respiratory tract infection	7 (28.0) 15	0	7 (25.9) 15
Coronavirus infection	3 (12.0) 3	0	3 (11.1) 3
Influenza	3 (12.0) 4	0	3 (11.1) 4
Otitis media	2 (8.0) 3	1 (16.7) 1	3 (11.1) 4
Gastroenteritis	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Nasopharyngitis	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Pharyngitis	2 (8.0) 3	0	2 (7.4) 3
Sinusitis	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Viral infection	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2

表 2.7.4.2-2　全体で 2 例以上にみられた TEAE（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	OD (N=25) n (%) m	Surgery (N=6) n (%) m	Overall (N=27) n (%) m
Gastrointestinal disorders	13 (52.0) 35	0	13 (48.1) 35
Vomiting	5 (20.0) 11	0	5 (18.5) 11
Abdominal pain	3 (12.0) 3	0	3 (11.1) 3
Constipation	3 (12.0) 4	0	3 (11.1) 4
Diarrhoea	3 (12.0) 7	0	3 (11.1) 7
Nausea	3 (12.0) 3	0	3 (11.1) 3
Injury, poisoning and procedural complications	12 (48.0) 24	1 (16.7) 1	13 (48.1) 25
Fall	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Ligament sprain	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Limb injury	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Sunburn	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Traumatic haematoma	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (44.0) 22	0	11 (40.7) 22
Cough	7 (28.0) 11	0	7 (25.9) 11
Oropharyngeal pain	5 (20.0) 5	0	5 (18.5) 5
Nasal congestion	3 (12.0) 3	0	3 (11.1) 3
Blood and lymphatic system disorders	9 (36.0) 11	0	9 (33.3) 11
Iron deficiency anaemia	5 (20.0) 5	0	5 (18.5) 5
Anaemia	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Microcytic anaemia	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Metabolism and nutrition disorders	6 (24.0) 8	0	6 (22.2) 8
Iron deficiency	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (24.0) 11	0	6 (22.2) 11
Pain in extremity	3 (12.0) 3	0	3 (11.1) 3
Arthralgia	2 (8.0) 4	0	2 (7.4) 4
General disorders and administration site conditions	6 (24.0) 15	0	6 (22.2) 15
Pyrexia	4 (16.0) 11	0	4 (14.8) 11
Nervous system disorders	4 (16.0) 7	1 (16.7) 1	5 (18.5) 8
Headache	3 (12.0) 5	0	3 (11.1) 5
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (20.0) 6	0	5 (18.5) 6
Rash	3 (12.0) 3	0	3 (11.1) 3
Investigations	3 (12.0) 6	0	3 (11.1) 6
Alanine aminotransferase increased	2 (8.0) 2	0	2 (7.4) 2

Source: ISE/ISS Table 15.3.2.1.B

m: number of events in each category; n: number of subjects experiencing an event; N: total number of subjects in the relevant analysis set and column.

Percentage of subjects (n) were based on all subjects in the analysis set.

AEs were classified into SOC and PT.

MedDRA Version 27.1 was used.

Subjects with 1 or more AEs within a level of MedDRA term were counted only once in that level.

Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred.

Subjects could appear in more than 1 column, depending on the treatment received throughout the study. These subjects were counted only once in overall column.

2.7.4.2.1.2 治験薬及び治験手順との因果関係が否定できない TEAE

（1）071102 試験

OD 群の 1 例（3.8%）でみられた悪心（中等度）はボニコグ　アルファとの因果関係が否定されなかった（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.6.1 及び 15.3.1.6.3）。待期的手術群の 1 例（3.8%）でみられた失神寸前の状態（軽度）は試験手順との因果関係が否定されなかっ

た。当該事象は投与前検査の採血に対する軽度の迷走神経反応であり、被験者は 5 分間休息した後、回復した（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.1.1 及び Listing 16.2.7.1）。いずれの TEAE もアドベイトとの因果関係が否定された（071102 試験 iCSR Table 12.c）。

（2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

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

（3）併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

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

2.7.4.2.1.3 時間的に関連のある有害事象

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

（1）071102 試験

9 例（34.6%）でみられた 13 件の TEAE が、ボニコグ　アルファと時間的に関連のある有害事象と判断された。SOC 別で最もよくみられたボニコグ　アルファと時間的に関連のある有害事象は「胃腸障害」〔3 例（11.5%）3 件〕であった（071102 試験 iCSR Table 12.e）。3 例（11.5%）でみられた 3 件の TEAE（転倒、意識消失及び悪心）は、いずれもアドベイトと時間的に関連のある有害事象と判断された（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.5.1）。これらの有害事象はいずれも OD 群でみられた（071102 試験 iCSR Table 12.c）。

（2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

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

（3）併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

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

周術期にボニコグ　アルファと時間的に関連のある有害事象がみられた被験者はいなかった（ISE/ISS Table 15.3.3.3.B）。

2.7.4.2.1.4 程度別の TEAE

（1）071102 試験

TEAE の多くは程度が軽度であった（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.1.1）。各被験者に発現した TEAE の最も重い程度は、8 例（30.8%）で軽度、14 例（53.8%）で中等度、2 例（7.7%）で高度であった（071102 試験 iCSR Table 15.3.1.8）。OD 治療を受けた 2 例で、発熱、尿路感染及び外傷性血腫の 3 件の高度な TEAE がみられ、いずれもボニコグ　アルファとの因果関係は否定された（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。高度の TEAE のうち 1 件（外傷性血腫）で、ボニコグ　アルファを増量した（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。手術を受けた被験者では程度が高度の TEAE はみられなかった（071102 試験 iCSR Table 12.c）。

（2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

OD コホート（コホート 5）でみられたボニコグ　アルファ TEAE の多くは程度が軽度であった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。各被験者に発現したボニコグ　アルファ TEAE の最も重い程度は、3 例（18.8%）で軽度、11 例（68.8%）で中等度、1 例（6.3%）で高度であった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.15.2）。高度のボニコグ　アルファ TEAE（12 歳以上 18 歳未満の 1 例で 1 件）は気道うっ血で、非重篤であり、ボニコグ　アルファとの因果関係は否定された（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。

試験期間中にアドベイトを投与したコホート 5 の 8 例では、アドベイト TEAE の最も重い程度は、1 例（12.5%）で軽度、4 例（50.0%）で中等度、1 例（12.5%）で高度であった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.15.4）。高度のアドベイト TEAE は気道うっ血（1 例で 1 件）で、当該事象は前述の高度のボニコグ　アルファ TEAE と同一の事象であり、アドベイトとの因果関係は否定された（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。

周術期に、ボニコグ　アルファ TEAE（交通事故）が手術を受けた 1 例（25%）（コホート 5）に 1 件みられた（SHP677-304 試験 Table 14.3.1.2.2a 及び Listing 16.2.7.1a）。TEAE の程度は中等度であった。アドベイト TEAE はみられなかった（SHP677-304 試験 Listing 16.2.7.1a）。

（3）併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

238 件の TEAE の多くは程度が軽度又は中等度であった。TEAE の最大の程度は、軽度が 6 例（22.2%）、中等度が 16 例（59.3%）、高度が 3 例（11.1%）であった。発熱、気道うっ血、尿路感染及び外傷性血腫の 4 件の高度の TEAE が OD 群／コホートの 3 例（12.0%）でみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された（ISE/ISS Table 15.3.4.1.B）。手術を受けた被験者では程度が高度の TEAE はみられなかった（ISE/ISS Table 15.3.4.1.B）。

2.7.4.2.1.5 特に注目すべき有害事象

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

（1）071102 試験

特に注目すべき有害事象の血栓塞栓性事象又は高度の過敏症反応は報告されず（071102 試験 iCSR Table 12.c 及び 15.3.1.15）、また、SMQ により特定された特に注目すべき有害事象はみられなかった。1 例（3.8%）で治験薬投与開始前にみられたそう痒症（軽度、非重篤）が SMQ により潜在的な過敏症反応と特定された。治験薬との因果関係は否定され、1 日以内に消失し、治験担当医師によりメディポート装着に対する皮膚過敏症と判断された（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.6）。

（2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

治験担当医師から血栓塞栓性事象、アレルギー反応又は高度の過敏症反応は報告されなかった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.1.1.4、SHP677-304 試験 Table 14.3.1.1.2 及び、Table 14.3.1.1.2a）。

（3）併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

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

2.7.4.2.1.6 免疫原性

VWF 及び FVIII 並びにボニコグ　アルファ製剤に含まれる可能性のある微量タンパク質〔マウス IgG（免疫親和性精製由来）、宿主細胞（CHO）由来タンパク質及び rFurin（ボニコグ　アルファの追加の処理に使用）〕に対する抗体の発現について評価した。免疫原性の評価のための採血は治験薬の最終投与から少なくとも 72 時間のウォッシュアウト期間を経過した後に実施した。

（1）071102 試験

免疫原性評価の結果の概要は 071102 試験 iCSR Table 15.3.4.6 に、被験者ごとの結果は 071102 試験 iCSR Listing 16.2.8.6 に示した。

いずれの被験者でも、VWF に対する中和抗体及び結合抗体、FVIII に対する中和抗体、並びにマウス IgG、CHO 由来タンパク質又は rFurin に対する抗体の発現はみられなかった。

（2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

免疫原性評価の結果の概要は、OD コホート（コホート 5）及び手術を受けた被験者（周術期）について、それぞれ SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.3.2 及び SHP677-304 試験 Table 14.3.4.6.2a に示した。

071102 試験からのロールオーバー患者のコホート 5 の 1 例で、SHP677-304 試験での治験薬投与開始前となる 18 ヵ月目及び 21 ヵ月目（それぞれ、071102 試験での直近のボニコグ アルファの投与から 756 日後及び 861 日後）並びに治験薬投与開始後となる 24 ヵ月目、33 ヵ月目及び治験終了時に FVIII に対する IgG 結合抗体が陽性と判定された（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.3.2、Listing 16.2.8.5、071102 試験 iCSR Listing 16.2.5.4）。当該被験者は本試験でアドベイトの投与は受けなかった。抗体価からは、治療による抗体増強反応はみられなかった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.5）。18 ヵ月目の FVIII に対する IgG 結合抗体陽性は、継続投与試験の治験薬投与開始 134 日前に発現し、抗第 VIII 因子抗体陽性（軽度、非重篤）の有害事象として報告された（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。33 ヵ月目に抗第 FVIII 因子抗体陽性の 2 回目の有害事象（軽度、非重篤）が報告されたが、当該事象はボニコグ アルファの投与後 24 時間以降にみられた TEAE であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。FVIII に対する IgG 結合抗体により、有効性及び安全性に特筆すべき影響はみられなかった。被験者にみられた 2 件の出血事象（中等度）のいずれにおいても止血効果の評価は「著効」であり、いずれもボニコグ アルファの単回投与（アドベイトの併用なし）により回復した（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.6.1）。当該被験者において、試験期間中、高度の TEAE、重篤な TEAE、ボニコグ アルファの投与中止に至った TEAE、血栓塞栓性事象、アレルギー反応、高度の過敏症反応はみられなかった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。

いずれの被験者でも、VWF、マウス IgG、並びに CHO 由来タンパク質及び／又は rFurin に対する結合抗体の発現はみられなかった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.3.2 及び Listing 16.2.8.5）。VWF 又は FVIII に対する中和抗体の発現はみられなかった（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.3.2）。

（3）併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

免疫原性評価の結果の概要は、OD 群／コホートの被験者及び手術を受けた被験者（周術期）の安全性データの解析対象集団について、それぞれ ISE/ISS Table 15.3.8.4.1.B 及び Table 15.3.8.4.2.B に示した。

SHP677-304 試験 OD コホートの 1 例で、071102 試験のベースライン時以降、36 ヵ月目、39 ヵ月目、42 ヵ月目、48 ヵ月目及び 51 ヵ月目に FVIII に対する IgG 結合抗体が陽性と判定された（ISE/ISS Table 15.3.8.4.1.B）。当該被験者は 071102 試験で止血維持のためボニコグ アルファの投与（アドベイトの併用なし）を計 7 回受けた（071102 試験 iCSR Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.5.2）が、継続試験である SHP677-304 試験に移行した後（071102 試験での直近のボニコグ アルファの投与から約 25 ヵ月後の 756 日後）にのみ、抗体が陽性と判定された（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.5、071102 試験 iCSR Listing 16.2.5.4）。当該被験者は、継続試験でボニコグ アルファの投与（アドベイトの併用な

し）を 2 回受けた。治療による抗体増強反応はみられず、止血効果及び安全性への影響は特に認められなかった〔2.7.4.2.1.6（1）及び 2.7.4.2.1.6（2）〕。

071102 試験及び／又は SHP677-304 試験のいずれの被験者でも、VWF、マウス IgG、並びに CHO 由来タンパク質及び／又は rFurin に対する結合抗体の発現、及びヒト VWF 又は FVIII に対する中和抗体の発現はみられなかった（ISE/ISS Table 15.3.8.4.1.B）。

手術を受けた被験者では、VWF 若しくは FVIII 又はマウス IgG 及び CHO 由来タンパク質又は rFurin に対する結合抗体の発現、及びヒト VWF 又は FVIII に対する中和抗体の発現はみられなかった（ISE/ISS Table 15.3.8.4.2.B）。

2.7.4.2.1.7 死亡

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

2.7.4.2.1.8 その他の重篤な有害事象

（1）071102 試験

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

（2）SHP677-304 試験（継続投与試験）

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

（3）併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）

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

2.7.4.2.1.9 その他の重要な有害事象

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

2.7.4.2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析

該当なし

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

併合解析で死亡以外の重篤な有害事象がみられた被験者の症例経過の要約を以下に示した。

- 071102 試験で、6 歳未満の 1 例に 2 件の重篤な有害事象がみられた（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。
  - ボニコグ　アルファの投与終了 27 日後に重篤な有害事象である発熱（101.3°F）がみられ、呼吸困難に陥り、入院した。入院中は 12 時間間隔で抗生物質が投与された。血液及び尿培養の結果は陰性であったため、ウイルス性の発熱と診断された。入院から 2 日後に退院した。有害事象の程度は高度で、治験薬との因果関係は否定され、2 日で回復した。治療にはセフェピム及びアセトアミノフェンが使用された。
  - ボニコグ　アルファの投与終了 149 日後に重篤な有害事象である尿路感染がみられた。メディポートを装着している状態で発熱したため、血行動態を安定させるために入院した。血液培養では細菌の増殖は認められず、尿培養では黄色ブドウ球菌は 10,000 CFU/mL 未満であった。2 日後に安定した状態で退院し、抗生物質の投与は中止した。有害事象の程度は高度で、治験薬との因果関係は否定され、2 日で回復した。治療にはセフェピム、生理食塩水及びアセトアミノフェンが使用された。
- 071102 試験で、6 歳未満の 1 例に、ボニコグ　アルファの投与終了 47 日後に重篤な有害事象である強迫性障害（医師記載名：強迫行為）がみられた。診察を受け、入院のうえ普段の行動からの変化について評価された結果、医学的に問題なしと判断された。有害事象の程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定され、13.9 時間で後遺症を残して回復した（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。小児神経科を受診し、家族歴より強迫性障害と診断された。
- 071102 試験で、6 歳以上 12 歳未満の 1 例に、ボニコグ　アルファの投与終了 11 日後に重篤な有害事象である血管デバイス感染（医師記載名：中心静脈ライン感染）がみられた。原因不明の腹痛及び発熱のため入院し、経過観察した。血液培養の結果、黄色ブドウ球菌が陽性であった。抗生物質による治療にもかかわらずポート部位からの菌血症が持続したため、ポートを除去する手術を受け、周術期の止血管理のためアドベイトとともにボニコグ　アルファが投与された。有害事象の程度は中等度で、治験薬との因果関係は否定され、4 日で回復した（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。

· 071102 試験で、6 歳以上 12 歳未満の 1 例に、ボニコグ　アルファの投与終了 166 日後に重篤な有害事象である外傷性血腫（医師記載名：外傷による左頬の血腫）がみられ、入院した。有害事象の程度は高度で、治験薬との因果関係は否定され、7 日で回復した（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。
· 071102 試験で、6 歳以上 12 歳未満の 1 例に、ボニコグ　アルファの投与終了 2 日後に重篤な有害事象であるエルシニア感染（医師記載名：エルシニア感染）がみられた。エルシニアエンテロコリチカへの感染による発熱及び無力症のため 9 日間入院した。有害事象の程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定され、21 日で回復した（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。発熱の治療のためパラセタモールが使用された。
· SHP677-304 試験（小児）で、6 歳未満の 1 例に 2 件の重篤な有害事象がみられた（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。
  - ボニコグ　アルファの投与後 24 時間以内に重篤な有害事象である転倒がみられた。転倒して頭を打ったため救急外来に搬送され、ボニコグ　アルファを投与され、経過観察のため一晩入院した。有害事象の程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定され、2 日で回復した。
  - ボニコグ　アルファの投与中に重篤な有害事象である医療機器使用部位溢出（医師記載名：メディポートの浸潤）がみられた。程度は中等度で、治験薬との因果関係は否定され、2 日で回復した。
· SHP677-304 試験（小児）で、6 歳未満の 1 例に 2 件の重篤な有害事象がみられた（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.4.9、Listing 16.2.5.2 及び Listing 16.2.7.1）。
  - ボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与後 24 時間以降（5 日後）に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染（医師記載名：発熱、COVID-19 以外のコロナウイルス感染）及び低血圧がみられた。発熱及び低血圧のため入院した。敗血症が疑われ、広域スペクトル抗生物質の投与が開始された。血液培養の結果、48 時間まで増殖はみられず、24 時間の無熱状態が続いたため退院した。コロナウイルス感染の程度は中等度で、治験薬との因果関係は否定され、2 日で回復した。低血圧の程度は中等度で、治験薬との因果関係は否定され、3 日で回復した。治療のため、セフトリアキソン、バンコマイシン、セフェピム、アセトアミノフェン、プリロカイン、ジフェンヒドラミン、生理食塩水、デキストロース、乳酸リンゲル液並びにオンダンセトロン等が使用された。
· SHP677-304 試験（小児）で、6 歳以上 12 歳未満の 1 例に 1 件の重篤な有害事象がみられた（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.4.9、Listing 16.2.5.2 及び Listing 16.2.7.1）。
  - ボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与後 24 時間以降（322 日後）に重篤な有害事象である脊椎圧迫骨折（医師記載名：L4、T12 及び S1 の急性圧迫骨折）がみられた。有害事象の程度は中等度で、治験薬との因果関係は否定され、5 日で回復した。治療のため、ボニコグ　アルファ、アドベイト、モルヒネ、パラセタモール及びオキシコドンが使用された。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査結果は、071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）時点における小児被験者 26 例及び SHP677-304 試験の 18 例で構成された 071102 試験及び SHP677-304 試験の安全性データの解析対象集団、並びに両試験に参加した小児被験者 27 例からなる併合解析の安全性データの解析対象集団について示した。全体として、臨床検査値に治験薬に関連した臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.4.3.1 血液生化学検査

2.7.4.3.1.1 071102 試験

来院ごとの血液生化学検査値及びベースラインからの変化の概要は、それぞれ 071102 試験 iCSR Table 15.3.4.4.1 及び Table 15.3.4.4.2 に示した。基準値外の血液生化学検査値は、071102 試験 iCSR Table 15.3.4.1 に示した。

全体では、いずれの血液生化学検査値についても臨床的に意味のある経時的な変化又は傾向はみられなかった。ベースライン時に正常値であった検査値のベースライン後の低値又は高値への変化がわずかにみられたが、これらは概して臨床的に意味のある変化ではないと判断された。

1 例に臨床的に意味のあるベースラインからの変化がみられた。この被験者は試験中に臨床的に意味のある重炭酸塩の低値を示した。これらの異常値は TEAE として報告されなかった（071102 試験 iCSR Table 15.3.4.1 及び Listing 16.2.8.1）。

2.7.4.3.1.2 SHP677-304 試験（継続投与試験）

血液生化学検査値の概要は、OD コホート（コホート 5）及び手術を受けた小児被験者（周術期）について、それぞれ SHP677-304 試験 Table 14.3.4.1.3 及び Table14.3.4.1.3a に示した。血液生化学検査値のベースラインからの変化は、OD コホート（コホート 5）について SHP677-304 試験 Table 14.3.4.1.4 に示した。全体では、いずれの臨床検査値についても臨床的に意味のある経時的な変化又は傾向はみられなかった。ベースライン時に正常値であった検査値のベースライン後の低値又は高値への変化がわずかにみられたが（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.4.2）、これらのほとんどは概して臨床的に意味のある変化ではないと判断された（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.6.2）。

OD コホート（コホート 5）の 3 例に臨床的に意味のある検査値がみられた（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.1）。これらの 3 例中 3 例において、異常値は TEAE のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（軽度）（1 例）、有害事象の低血糖（中等度）及び血中クレアチニン増加（軽度）（1 例）、TEAE の皮膚炎（中等度）（1 例）であった。いずれの TEAE も非重篤で、ボニコグ アルファとの因果関係は否定された（SHP677-304 試験 CSR Section 12.4.1）。手術を受けた小児被験者では、周術期に臨床的に意味のある異常値はみられなかった（SHP677-304 試験 Listing 16.2.8.1a）。

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

併合解析について、ボニコグ　アルファによる OD 治療を受けた被験者及び手術を受けた被験者（周術期）の安全性データの解析対象集団の血液生化学検査値の異常値をそれぞれ ISE/ISS Table 15.3.8.3.1.B 及び Table 15.3.8.3.2.B に示した。

併合解析において、個々の試験と異なる傾向はみられなかった。詳細は 2.7.4.3.1.1 及び 2.7.4.3.1.2 を参照。

2.7.4.3.2 血液学的検査

2.7.4.3.2.1 071102 試験

来院ごとの血液学的検査値及びベースラインからの変化の概要は、それぞれ 071102 試験 iCSR Table 15.3.4.5.1 及び Table 15.3.4.5.2 に示した。基準値外の血液学的検査値は、071102 試験 iCSR Table 15.3.4.2 に示した。全体では、いずれの血液学的検査値についても臨床的に意味のある経時的な変化又は傾向はみられなかった。ベースライン時に正常値であった検査値のベースライン後の低値又は高値への変化がわずかにみられたが、これらは概して臨床的に意味のある変化ではないと判断された。

10 例に臨床的に意味のあるベースラインからの変化がみられた。（071102 試験 iCSR Table 15.3.4.2 及び Listing 16.2.8.2）。10 例中 4 例で、異常値は有害事象の貧血〔軽度及び中等度、非重篤（2 例）〕及び鉄欠乏性貧血〔軽度、非重篤（2 例）〕として報告された。治験薬との因果関係は否定された（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.3.2.2 SHP677-304 試験（継続投与試験）

血液学的検査値の概要は、OD コホート（コホート 5）及び手術を受けた小児被験者（周術期）について、それぞれ SHP677-304 試験 Table 14.3.4.2.3 及び Table 14.3.4.2.3a に示した。血液学的検査値のベースラインからの変化は、OD コホート（コホート 5）について SHP677-304 試験 Table 14.3.4.2.4 に示した。全体では、いずれの臨床検査値についても臨床的に意味のある経時的な変化又は傾向はみられなかった。ベースライン時に正常値であった検査値のベースライン後の低値又は高値への変化がわずかにみられたが（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.5.2）、これらのほとんどは概して臨床的に意味のある変化ではないと判断された（SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.4.7.2）。

OD コホート（コホート 5）の 11 例に臨床的に意味のある検査値がみられた（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.2）。これらの 11 例中 7 例において、異常値は有害事象の鉄欠乏（中等度）（1 例）、有害事象の血清フェリチン減少（軽度）（1 例）、TEAE の好酸球増加症（軽度）（1 例）、TEAE の鉄欠乏性貧血（中等度）（1 例）、TEAE の鉄欠乏（軽度）及び COVID-19（軽度）（1 例）、TEAE の鉄欠乏性貧血（軽度）（1 例）並びに皮膚炎（中等度）（1 例）であった。いずれの TEAE も非重篤で、ボニコグ　アルファとの因果関係は否定された（SHP677-304 試験 CSR Section 12.4.2）。手術を受けた小児被験者では、周術期中に臨床的に意味のある異常値はみられなかった（SHP677-304 試験 Listing 16.2.8.2a）。

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

併合解析について、ボニコグ　アルファによる OD 治療を受けた被験者及び手術を受けた被験者（周術期）の安全性データの解析対象集団の血液学的検査値の異常値をそれぞれ ISS/ISE Table 15.3.8.1.1.B 及び Table 15.3.8.1.2.B に示した。

併合解析において、個々の試験と異なる傾向はみられなかった。詳細は 2.7.4.3.2.1 及び 2.7.4.3.2.2 を参照。

2.7.4.3.3 凝固検査

2.7.4.3.3.1 071102 試験

来院ごとの凝固検査値及びベースラインからの変化の概要は、それぞれ 071102 試験 iCSR Table15.3.4.8.1、Table 15.3.4.8.2 及び Table 15.3.4.8.3 に示した。全体では、いずれの凝固検査値にも臨床的に意味のある経時的な変化又は傾向はみられなかった。

2.7.4.3.3.2 SHP677-304 試験（継続投与試験）

凝固検査パラメータの定量的な結果は、OD コホート（コホート 5）及び手術を受けた小児被験者（周術期）について、それぞれ SHP677-304 試験 Table14.3.4.4.3 及び Table 14.3.4.4.3a に時点別に示した。凝固検査パラメータの結果のベースラインからの変化は、OD コホート（コホート 5）について SHP677-304 試験 Table 14.3.4.4.4 に示した。範囲外の値はすべて、臨床的に意味がない又は基礎疾患である VWD に起因するものであると判断された（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.4 及び SHP677-304 試験 Listing 16.2.8.4a）。

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

併合解析について、ボニコグ　アルファによる OD 治療を受けた被験者及び手術を受けた被験者（周術期）の安全性データの解析対象集団の凝固検査値の異常値をそれぞれ ISE/ISS Table 15.3.8.2.1.B 及び Table 15.3.8.2.2.B に示した。

併合解析において、個々の試験と異なる傾向はみられなかった。詳細は 2.7.4.3.3.1 及び 2.7.4.3.3.2 を参照。

2.7.4.3.4 免疫原性

個々の試験及び併合解析の免疫原性の結果は 2.7.4.2.1.6 に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）時点における 26 例及び SHP677-304 試験の 18 例で構成された 071102 試験及び SHP677-304 試験の安全性データの解析対象集団のデータを示した。

2.7.4.4.1 バイタルサイン、身体的所見及び心電図

各試験のバイタルサイン、身体的所見及び心電図のデータの概要は 071102 試験 iCSR Section 12.5 及び SHP677-304 試験 CSR Section 12.5 に示した。

2.7.4.4.1.1 071102 試験

バイタルサインの値及びベースラインからの変化の概要は、071102 試験 iCSR Table 15.3.5.1 に、被験者ごとの結果は 071102 試験 iCSR Listing 16.2.9.1 に示した。いずれのバイタルサインの値にも臨床的に意味のある経時的な変化又は傾向はみられなかった。

被験者ごとの心電図の結果は 071102 試験 iCSR Listing 16.2.9.2 に示した。

臨床的に意味のある所見がみられた以下の 3 例を除いて、本試験で少なくとも 1 回治験薬を投与したすべての被験者で、心電図の評価結果は正常又は臨床的に意味のある異常なしであった。

- 1 例で、治験薬投与 3 時間後に、臨床的に意味のある心電図異常（右室肥大）への移行がみられた。これは既往歴の右室肥大によるものであった。
- 1 例で、スクリーニング時から治験終了時までの間、臨床的に意味のある心電図異常（左室心筋緻密化障害）がみられ、TEAE の心筋緻密化障害（中等度）として報告された。治験薬との因果関係は否定された（071102 試験 iCSR Listing 16.2.7.1）。
- 1 例で、スクリーニング時及びベースライン時（投与前、投与 30 分後及び投与 3 時間後）に臨床的に意味のある心電図異常（QRS 異常を続発する可能性がある、洞性不整脈を伴う洞調律、非特異的な心室内伝導遅延及び境界域の QT 間隔延長）がみられたが、治験終了時には臨床的に意味のない心電図異常に変化した。これらの所見は既往歴の境界域の QT 間隔延長及び QRS 異常によるものであった。

2.7.4.4.1.2 SHP677-304 試験（継続投与試験）

バイタルサインの値の概要は、OD コホート（コホート 5）及び手術を受けた被験者（周術期）について、それぞれ SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.5.1.2 及び SHP677-304 試験 Table 14.3.5.1.2a に、被験者ごとの結果は SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.9 及び SHP677-304 試験 Listing 16.2.8.8a に示した。

OD コホート（コホート 5）について、バイタルサインの値のベースラインからの変化の概要を SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.5.1.4 に示した。全体では、臨床的に意味のある経時的な変化又は傾向はみられなかった。

OD コホート（コホート 5）及び手術を受けた被験者（周術期）について、臨床的に意味のある可能性のあるバイタルサインの値の概要をそれぞれ SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.5.2.2 及び SHP677-304 試験 Table 14.3.5.2.2a に時点別及び年齢層別に示した。被験者ごとの結果は SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.10 及び SHP677-304 試験 Listing 16.2.8.9a に示した。

全体として、新たな安全性シグナルを示す臨床的に意味のある経時的な変化又は傾向はみられなかった。

OD コホート（コホート 5）について、心電図の結果の概要を SHP677-304 試験 CSR Table 14.3.6.1.2 に時点別及び年齢層別に示した。被験者ごとの結果は SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.11 に示した。1 例（7.1%）で、ベースライン時に臨床的に意味のある心電図異常がみられた。この被験者には心電図 QT 延長、心電図 ST 部分異常、心電図異常 T 波及び QRS 軸異常の既往歴があった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.4.8）。治験終了時の来院時には、臨床的に意味のない心電図異常がみられた（SHP677-304 試験 CSR Listing

16.2.8.11）。試験期間中、その他の被験者では臨床的に意味のある心電図異常はみられなかった（SHP677-304 試験 CSR Listing 16.2.8.11）。手術を受けた小児被験者では、周術期に心電図異常はみられなかった（SHP677-304 試験 Listing 16.2.8.10a）。

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

併合解析（安全性データの解析対象集団）についてはバイタルサイン又は身体検査の解析を実施していない〔統計解析計画書（5.3.5.3-5）Section 5〕。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

併合解析の安全性データの解析対象集団に含まれるいずれかの試験又は両方の試験に参加した小児被験者 27 例のデータを示した。

統計解析計画書（5.3.5.3-5）Section 6.3 で、年齢（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）及び VWD の型〔1 型、2 型（全体及び 2A、2B、2M、2N 等のサブタイプ）、3 型〕による有害事象の部分集団解析を規定した。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）の安全性データの解析対象集団に含まれる小児被験者 27 例の性別（男性、女性）によるサブグループ解析結果を以下に示した。

人口統計学的特性：

併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）に組み入れられた被験者全体で、男性は 12 例（44.4%）、女性は 15 例（55.6%）であった。OD 治療としてボニコグ　アルファを投与した 25 例のうち、男性は 10 例（40.0%）、女性は 15 例（60.0%）であった。手術を受けた 6 例のうち、男性は 5 例（83.3%）、女性は 1 例（16.7%）であった（表 2.7.4.1-3）。

既往歴：

多くの男性〔11 例（91.7%）〕及びすべての女性〔15 例（100.0%）〕が少なくとも 1 つの既往歴を有していた（ISE/ISS Table 15.1.4.1.3.B）。男性では外科および内科的処置が最も多く〔6 例（50.0%）〕、次いで傷害、中毒および処置合併症〔4 例（33.3%）〕であった。女性では血液およびリンパ系障害並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害が最も多く〔各 5 例（33.3%）〕、次いで外科および内科的処置〔4 例（26.7%）〕であった。

併用薬：

すべての男性〔12 例（100.0%）〕及び多くの女性〔14 例（93.3%）〕が少なくとも 1 つの併用薬を使用していた（ISE/ISS Table 15.1.5.1.3.B）。最も多く（全体の 50%以上）使用された併用薬の薬効分類は、男性では analgesics〔11 例（91.7%）〕、antibacterials for systemic use〔7 例（58.3%）〕及び antihemorrhagics〔6 例（50.0%）〕、女性では antihemorrhagics〔12 例（80.0%）〕、analgesics〔11 例（73.3%）〕、antianemic preparations〔10 例（66.7%）〕及び antibacterials for systemic use〔8 例（53.3%）〕であった。

曝露状況：

071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）及び SHP677-304 試験の試験終了時点で、ボニコグ　アルファを男性に合計 251 回、女性に合計 162 回投与した。また、アドベイトを男性に合計 64 回、女性に合計 28 回投与した（ISE/ISS Table 15.1.6.1.3.B）。

全体で、男性に投与したボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 1,035.41（915.798） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 54,964.1（51,302.63） IU であった。女性に投与したボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 528.10（485.341） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 20,234.4（20,997.57） IU であった。

全体で、男性に投与したアドベイトの投与量の平均値（標準偏差）は 365.38（568.612） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 18,948.2（28,344.60） IU であった。女性に投与したアドベイトの投与量の平均値（標準偏差）は 198.49（214.148） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 8,073.2（4,428.80） IU であった。

男性へのボニコグ　アルファの 251 回の投与のうち、228 回は OD 治療のための投与、23 回は周術期の止血管理のための投与であった。251 回の投与のうち、173 回（68.9%）は出血事象の治療のための投与、47 回（18.7%）は止血の維持のための投与、20 回（8%）は手術のための投与、11 回（4.4%）は PK 及び PD 評価のための投与であった。アドベイトは合計 64 回投与し、このうち 63 回は OD 治療のための投与、1 回は周術期の止血管理のための投与であった。

女性へのボニコグ　アルファの 162 回の投与のうち、157 回は OD 治療のための投与、5 回は周術期の止血管理のための投与であった。162 回の投与のうち、127 回（78.4%）は出血事象の治療のための投与、13 回（8.0%）は止血の維持のための投与、5 回（3.1%）は手術のための投与、15 回（9.3%）は PK 及び PD 評価のための投与、2 回（1.2%）は投与理由が不明であった。アドベイトは合計 28 回投与し、このうち 23 回投与は OD 治療のための投与、5 回は周術期の止血管理のための投与であった。

有害事象の概要：

併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）について、TEAE の概要を男女別に ISE/ISS Table 15.3.1.1.3.B に示した。TEAE がみられた 25 例（92.6%）は男女間で均等に分布しており、238 件の TEAE のうち 108 件が男性 11 例（91.7%）に、130 件が女性 14 例（93.3%）にみられた。

OD 群／コホートの被験者では、男性 10 例（100.0%）に 106 件、女性 14 例（93.3%）に 128 件の TEAE がみられた。手術を受けた被験者では、男性 2 例（40.0%）及び女性 1 例（100.0%）にそれぞれ 2 件の TEAE がみられた。

程度が高度の TEAE（4 件）はすべて女性 3 例（20.0%）にみられた。

ボニコグ　アルファとの因果関係が否定できない TEAE は、OD 治療のためにボニコグ　アルファを投与した男性 1 例（8.3%）に 1 件みられた。ボニコグ　アルファと時間的に関連のある TEAE（20 件）のうち 9 件が男性 5 例（41.7%）に、11 件が女性 6 例（40.0%）にみられた。

重篤な有害事象（11 件）のうち 4 件が男性 3 例（25.0%）に、7 件が女性 3 例（20.0%）にみられた。

特に注目すべき TEAE である過敏症反応の可能性があると判断された 2 件の TEAE のうち 1 件が男性 1 例（8.3%）に、1 件が女性 1 例（6.7%）にみられた。

よくみられた有害事象：

すべての有害事象を性別、MedDRA SOC 及び PT 別に ISE/ISS Table 15.3.2.1.3.B に示した。男性の 2 例以上でみられた有害事象は、COVID-19〔4 例（33.3%）4 件〕、嘔吐、発熱〔各 3 例（25.0%）8 件〕、咳嗽〔3 例（25.0%）5 件〕、インフルエンザ〔3 例（25.0%）4 件〕、上気道感染〔2 例（16.7%）6 件〕、関節痛、下痢〔各 2 例（16.7%）4 件〕、腹痛、鉄欠乏性貧血、悪心、上咽頭炎及び口腔咽頭痛〔各 2 例（16.7%）2 件〕であった。女性の 2 例以上でみられた有害事象は、上気道感染〔5 例（33.3%）9 件〕、咳嗽〔4 例（26.7%）6 件〕、COVID-19〔4 例（26.7%）4 件〕、頭痛〔3 例（20.0%）5 件〕、鉄欠乏性貧血、口腔咽頭痛、発疹〔各 3 例（20.0%）3 件〕、咽頭炎、嘔吐〔各 2 例（13.3%）3 件〕、貧血、便秘、コロナウイルス感染、鉄欠乏、靭帯捻挫、鼻閉、中耳炎、四肢痛及び外傷性血腫〔各 2 例（13.3%）2 件〕であった。

全体として、併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）の有害事象プロファイルに男女間で明らかな差はみられなかった。

2.7.4.5.1.2 年齢層別

併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）の安全性データの解析対象集団に含まれる 27 例の小児の年齢層別のサブグループ解析結果を以下に示した。

人口統計学的特性：

併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）に組み入れられた被験者全体で、6 歳未満は 5 例（18.5%）、6 歳以上 12 歳未満は 11 例（40.7%）、12 歳以上 18 歳未満は 11 例（40.7%）であった。試験への初回登録時（ロールオーバー被験者については 071102 試験への登録時）、OD 群／コホートの 25 例のうち、6 歳未満は 5 例（20.0%）、6 歳以上 12 歳未満は 11 例（44.0%）、12 歳以上 18 歳未満は 9 例（36.0%）であった。試験への初回登録時、手術を受けた 6 例のうち、6 歳未満は 0 例、6 歳以上 12 歳未満は 3 例（50.0%）、12 歳以上 18 歳未満は 3 例（50.0%）であった（表 2.7.4.1-3）。

既往歴：

6 歳未満のすべての被験者〔5 例（100.0%）〕、6 歳以上 12 歳未満のすべての被験者〔11 例（100.0%）〕及び 12 歳以上 18 歳未満の多くの被験者〔10 例（90.9%）〕が少なくとも 1 つの既往歴を有していた（ISE/ISS Table 15.1.4.1.1.B）。6 歳未満では血液およびリンパ系障害、胃腸障害、感染症および寄生虫症、神経系障害、精神障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害並びに外科および内科処置が最も多く〔各 2 例（40.0%）〕、その他の既往歴は 1 例のみが有していた。6 歳以上 12 歳未満では感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害、並びに外科および内科処置が最も多かった〔各 3 例（27.3%）〕。12 歳以上 18 歳未満では外科および内科処置が最も多く〔5 例（45.5%）〕、次いで血液およびリンパ系障害、免疫系障害、傷害、中毒および処置合併症、並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害〔各 3 例（27.3%）〕であった。

併用薬：

6 歳未満のすべての被験者〔5 例（100.0%）〕、6 歳以上 12 歳未満の多くの被験者〔10 例（90.9%）〕及び 12 歳以上 18 歳未満のすべての被験者〔11 例（100.0%）〕が少なくとも 1 つの併用薬を使用していた（ISE/ISS Table 15.1.5.1.1.B）。最も多く使用された併用薬の薬効分類は、6 歳未満では（全体の 80%以上）analgesics、antibacterials for systemic use、vitamins〔各 5 例（100.0%）〕、anesthetics、antihemorrhagics、及び vaccines〔各 4 例（80.0%）〕、6 歳以上 12 歳未満では（全体の 70%以上）antihemorrhagics〔9 例（81.8%）〕及び analgesics〔8 例（72.7%）〕、12 歳以上 18 歳未満では（全体の 70%以上）analgesics〔9 例（81.8%）〕であった。

曝露状況：

071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）及び SHP677-304 試験の試験終了時点で、ボニコグ　アルファを 6 歳未満に合計 69 回、6 歳以上 12 歳未満に合計 207 回、12 歳以上 18 歳未満に合計 137 回投与した（ISE/ISS Table 15.1.6.1.1.B）。

6 歳未満への 69 回の投与はすべて OD 治療のための投与であり、50 回（72.5%）は出血事象の治療のための投与、14 回（20.3%）は止血の維持のための投与、5 回（7.2%）は PK 及び PD 評価のための投与であった。6 歳未満ではアドベイトは OD 治療のために合計 6 回投与した。

6 歳以上 12 歳未満への 207 回の投与のうち、195 回は OD 治療のための投与、12 回は周術期の止血管理のための投与であった。207 回の投与のうち、152 回（73.4%）は出血事象の治療のための投与、32 回（15.5%）は止血の維持のための投与、10 回（4.8%）は手術のための投与、11 回（5.3%）は PK 及び PD 評価のための投与、2 回（1.0%）は投与理由が不明であった。アドベイトは合計 61 回投与し、このうち 55 回は OD 治療のための投与、6 回は周術期の止血管理のための投与であった。

12 歳以上 18 歳未満への 137 回の投与のうち、121 回は OD 治療のための投与、16 回は周術期の止血管理のための投与であった。137 回の投与のうち、98 回（71.5%）は出血事象の治療のための投与、14 回（10.2%）は止血の維持のための投与、15 回（10.9%）は手術のための投与、10 回（7.3%）は PK 及び PD 評価のための投与であった。アドベイトは合計 25 回投与し、すべて OD 治療のための投与であった。

全体で、6 歳未満に投与したボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 690.63（520.050） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 11,875.2（6,665.02） IU であった。6 歳以上 12 歳未満に投与したボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 932.15（1,003.008） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 41,523.8（48,589.38） IU であった。12 歳以上 18 歳未満に投与したボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 603.60（497.894） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 40,631.5（39,874.14） IU であった。

全体で、6 歳未満に投与したアドベイトの投与量の平均値（標準偏差）は 65.37（57.069） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 1,260.7（800.24） IU であった。6 歳以上 12 歳未満に投与したアドベイトの投与量の平均値（標準偏差）は 552.84（681.812） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 24,968.5（33,469.15） IU であった。12 歳以上 18 歳未満に投与したアドベイトの投与量の平均値（標準偏差）は 194.32（59.299） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 12,599.8（5,173.66） IU であった。

有害事象の概要：

併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）について、TEAE の概要を年齢層別に ISE/ISS Table 15.3.1.1.1.B に示した。238 件の TEAE のうち 106 件が 6 歳未満の 5 例（100.0%）に、67 件が 6 歳以上 12 歳未満の 10 例（90.9%）に、65 件が 12 歳以上 18 歳未満の 10 例（90.9%）にみられた。

OD 群／コホートの被験者では、6 歳未満の 5 例（100.0%）に 106 件、6 歳以上 12 歳未満の 10 例（90.9%）に 64 件、12 歳以上 18 歳未満の 9 例（100.0%）に 64 件の TEAE がみられた。手術を受けた被験者では、6 歳以上 12 歳未満の 2 例（66.7%）に 3 件、12 歳以上 18 歳未満の 1 例（33.3%）に 1 件の TEAE がみられた（ISE/ISS Table 15.3.1.1.1.B）。

程度が高度の TEAE（4 件）のうち 2 件が 6 歳未満の 1 例（20.0%）に、2 件が 6 歳以上 12 歳未満の 2 例（18.2%）にみられた。12 歳以上 18 歳未満では程度が高度の TEAE はみられなかった。

ボニコグ　アルファとの因果関係が否定できない TEAE は 12 歳以上 18 歳未満の被験者 1 例（9.1%）に 1 件みられた。ボニコグ　アルファと時間的に関連のある TEAE（20 件）のうち 5 件が 6 歳未満の 2 例（40.0%）に、9 件が 6 歳以上 12 歳未満の 6 例（54.5%）に、6 件が 12 歳以上 18 歳未満の 3 例（27.3%）にみられた。

重篤な有害事象（11 件）のうち 7 件が 6 歳未満の 3 例（60.0%）、4 件が 6 歳以上 12 歳未満の 3 例（27.3%）でみられた。

特に注目すべき TEAE である過敏症反応の可能性があると判断された 2 件の TEAE はいずれも 6 歳以上 12 歳未満〔2 例（18.2%）〕の被験者にみられた。

よくみられた有害事象：

すべての有害事象を年齢層別、MedDRA SOC 別及び PT 別に ISE/ISS Table 15.3.2.1.1.B に示した。6 歳未満の 2 例以上でみられた有害事象は、発熱〔4 例（80.0%）11 件〕、COVID-19〔4 例（80.0%）4 件〕、嘔吐〔3 例（60.0%）9 件〕、咳嗽〔3 例（60.0%）7 件〕、下痢〔2 例（40.0%）6 件〕、中耳炎〔2 例（40.0%）3 件〕、便秘、コロナウイルス感染、発疹及びサンバーン〔各 2 例（40.0%）2 件〕であった。6 歳以上 12 歳未満の 2 例以上でみられた有害事象は、上気道感染〔4 例（36.4%）7 件〕、口腔咽頭痛〔4 例（36.4%）4 件〕、咳嗽、鉄欠乏性貧血及び外傷性血腫〔各 2 例（18.2%）2 件〕であった。12 歳以上 18 歳未満の 2 例以上でみられた有害事象は、COVID-19〔3 例（27.3%）3 件〕、上気道感染〔2 例（18.2%）6 件〕、関節痛及び頭痛〔各 2 例（18.2%）4 件〕、インフルエンザ〔2 例（18.2%）3 件〕、咳嗽、鉄欠乏、鉄欠乏性貧血、悪心及び四肢痛〔各 2 例（18.2%）2 件〕であった。

全体として、併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）において、小児被験者の有害事象プロファイルに年齢層による明らかな差はみられなかった。

2.7.4.5.1.3 VWD の病型

併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）の安全性データの解析対象集団に含まれる小児被験者 27 例の VWD の病型別のサブグループ解析結果を以下に示した。

人口統計学的特性：

併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）に組み入れられた被験者全体で、1 型 VWD は 7 例（25.9%）、2A 型 VWD は 6 例（22.2%）、2B 型 VWD は 3 例（11.1%）、3 型 VWD は 11 例（40.7%）であった。OD 治療としてボニコグ　アルファを投与した 25 例のうち、5 例（20.0%）が 1 型 VWD、6 例（24.0%）が 2A 型 VWD、3 例（12.0%）が 2B 型 VWD、11 例（44.0%）が 3 型 VWD であった。手術を受けた 6 例のうち、3 例（50.0%）が 1 型 VWD、1 例（16.7%）が 2B 型 VWD、2 例（33.3%）が 3 型 VWD であった（表 2.7.4.1-3）。

既往歴：

多くの 1 型 VWD の被験者〔6 例（85.7%）〕、2A 型 VWD の被験者〔6 例（100.0%）〕、2B 型 VWD の被験者〔3 例（100.0%）〕、3 型 VWD の被験者〔11 例（100.0%）〕が、少なくとも 1 つの既往歴を有していた（ISE/ISS Table 15.1.4.1.2.B）。1 型 VWD で多かった既往歴（全体の 40%以上）は、外科および内科処置〔4 例（57.1%）〕、並びに感染症および寄生虫症〔3 例（42.9%）〕であった。2A 型 VWD で多かった既往歴（全体の 40%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害、並びに外科および内科処置〔各 3 例（50.0%）〕であった。2B 型 VWD で多かった既往歴（全体の 40%以上）は、臨床検査〔2 例（66.7%）〕であった。3 型 VWD で多かった既往歴（全体の 40%以上）は、血液およびリンパ系障害であった〔6 例（54.5%）〕。

併用薬：

多くの 1 型 VWD の被験者〔6 例（85.7%）〕、2A 型 VWD の被験者〔6 例（100.0%）〕、2B 型 VWD の被験者〔3 例（100.0%）〕、3 型 VWD の被験者〔11 例（100.0%）〕が、少なくとも 1 つの併用薬を使用していた（ISE/ISS Table 15.1.5.1.2.B）。最も多く（全体の 60%以上）使用された併用薬の薬効分類は、1 型 VWD では analgesics〔6 例（85.7%）〕、2A 型 VWD では antihemorrhagics〔6 例（100.0%）〕及び analgesics〔4 例（66.7%）〕、2B 型 VWD では analgesics〔3 例（100.0%）〕、antibacterials for systemic use、antihemorrhagics、anti-inflammatory and antirheumatic products、nasal preparations、ophthalmologicals 及び vaccines〔各 2 例（66.7%）〕、3 型 VWD では analgesics〔9 例（81.8%）〕、antianemic preparations〔8 例（72.7%）〕、antibacterials for systemic use 及び antihemorrhagics〔各 7 例（63.6%）〕であった。

曝露状況：

071102 試験のデータカットオフ日（2023 年 12 月 1 日）及び SHP677-304 試験の試験終了時点で、ボニコグ　アルファを 1 型 VWD に計 127 回、2A 型 VWD に計 57 回、2B 型 VWD に計 45 回、3 型 VWD に計 184 回投与した（ISE/ISS Table 15.1.6.1.2.B）。

1 型 VWD の被験者への 127 回の投与のうち、111 回は OD 治療のための投与、16 回は周術期の止血管理のための投与であった。127 回の投与のうち、84 回（66.1%）は出血事象の治療のための投与、22 回（17.3%）は止血の維持のための投与、15 回（11.8%）は手術のための投与、6 回（4.7%）は PK 及び PD 評価のための投与であった。アドベイトは計 45 回投与し、44 回は OD 治療のための投与、1 回は周術期の止血管理のための投与であった。45 回のうち 40 回（88.9%）は出血事象の治療のための投与、4 回（8.9%）は止血の維持のための投与、1 回（2.2%）は手術のための投与であった。全体で、1 型 VWD の被験者に投与したボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 929.46（1,262.069） IU/kg、投与単

位数の平均値（標準偏差）は 34,645.4（61,836.53） IU であった。1 型 VWD の被験者に投与したアドベイトの投与量の平均値（標準偏差）は 773.46（1,043.134） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 37,688.5（52,554.30） IU であった。

2A 型 VWD の被験者への 57 回の投与はすべて OD 治療のための投与であった。57 回の投与のうち、48 回（84.2%）は出血事象の治療のための投与、3 回（5.3%）は止血の維持のための投与、6 回（10.5%）は PK 及び PD 評価のための投与であった。アドベイトは投与しなかった。2A 型 VWD の被験者に投与したボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 468.72（579.226） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 30,757.5（40,710.62） IU であった。

2B 型 VWD の被験者への 45 回の投与のうち、41 回は OD 治療のための投与、4 回は周術期の止血管理のための投与であった。45 回の投与のうち、24 回（53.3%）は出血事象の治療のための投与、16 回（35.6%）は止血の維持のための投与、2 回（4.4%）は手術のための投与、3 回（6.7%）は PK 及び PD 評価のための投与であった。アドベイトは投与しなかった。2B 型 VWD の被験者に投与したボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 739.20（356.288） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 44,747.3（11,610.30） IU であった。

3 型 VWD の被験者への 184 回の投与のうち、176 回は OD 治療のための投与、8 回は周術期の止血管理のための投与であった。184 回の投与のうち、144 回（78.3%）は出血事象の治療のための投与、19 回（10.3%）は止血の維持のための投与、8 回（4.3%）は手術のための投与、11 回（6.0%）は PK 及び PD 評価のための投与、2 回（1.1%）は投与理由が不明であった。アドベイトは計 47 回投与し、このうち 42 回は OD 治療のための投与、5 回は周術期の止血管理のための投与であった。3 型 VWD の被験者に投与したボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は 800.93（449.668） IU/kg、投与単位数の平均値（標準偏差）は 36,525.5（33,554.19） IU であった。3 型 VWD の被験者に投与したアドベイトの投与量の平均値（標準偏差）は 181.98（164.087） IU/kg 投与単位数の平均値（標準偏差）は 8,742.0（5,968.83） IU であった。

有害事象の概要：

併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）について、TEAE の概要を VWD の型別に ISE/ISS Table 15.3.1.1.2.B に示した。238 件の TEAE のうち 95 件が 1 型 VWD の 5 例（71.4%）に、44 件が 2A 型 VWD の 6 例（100%）に、22 件が 2B 型 VWD の 3 例（100%）に、77 件が 3 型 VWD の 11 例（100.0%）にみられた。

OD 治療のためにボニコグ　アルファを投与した被験者では、1 型 VWD の 4 例（80.0%）に 94 件、2A 型 VWD の 6 例（100.0%）に 44 件、2B 型 VWD の 3 例（100.0%）に 21 件、3 型 VWD の 11 例（100.0%）に 75 件の TEAE がみられた。手術を受けた被験者では、1 型 VWD の 1 例（33.3%）に 1 件、2B 型 VWD の 1 例（100.0%）に 1 件、3 型 VWD の 1 例（50.0%）に 2 件の TEAE がみられた。試験中に手術を受けた 2A 型 VWD の被験者はいなかった。

程度が高度の TEAE（4 件）のうち 2 件が 1 型 VWD の 1 例（14.3%）に、1 件が 2B 型 VWD の 1 例（33.3%）に、1 件が 3 型 VWD の 1 例（9.1%）にみられた。2A 型 VWD では程度が高度の TEAE はみられなかった。

ボニコグ　アルファとの因果関係が否定できない TEAE は 3 型 VWD の 1 例（9.1%）に 1 件みられた。ボニコグ　アルファと時間的に関連のある TEAE（20 件）のうち、4 件が 1 型 VWD の 2 例（28.6%）に、5 件が 2A 型 VWD の 2 例（33.3%）に、2 件が 2B 型 VWD の 2 例（66.7%）に、9 件が 3 型 VWD の 5 例（45.5%）にみられた。

重篤な有害事象（11 件）のうち 8 件が 1 型 VWD の 4 例（57.1%）に、1 件が 2B 型 VWD の 1 例（33.3%）に、2 件が 3 型 VWD の 1 例（9.1%）にみられた。2A 型 VWD では重篤な有害事象はみられなかった。

特に注目すべき TEAE である過敏症反応の可能性があると判断された 2 件の TEAE はいずれも 3 型 VWD の被験者〔2 例（18.2%）〕にみられた。

よくみられた有害事象：

すべての有害事象を VWD の病型別、MedDRA SOC 別及び PT 別に ISE/ISS Table 15.3.2.1.2.B に示した。1 型 VWD の 2 例以上でみられた有害事象は、COVID-19〔4 例（57.1%）4 件〕、発熱〔3 例（42.9%）10 件〕、嘔吐〔3 例（42.9%）9 件〕、咳嗽〔3 例（42.9%）6 件〕、下痢〔2 例（28.6%）6 件〕、中耳炎〔2 例（28.6%）3 件〕、コロナウイルス感染、転倒、口腔咽頭痛、サンバーン及びウイルス感染〔各 2 例（28.6%）2 件〕、2A 型 VWD の 2 例以上でみられた有害事象は、頭痛〔2 例（33.3%）4 件〕及び四肢痛〔2 例（33.3%）2 件〕であった。2B 型 VWD ではいずれの TEAE も 1 例（33.3%）にのみみられた。3 型 VWD の 2 例以上でみられた有害事象は、上気道感染〔5 例（45.5%）8 件〕、咳嗽〔3 例（27.3%）4 件〕、鉄欠乏性貧血、悪心〔3 例（27.3%）3 件〕、便秘〔2 例（18.2%）3 件〕、腹痛、COVID-19、インフルエンザ及び小球性貧血〔各 2 例（18.2%）2 件〕であった。

全体として、併合解析（071102 試験及び SHP677-304 試験）において、1 型、2 型及び 3 型 VWD の被験者間で小児被験者の有害事象プロファイルに明らかな差はみられなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 前治療薬

該当せず。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

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

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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

2.7.4.5.5 過量投与

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

ボニコグ　アルファの依存性に関する情報はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

ボニコグ　アルファの離脱症状及び反跳効果を評価する試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）

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

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

2.7.4.6.2 VWD 患者を対象とした一般使用成績調査（国内）

ボンベンディ静注用 1300（以下、本剤）の投与を受けた VWD 患者を対象に、本剤が日本で販売開始された 2020 年 8 月より実施している一般使用成績調査（全例調査）では、2024 年 8 月 30 日時点で 18 歳未満の症例が 6 例（適応外使用）登録されており、内訳は、6 歳未満が 1 例、6 歳以上 12 歳未満が 1 例、12 歳以上 18 歳未満が 4 例であった。これらの症例の概要を表 2.7.4.6-1 及び表 2.7.4.6-2 に示す。出血時投与が 4 例及び周術期投与が 3 例で、1 例が出血時と周術期両方で本剤の投与を受けた。

出血時投与では、4 例の小児患者が 17 件の出血事象に対して本剤の投与を受けた。3 件が外傷性出血（1 件の鼻出血を含む）であり、14 件が自然出血であった。自然出血の 14 件のうち 13 件は同一症例における子宮内膜出血（月経過多又は不正性器出血）であった。4 例の小児患者の VWD の病型は、1 例が 1 型、2 例が 2A 型、1 例が 2B 型であった。本剤の止血効果は、いずれも「著効」又は「有効」と評価され、いずれの症例においても本剤の副作用は報告されていない。

周術期投与では、3 例の小児患者において手術が合計 4 件実施され、全て待期的手術であり、いずれも小手術であった。また、3 例の小児患者の VWD の病型は、2 例が 2A 型、1 例が不明であった。本剤の止血効果は、いずれも「著効」又は「有効」と評価され、いずれの症例においても本剤の副作用は報告されていない。

表 2.7.4.6-1　出血時投与を受けた症例の概要

症例	症例 1	症例 2	症例 3 (a)	症例 4
年齢（歳）	1[redacted]	1[redacted]	1[redacted]	[redacted]
性別	女性	男性	女性	男性
VWD 病型	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
出血部位	左中殿筋出血	左大腿筋肉出血	1)～12)子宮内膜（月経過多） 13)子宮内膜（不正性器出血）	1)及び 2)鼻
出血の重症度	中等度	中等度	1)～12)中等度 13)軽度	1)及び 2)中等度
出血の原因	外傷性出血	外傷性出血	1)～13)自然出血	1)自然出血 2)外傷性出血
止血効果*	有効	有効	著効	1)著効 2)有効

*臨床試験（071102 試験及び SHP677-304 試験）と同じ評価基準を用いた。
(a) 表 2.7.4.6-2 の症例 2 と同一の症例。

表 2.7.4.6-2　周術期投与を受けた症例の概要

症例	症例 1	症例 2 (a)	症例 3
年齢（歳）	1[redacted]	1[redacted]	1[redacted]
性別	男性	女性	女性
VWD 病型	[redacted]	[redacted]	[redacted]
手術予定の有無	待期的手術	待期的手術	待期的手術
手術の内容	歯肉切除・歯髄処置 ：上顎第一大臼歯う蝕	腹腔鏡下虫垂切除術 ：虫垂炎（保存加療後）	抜歯（2 件） ：歯列異常
手術の種類	小手術	小手術	小手術
本剤の投与状況	術前投与	術前及び術後投与	術前投与
止血効果*	有効	有効	著効

*臨床試験（071102 試験及び SHP677-304 試験）と同じ評価基準を用いた。
(a) 表 2.7.4.6-1 の症例 3 と同一の症例。

2.7.4.6.3 リアルワールドエビデンス研究（CCR-2024-200475 試験）（5.3.6-2、5.3.6-3）

本試験は、米国の小児遺伝性 VWD 患者を対象とした、外科的出血の予防又は治療における VONVENDI の実使用に関するレトロスペクティブ試験であり、[redacted]をスポンサーとして実施した。データは、手術前（最短 6 ヵ月間、最長 12 ヵ月間）及び手術後（最長 14 日間）に収集した。試験の対象は[redacted]に登録された VWD 患者で、外科手術時に 18 歳未満であり、少なくとも 1 件の外科的出血に対してボニコグ　アルファを投与した症例である。また、本試験のサブグループ解析は、重症 VWD 患者（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満と定義）のみを対象として実施した。

主要目的は、小児の VWD 患者の外科的出血の予防又は治療のための周術期（手術前、手術中及び手術後）におけるボニコグ　アルファの有効性及び安全性を小児の年齢コホート（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）ごとに記述することであった。

本試験の全体コホートには小児の VWD 患者 9 例が登録され、周術期にボニコグ　アルファが投与された。これらの患者のうち 4 例がサブグループ解析に含まれた。手術時の平均年

齢（標準偏差）は、全体コホートで 12.8（4.0）歳（範囲：6.0～17.0 歳）、サブグループで 13.3（4.8）歳（範囲：7.0～17.0 歳）であった。全体コホートの 2 例及びサブグループの 1 例が 12 歳未満で、その他の被験者は 12 歳以上 18 歳未満であった。6 歳未満の被験者はいなかった。被験者の多くは白人で、非ヒスパニック／ラテン系／スペイン系であった（CCR-2024-200475 Study Report Table 10.2.1.1.1）。

全体コホートの 9 例のうち 6 例（66.7%）が 1 型 VWD、3 例（33.3%）が 2A 型 VWD であった。サブグループでは、1 例（25%）が 1 型 VWD、3 例（75%）が 2A 型 VWD であった。診断に用いた VWF:RCo の平均値（標準偏差）は全体コホートで 28.1（20.5）、サブグループで 8.5（5.2）であり、その範囲は全体コホートで 4.0～55.0、サブグループで 4.0～13.0 であった。

全体コホート及びサブグループの両方に含まれた 2 例が、ベースライン時にボニコグ　アルファの定期補充療法を受けていた。（CCR-2024-200475 Study Report Table 10.2.2.2）。

全体コホートの 9 例における 12 件の外科手術（「消化器及び泌尿生殖器」、「耳、鼻及び喉」、「関節関連」及び「皮膚関連」）でボニコグ　アルファが 22 回投与された。また、サブグループの 4 例では 4 件の外科手術（「消化器及び泌尿生殖器」及び、「耳、鼻及び喉」）でボニコグ　アルファが 10 回投与された。全体コホートでは 5 件が大手術、7 件が小手術であった。サブグループでは 1 件が大手術、3 件が小手術であった。全体コホートでは、8 件（大手術 3 件及び小手術 5 件）の手術が成功と報告され、4 件（大手術及び小手術各 2 件）の手術の結果は報告されなかった。サブグループでは、2 件（大手術及び小手術各 1 件）の手術が成功と報告され、2 件（いずれも小手術）の手術の結果は報告されなかった（CCR-2024-200475 Study Report Table 10.2.2.5）。

報告された治療の理由に基づくと、全体コホートでは、ボニコグ　アルファが 9 件の手術で 9 回術前に投与され、4 件の手術で 7 回術後に投与された。サブグループでは、ボニコグアルファが 2 件の手術で 2 回術前に投与され、1 件の手術で 2 回術後に投与された。周術期の体重のデータが得られている患者における、術前及び手術当日のボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は、全体コホートで 43.0（14.4）IU/kg、サブグループで 43.9（16.5）IU/kg（いずれも範囲は 22.1-57.7 IU/kg）であった。術後のボニコグ　アルファの投与量の平均値（標準偏差）は、全体コホート及びサブグループいずれも 53.1（6.6）IU/kg（範囲は 40.2-57.7 IU/kg）であった。いずれの症例においても FVIII 製剤は投与されず、術後の出血も報告されていない（CCR-2024-200475 Study Report Table 10.3.1.3）。

安全性は、ヨーロッパ血友病安全性監視システム（EUHASS）プログラムで定義した報告された有害事象及び治療下でみられたその他の副作用（過敏症／アレルギー反応、血栓塞栓性事象、VWF に対するインヒビターの発生、治療下でみられた副作用、輸血感染症、悪性腫瘍、心血管イベント、神経学的事象及び死亡を含む）の件数及び頻度として要約した（CCR-2024-200475 Study Report Section 9.9.2.2）。

全体コホート及びサブグループのいずれにおいても、EUHASS プログラムで定義した有害事象及び治療下でみられた副作用はみられなかった。手術前の観察期間に、全体コホートでは 2 例で 3 件、サブグループでは 1 例で 2 件のアレルギー反応がみられたが、これらはボニコグ　アルファによるものではなく、pdVWF 濃縮製剤と関連したものであった。手術 1

日前から 14 日後までの期間に有害事象はみられなかった（CCR-2024-200475 Study Report Table 13 及び Table 14）。

2.7.4.7 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 M2.6.6（添付なし）

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-付録-1　ボニコグ　アルファの臨床試験一覧

試験番号／試験実施状況	試験デザイン	例数（安全性解析対象集団）	選択基準	治験薬及び投与量
071102 現在（2025 年 5 月）実施中	重度 VWD 患者を対象とした第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験	26 例	・重度 VWD と診断された者 a. 1 型 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満） b. 2A 型 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満）、2B 型 VWD（遺伝子型により診断）、2N 型 VWD（FVIII:C が 10%未満であり、過去に記録された遺伝学的特性を有する）、2M 型 VWD c. 3 型 VWD（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下） ・治療歴を有する被験者及び手術を受ける被験者の場合は、デスモプレシン酢酸塩水和物不耐容又は反応が不十分で、組入れ前 12 ヵ月以内に VWF 補充療法（VWF 製剤による治療）を必要とする出血が 1 回以上記録されており、過去の VWF 補充療法への曝露日数が 3 日以上である者 ・未治療の被験者の場合は、VWF 補充療法の前治療を受けたことがない者 ・18 歳未満の者	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）併用の有無を問わない〕 PK 及び PD 評価： ・ボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を単回静脈内投与した。 手術以外の出血事象に対する OD 治療： ・ボニコグ　アルファ（アドベイト 30～45 IU/kg の併用の有無を問わない）40 IU/kg～最大 80 IU/kg を静脈内投与した。治験担当医師が必要と判断した期間、8～24 時間ごとに投与した。 周術期の止血管理： ・大手術では VWF:RCo を正常値の 100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の 50%～60%となるよう投与量を調整した。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 評価の結果も考慮した。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。

表 2.7.4.8-付録-1　ボニコグ　アルファの臨床試験一覧（続き）

試験番号／試験実施状況	試験デザイン	例数（安全性解析対象集団）	選択基準	治験薬及び投与量
SHP677-304 完了	重度 VWD 患者を対象とした第 3b 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験	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 16 例〔小児・OD コホート（コホート 5）〕、4 例〔小児・手術を受けた被験者（コホート 3、4、5）〕	· 071301 試験又は 071102 試験を完了した被験者（又は 071102 試験で手術を完了し、引き続き OD 治療を希望する被験者） 新規被験者（コホート 4）については、 · 出血の管理のため VWF 濃縮製剤による補充療法を受けたことがある、重度 VWD と診断された者 a. 1 型 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満） b. 2A 型 VWD（多量体のパターンにより確認）、2B 型 VWD（遺伝子型により診断）、2M 型 VWD c. 3 型 VWD（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下） · VWF 製剤による OD 治療を少なくとも 12 ヵ月間受けており（かつ治験担当医師が定期補充療法を推奨している）、VWF 製剤による治療を必要とする自然出血が過去 12 ヵ月間に 3 回以上記録された者 · 12 歳以上の者	ボニコグ　アルファ（アドベイト併用の有無を問わない） 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）：ボニコグ　アルファ 50±10 IU/kg を週 1 回又は週 2 回投与した。 コホート 4（新規に組み入れられ、ボニコグ　アルファによる定期補充療法を受ける成人並びに 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者）：ボニコグ　アルファ 50±10 IU/kg を週 1 回投与した。 コホート 5（071102 試験からの移行被験者）：OD 治療を継続した。 すべてのコホートにおいて、大出血事象が発生した場合には、投与量の増量（ボニコグ　アルファを最大 80 IU/kg まで）及び投与頻度を増やすことが可能であった。

出典：071102 試験 iCSR 及び SHP677-304 試験 CSR

FVIII:C：FVIII 活性、OD：on-demand、PK：薬物動態、VWD：von Willebrand 病、VWF：von Willebrand 因子、VWF:Ag：VWF 抗原、VWF:RCo：von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（071102 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 3b 相継続投与試験（SHP677-304 試験） 2.7.6.2-1
補遺：死亡／重篤な有害事象の詳細 2.7.6-補遺-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ABR	annualized bleeding rate（年間出血率）
AE	adverse event（有害事象）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
APTT	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
$AUC_{0\text{-}96}$	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）
BMI	body mass index（体格指数）
CD4	cluster of differentiation 4（－）
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CL	total clearance after intravenous administration（全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed plasma concentration after dose administration（最高血漿中濃度）
CSR	clinical study report（総括報告書）
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）
EQ-5D	EuroQOL five-dimension questionnaire（－）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FVIII	factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FVIII:C	factor VIII coagulation activity（血液凝固第 VIII 因子活性）
HRQOL	health-related quality of life（健康関連の生活の質）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
iCSR	interim clinical study report（中間総括報告書）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
INR	international normalized ratio（国際標準比）
IR	incremental recovery（上昇回収率）
max	maximum（最大値）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
min	minimum（最小値）
MRT	mean residence time（平均滞留時間）
OD	on-demand（－）
PKPDAS	pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis set（薬物動態及び薬力学データの解析対象集団）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PedsQL	pediatric quality of life inventory（－）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PT	prothrombin time（プロトロンビン時間）
Q1	first quartile（第 1 四分位数）
Q3	third quartile（第 3 四分位数）
rFurin	recombinant furin（遺伝子組換えフューリン）
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）
SMQ	Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
$t_{1/2z}$	terminal phase half-life（終末相における消失半減期）
TEAE	treatment-emergent adverse event（－）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	実施地域	相	試験番号（評価・参考）	対象	試験デザイン	用法・用量	投与期間	症例数(a)	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
1	海外	3	071102 （評価）	小児の重度VWD患者	非盲検、非対照、多施設共同試験	PK及びPD評価 ボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg（単回静脈内投与） 手術以外の出血事象に対するOD治療 ボニコグ　アルファ 40～80 IU/kgを単独投与又はアドベイト 30～45 IU/kgと併用投与。以降は治験担当医師が必要と判断した期間、アドベイト併用の有無を問わず、8～24時間間隔で投与。 周術期の止血管理 大手術ではVWF:RCoを正常値の100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の50%～60%となるよう投与。ボニコグ　アルファの投与量及び投与頻度は、手術の種類、PK及びPD評価の結果（入手可能な場合）、VWF:RCo並びにFVIII:Cにより被験者ごとに決定。 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。	OD治療の観察期間は12ヵ月（継続投与試験へのロールオーバー被験者は最長18ヵ月）（±3週間）	OD群：25例（1例はOD群及び緊急手術群の両方に組み入れられた） 待期的手術群：1例 緊急手術群：1例	45	2017年11月～実施中（中間解析のデータカットオフ日：2023年12月1日）	5.3.5.2-1
2	海外	3b	SHP677-304 （評価）	小児及び成人の重度VWD患者(b)	前向き、非盲検、非対照、非無作為化、多施設共同試験	PK及びPD評価（コホート4のみ） ボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg（単回静脈内投与） 出血事象に対するOD治療 体重、VWDの病型、出血事象の重症度及び臨床検査結果に基づき被験者ごとに決定 周術期の止血管理 大手術ではVWF:RCoを正常値の100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の50%～60%となるよう投与。ボニコグ　アルファの投与量及び投与頻度は、手術の種類、PK及びPD評価の結果、VWF:RCo並びにFVIII:Cにより被験者ごとに決定。	OD治療の観察期間は最短12ヵ月間。最初の12ヵ月間の観察期間後、各被験者の国でボニコグアルファが市販されるまで、又は本試験での投与期間が最長3年となるまでのいずれか早い時点まで延長可能。	OD治療：16例 周術期の止血管理：4例	13	2019年4月～2025年1月	5.3.5.2-2

(a) 071102試験はデータカットオフ時点の組入れ例数

(b) 中間総括報告書は小児VWD病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ており、071102試験からSHP677-304試験のODコホートに移行した小児被験者及びSHP677-304試験中に手術を受けた小児被験者を対象とした。2025年[redacted]月に試験が完了（CSR作成が完了）したため、最終データに基づき2.7.6.2及び2.7.6.3を更新した。

4

2.7.6.1 小児患者を対象とした海外第 3 相非盲検試験（071102 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	重度 von Willebrand 病（VWD）と診断された小児を対象とした、出血事象の治療と管理における、単独投与又はルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、アドベイト）との併用投与でのボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）〔遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（rVWF）。以下、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（PK）を検討する第 3 相、前向き、多施設、非対照、非盲検試験
試験の目的	〔主目的〕 重度の遺伝性 VWD と診断された小児患者（18 歳未満）を対象として、手術以外の出血事象の治療と管理における、単独投与又はアドベイトとの併用投与でのボニコグ　アルファの止血効果及び安全性を評価する。 〔副目的〕 ・待期的手術又は緊急手術を受ける小児患者を対象として、周術期のボニコグ　アルファ最終投与後の止血効果を評価する。 ・ボニコグ　アルファを投与したときの有害事象を、発現頻度、程度及び重篤度により検討する。また、血栓塞栓性事象及び高度の過敏症事象についても検討する。 ・ボニコグ　アルファの PK を評価する。 〔探索的目的〕 ・健康関連の生活の質（HRQOL）を検討する。 ・医療資源利用を検討する。
試験デザイン	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。 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 つの年齢コホートにそれぞれ評価可能な被験者 8 例を組み入れることとし、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み入れ可能とした。 ・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 3 例以上を含む）。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。 米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁と協議及び合意の結果、治験依頼者は中間総括報告書（iCSR）（データカットオフ日：2023 年 12 月 1 日）作成までにコホート 3 の計画被験者数を 5 例（3 型 VWD と診断された被験者 2 例以上を含む）に変更し、OD 群への組入れを終了した。待期的手術及び緊急手術に伴う出血の治療と管理のための重度 VWD 患者の待期的手術群及び緊急手術群（以下、手術群）への組入れは継続した。 小手術又は大手術を受ける被験者については、必要に応じて術前及び術後にボニコグ　アルファを投与した。 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。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	OD 群への組入れ前に手術群に組み入れられた被験者については、対応する年齢コホートの組入れが既に完了している場合を除き、手術及び術後の治療完了後（医学的に適応がある場合は外科的／侵襲的処置から最長 4 ヵ月後まで）、OD 群に組入れ可能とした。 出血事象に対する OD 治療では、ボニコグ　アルファの初回投与量は 40～60 IU/kg とし、ベースラインの血液凝固第 VIII 因子（FVIII）が止血効果の得られる値を示した場合を除き、アドベイト 30～45 IU/kg を併用投与することとした。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。その後は、von Willebrand 因子（VWF）リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）及び FVIII 活性（FVIII:C）を維持するため、治験担当医師が必要と判断した期間、アドベイトの追加投与の有無にかかわらず、8～24 時間ごとに投与した。 周術期の止血管理では、大手術では VWF:RCo を正常値の 100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の 50%～60%となるようボニコグ　アルファを投与することとした。ボニコグ　アルファの投与量及び投与頻度は、手術の種類、PK 及び薬力学（PD）評価の結果（入手可能な場合）、VWF:RCo 並びに FVIII:C により被験者ごとに決定した。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（詳細は iCSR Section 9.4.1.1 参照）。 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 及び PD を評価した。なお、OD 群及び待期的手術群ではベースライン来院時に、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 PK 及び PD 評価を実施した。 本試験は小児を対象としていることから、採血の負担を軽減するため、PK 及び PD 評価のための採血は最小限とした。すなわち、被験者ごとに以下の 3 つの検体採取時点（sequence 1～3）に割り当て、投与前及び投与後の計 4 時点で PK 及び PD 評価用検体を採取した。 · 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
対象及び組入れ基準	1. 対象 小児の重度 VWD 患者 2. 選択基準 以下の基準をすべて満たす者を適格とした。 (1)　重度 VWD と診断された者（VWF:RCo が 20%未満と定義） a. 1 型 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満） b. 2A 型 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満）、2B 型 VWD（遺伝子型により診断）、2N 型 VWD（FVIII:C が 10%未満であり、過去に記録された遺伝学的特性を有する）、2M 型 VWD c. 3 型 VWD〔VWF 抗原（VWF:Ag）が 3 IU/dL 以下〕 (2)　スクリーニング時の年齢が 18 歳未満である者 (3)　被験者（適切な場合）及びその法的代理人の文書による同意が得られた者 (4)　妊娠可能な女性の場合、血清妊娠検査の結果が陰性である者 (5)　該当する場合、試験期間中の適切な避妊の実施に同意した者 (6)　治験担当医師及び治験依頼者によるスクリーニング前評価で、被験者及び／又は法定代理人に治験実施計画書の要件を遵守する意思及び能力があり、要件を遵守するうえで問題となるリスクがないと判断された者 治療歴を有する被験者及び手術を受ける被験者に対する追加の選択基準は以下のとおりであった。 (1)　デスモプレシン酢酸塩水和物に不耐容又は反応が不十分である者 (2)　組入れ前 12 ヵ月以内に VWF 補充療法（VWF 製剤による治療）を必要とする出血が 1 回以上記録されており、過去の VWF 補充療法への曝露日数が 3 日以上である者 未治療の被験者に対する追加の選択基準は以下のとおりであった。 (1)　過去に VWF 補充療法の治療を受けたことがない者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び組入れ基準（続き）	3. 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する者は不適格とした。 (1) pseudo VWD 又は他の遺伝性若しくは後天性凝固障害（質的及び量的血小板異常症、INR が 1.4 超増加等）と診断された者 (2) VWF に対するインヒビターが発生したことがある又はスクリーニング時に発生している者 (3) FVIII に対するインヒビターが発生したことがある又は現在発生している者（Nijmegen assay で 0.4 BU 以上又は Bethesda assay で 0.6 BU 以上） (4) 過去に VWF:RCo の消失半減期が 6 時間未満であった記録がある者 (5) マウス又はハムスター由来タンパク質など、治験薬の成分に対する既知の過敏症を有する者 (6) 免疫学的疾患（季節性アレルギー性鼻炎／結膜炎／喘息、食物アレルギー及び動物アレルギーを除く）の既往歴を有する者 (7) 血栓塞栓性事象の既往歴を有する者 (8) ヒト免疫不全ウイルス陽性であり、CD4 細胞数が 200/mm^3 未満の者 (9) 被験者にさらなるリスクをもたらす可能性がある臨床的に問題となる併存疾患（コントロール不良の高血圧、がん等）を有すると治験担当医師により判断された者 (10) 重大な肝疾患と診断された者〔ALT が基準値上限の 5 倍、低アルブミン血症、門脈圧亢進症（原因不明の脾腫、食道静脈瘤の既往等）、Child-Pugh 分類 B 又は C に分類される肝硬変等〕 (11) 腎疾患と診断され、血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の者 (12) 同意（又はアセント）署名前 30 日以内に、抗レトロウイルス化学療法以外の免疫調節薬（α－インターフェロン、副腎皮質ステロイド剤等）による治療を、ヒドロコルチゾン 10 mg/日超に相当する用量で受けた者（軟膏、点鼻薬等の局所治療は除く） (13) 女性の場合、同意〔又はアセント（適切な場合）〕取得時に妊娠中又は授乳中である者 (14) アドベイト併用の有無を問わず、組入れ前 30 日以内にボニコグ　アルファ以外の治験薬又は医療機器の臨床試験に参加した、又は試験期間中に参加する予定である者 (15) 被験者の法的代理人が、治験担当医師の家族又は従業員である者
被験者数	計画例数 · OD 群：24 例以上（各コホートに 8 例） · 待期的手術群及び緊急手術群：10 例以上〔12 件以上の手術（任意のコホートで 3 件以上の大手術、及び各コホート 3 件、最大 9 件の小手術）〕。OD 群に組み入れられた被験者も含む。 組入れ例数 · OD 群：25 例（1 例は OD 群及び緊急手術群の両方に組み入れられた） · 待期的手術群：1 例 · 緊急手術群：1 例 解析例数 · 安全性データの解析対象集団：26 例（OD 群 25 例、待期的手術群 1 例及び緊急手術群 1 例） · 最大の解析対象集団（FAS）：19 例（OD 群 18 例、待期的手術群 1 例及び緊急手術群 1 例）
投与方法・投与量及び投与期間	ボニコグ　アルファ及びアドベイトを静脈内投与した。OD 治療の観察期間は 12 ヵ月（継続投与試験へのロールオーバー被験者は最長 18 ヵ月）（±3 週間）とした。投与量は試験デザインの項を参照のこと。
評価項目及びその評価基準	主要評価項目 止血効果。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（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。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準（続き）	副次評価項目 〈有効性〉 · 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 〈安全性〉 · 器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現頻度及び程度 · 血栓塞栓性事象の発現頻度 · 高度の過敏症反応の発現頻度 · VWF 及び FVIII に対する中和抗体の発現 · VWF に対する結合抗体の発現 · チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来タンパク質、マウス免疫グロブリン G（IgG）及び遺伝子組換えフューリン（rFurin）に対する抗体の発現 〈PK 及び PD〉 · 各評価時点における PK〔VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF コラーゲン結合活性（VWF:CB）〕及び PD 活性（FVIII:C） · 各年齢コホートにおける VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96}$ の点推定値 探索的評価項目 · スクリーニング時の年齢が 2 歳以上 18 歳未満の被験者の HRQOL 1. 全般：Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）、Parent-proxy version 13 歳以上 18 歳未満：PedsQL Child report for children（23 項目） 8 歳以上 12 歳以下：PedsQL Child report for children（23 項目） 5 歳以上 7 歳以下：PedsQL Parent report for young children（23 項目） 2 歳以上 4 歳以下：PedsQL Parent report for toddlers（21 項目） 2. 健康状態：EuroQOL five-dimension questionnaire（EQ-5D）、youth version（7 歳以上）及び parent-proxy version 1（4 歳以上 7 歳未満） 3. 痛み：visual analog scale · 医療資源利用（入院、救急外来受診、医師の診察、学校を欠席した日数）
統計手法	解析対象集団 · All subjects enrolled set：同意・説明文書（又はアセント）に署名したすべての被験者 · 安全性データの解析対象集団：アドベイト併用の有無を問わず、治験薬（ボニコグアルファ）を投与されたすべての被験者。安全性の解析は、安全性データの解析対象集団を対象として実施した。 · 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の解析は、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。 · PK 及び PD データの解析対象集団（PKPDAS）：組み入れられた被験者のうち、必要なウォッシュアウト期間を完了し、ボニコグ　アルファを投与され、投与時に活動的な出血がみられず、PK 及び PD 評価中に出血事象がみられず、ボニコグ　アルファ投与後に少なくとも 1 つ以上の定量可能な PK 又は PD の測定値が得られたすべての被験者。PK 及び PD の解析は、PKPDAS を対象として実施した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	主要評価項目の解析 止血効果について、止血効果判定（著効=1、有効=2、やや有効=3 及び無効=4）に基づきスコアを割り当て後、平均スコアを算出した。治療が奏効した被験者の割合及びその両側 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。統計的仮説検定は実施しなかった。 副次評価項目の解析 〈有効性〉 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を FAS 全体、年齢コホート及び VWD の病型別に示した。また、ボニコグ　アルファ及びアドベイトを投与されたすべての出血事象の特徴を、出血部位、出血の原因、出血の重症度及び VWD の病型別に示した。これらの要約統計量は、FAS 全体及び年齢コホート別に示した。 術前、術中及び術後の投与を含む、手術 1 回あたりのボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数及び投与量（IU/kg）を、FAS 全体、年齢コホート、VWD の病型及び手術の種類別に示した。 アドベイト併用の有無を問わず、術中及び術後におけるボニコグ　アルファの体重あたりの 1 日投与量（IU/kg）の要約統計量を FAS 全体で示した。 待期的手術群及び緊急手術群における全般的止血効果及び術中の止血効果判定（出血事象の件数及び割合）を、FAS 全体、年齢コホート、VWD の病型及び手術の種類別に示した。また、止血効果が「奏効」又は「有効」であった被験者数及び割合を解析し、95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。 被験者の日誌から得られた出血事象の情報（出血の種類、出血部位、出血の原因及び出血の重症度）及び各出血事象の治療のために投与されたボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与回数及び投与量（IU/kg）を FAS 及び治験実施計画書に適合した対象集団を用いて要約した。またこれらの項目の一覧表を、FAS を用いて作成した。 FAS のうち、手術を受けた被験者については、手術報告書及び失血量の電子症例報告書から得られた情報について、手術に関連する止血効果の評価とともに一覧表に示した。 多重性の調整は行わなかった。 〈安全性〉 以下の安全性評価項目について、例数、発現頻度及び両側 95%信頼区間を要約した。95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。 · 治験薬との因果関係が関連ありの有害事象及び重篤な有害事象 · 高度の有害事象及び重篤な有害事象 · 血栓塞栓性事象〔ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）広域〕 · 過敏症反応〔SMQ 広域〕 · VWF 及び FVIII に対する中和抗体の発現 · VWF に対する結合抗体の発現 · CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する抗体の発現 有害事象は MedDRA Ver.27.0 を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語別に示した。治験薬との因果関係及び程度別の有害事象の表を作成した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）は治験薬の投与開始後に発現した有害事象と定義した。TEAE 発現前の最終投与が OD の投与の場合は OD の TEAE とし、周術期の投与の場合は周術期の TEAE とした。10%以上にみられた TEAE を基本語別、並びに器官別大分類及び基本語別に示した。時間的に関連のある有害事象は、治験薬との因果関係を問わず、投与中又は投与後 24 時間以内（発現時刻が不明の場合は 1 日以内）に発現した有害事象と定義した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、治験薬との因果関係が「たぶん関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象と定義した。「おそらく関連なし」と判定された有害事象は関連なしとして取り扱った。 血液学的検査、生化学検査及び凝固パネル 2〔VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C（凝固一段法）〕について、実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量及びシフトテーブルを示した。凝固パネル 1（VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag、FVIII:C、PT、INR 及び APTT）、免疫検査（VWF 及び FVIII に対する中和抗体、並びに VWF、CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する抗体の陽性結果等）、ウイルス血清検査、尿検査及び妊娠検査について、要約統計量を示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	心電図について、心電図異常の結果を一覧表に示した。 バイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量について、要約統計量を算出するとともに一覧表を作成した。 〈PK 及び PD〉 VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C について、ベースライン補正あり及びベースライン補正なしのそれぞれについて、全体、年齢コホート別、VWD の病型別及び各評価時点別に要約した。 VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の $AUC_{0\text{-}96}$、C_{max}、t_{max} について、ベースライン補正あり及びベースライン補正なしのそれぞれについて、全体及び年齢コホート別に点推定値を示した。これらのパラメータは、少数回採血により取得したデータに基づくノンコンパートメント解析によって算出した。 〈探索的評価項目〉 FAS を対象として、医療資源利用に関して要約し、一覧表を作成した。試験期間中のプライマリケア（VWD 関連）受診回数、病院受診回数、救急外来受診回数及び学校の欠席日数を、全体、年齢コホート及び VWD の病型別に示した。また、生活の質について、OD 群の被験者を対象として、スクリーニング時及び試験終了時における PedsQL 及び EQ-5D スコアの要約統計量を算出するとともに一覧表を作成した。
施設数	45 施設（米国、フランス、イタリア、ドイツ、ロシア、トルコ、オーストリア、スペイン、ベルギー、チェコ共和国、オランダ、ウクライナ及び英国）
試験期間	2017 年 11 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 実施中（中間解析のデータカットオフ日：2023 年 12 月 1 日）

2.7.6.1.2 試験成績（データカットオフ日：2023 年 12 月 1 日）

2.7.6.1.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

OD 群では、25 例にボニコグ　アルファが少なくとも 1 回投与され、7 例（28.0%）にアドベイトが少なくとも 1 回投与された。24 例が試験を完了し、1 例（4.0%）が PK 及び PD 評価のための投与後 319 日目に医師判断（定期補充療法の開始）により試験を中止した（最終投与は 313 日目）。待期的手術群では、1 例にボニコグ　アルファが投与され、試験を完了した。緊急手術群では、1 例にボニコグ　アルファ及びアドベイトが投与され、試験を完了した。緊急手術群の 1 例は、OD 群にも組み入れられた。

安全性データの解析対象集団に 26 例が採用された。PK 及び PD 評価のための投与を受け、その後治療を必要とする出血事象がみられなかった 7 例を除き、19 例が FAS に採用された。19 例の内訳は、OD 群 18 例、待期的手術群 1 例及び緊急手術群 1 例であり、1 例は OD 群及び緊急手術群の両方に組み入れられた。治験実施計画書に適合した対象集団には、重大な治験実施計画書からの逸脱（原資料の欠如及び多くの有効性データの欠測）により、有効性解析に影響を及ぼす可能性がある 1 例を除き、18 例が採用された。

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.1-2 に示した。

OD 群では、VWD の病型は、1 型 5 例、2A 型 6 例、2B 型 3 例及び 3 型 11 例であった。年齢の平均値（標準偏差）は 10.2（5.19）歳、中央値は 11.0 歳（範囲：1～17 歳）であった。15 例（60.0%）が女性であり、このうち 6 例（40.0%）が潜在的に妊娠可能であった。被験者の多くが白人〔21 例（91.3%）〕であり、非ヒスパニック／ラテン系〔21 例

（87.5%）〕であった（割合はいずれも値が報告された被験者数に基づく）。地域は米国 10 例（40.0%）及び欧州 15 例（60.0%）であった。

待期的手術群の 1 例は、[redacted] 型 VWD、12 歳、[redacted]性、白人、非ヒスパニック／ラテン系、米国の被験者であった。

緊急手術群の 1 例は、[redacted] 型 VWD、6 歳、[redacted]性（妊娠の可能性なし）、白人、非ヒスパニック／ラテン系、米国の被験者であった。

年齢区分別では、OD 群は 12 歳以上 18 歳未満 9 例（36.0%）、6 歳以上 12 歳未満 11 例（44.0%）、6 歳未満 5 例（20.0%：2 例が [redacted] 歳、2 例が [redacted] 歳及び 1 例が [redacted] 歳）であり、待期的手術群及び緊急手術群各 1 例は、それぞれ 12 歳以上 18 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満であった。

表 2.7.6.1-2　被験者背景（安全性データの解析対象集団）

Parameter Response or Statistic	OD (N=25)	Elective Surgery (N=1)	Emergency Surgery (N=1)	Total (N=26)
Age				
n	25	1	1	26
Mean (SD)	10.2 (5.19)	12.0 (-)	6.0 (-)	10.3 (5.10)
Median	11.0	[redacted]	[redacted]	11.0
Min, max	1, 17			1, 17
Age category, n (%)				
≥12 to <18 years	9 (36.0)	[redacted]		10 (38.5)
≥6 to <12 years	11 (44.0)			11 (42.3)
<6 years	5 (20.0)			5 (19.2)
Sex [n (%)]				
Male	10 (40.0)	[redacted]		11 (42.3)
Female	15 (60.0)			15 (57.7)
Subject of childbearing potential, n (%) [a]				
Yes	6 (40.0)	[redacted]		6 (40.0)
No	9 (60.0)			9 (60.0)
Race, n (%)				
White	21 (91.3)	1 (100)	1 (100)	22 (91.7)
Asian	1 (4.3)	0	0	1 (4.2)
Multiple	1 (4.3)	0	0	1 (4.2)
Not reported	2	0	0	2
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	3 (12.5)	0	0	3 (12.0)
Not Hispanic or Latino	21 (87.5)	1 (100)	1 (100)	22 (88.0)
Not reported	1	0	0	1
Region, n (%)				
United states	10 (40.0)	1 (100)	1 (100)	11 (42.3)
Europe	15 (60.0)	0	0	15 (57.7)
Weight (kg)				
n	25	1	1	26
Mean (SD)	43.69 (24.771)	[redacted].80 (-)	[redacted].20 (-)	44.04 (24.336)
Median	44.00	[redacted].80	[redacted].20	47.50
Min, max	10.6, 103.0	[redacted].8, [redacted].8	[redacted].2, [redacted].2	10.6, 103.0
Height (cm)				
n	25	1	1	26
Mean (SD)	140.3 (29.50)	[redacted].4 (-)	[redacted].0 (-)	140.7 (29.01)
Median	154.0	[redacted].4	[redacted].0	153.2
Min, max	76, 177	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	76, 177

表 2.7.6.1-2　被験者背景（安全性データの解析対象集団）（続き）

Parameter Response or Statistic	OD (N=25)	Elective Surgery (N=1)	Emergency Surgery (N=1)	Total (N=26)
BMI (kg/m^2)				
n	25	1	1	26
Mean (SD)	20.22 (6.295)	2[redacted].73 (-)	1[redacted].32 (-)	20.32 (6.187)
Median	18.59	2[redacted].73	1[redacted].32	18.68
Min, max	12.8, 40.7	2[redacted].7, 2[redacted].7	1[redacted].3, 1[redacted].3	12.8, 40.7
VWD type [n (%)]				
Type 1	5 (20.0)	[redacted]		6 (23.1)
Type 2A	6 (24.0)			6 (23.1)
Type 2B	3 (12.0)			3 (11.5)
Type 2M	0			0
Type 2N	0			0
Type 3	11 (44.0)			11 (42.3)
Not applicable	0			0

Source: Interim Clinical Study Report Table 15.1.4.1.4、Table 15.1.4.2.4
%: percentage of subjects (n) based on all subjects with reported values in the analysis set within each column (N); n: number of subjects with available data; N: total number of subjects in the analysis set within each column
Age as reported at the time of screening.
Subjects could appear in more than 1 column, depending on the treatment received throughout the study (ie, the subject included in the emergency surgery arm received OD treatment and was included in the OD treatment arm). These subjects were counted only once in Total column.
Baseline was defined as the last nonmissing (scheduled or unscheduled) measurement obtained before the first rVWF administration in the study.
a Percentages were based on female subjects.

2.7.6.1.2.2 有効性の結果

（1）主要評価項目

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（アドベイト併用の有無を問わない）が投与された。

主要評価項目である止血効果について、FAS 全例〔18 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。

（2）副次評価項目

1）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

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%）の止血効果判定が「著効」〔97 件（99%）〕又は「有効」〔1 件（1%）〕であった。

2）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（必要な場合）の投与回数及び投与量

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、ボニコグ　アルファを追加投与及び／又はアドベイトの単回投与を併用した出血事象は少数であった。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。

ボニコグ　アルファを投与された出血事象 104 件のうち、アドベイトを併用投与した出血事象は 28 件であり、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。

以上の結果から、成人と同様に、小児患者においても、ボニコグ　アルファの単独投与によりアドベイトの併用なく出血事象に対する OD 治療が可能であることが示された。

3）周術期の止血管理

待期的手術又は緊急手術（いずれも小手術）を受けた被験者 2 例における全般的止血効果は、いずれも「著効」であった。

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）は、いずれの手術も「著効」であった。

（3）探索的評価項目

PedsQL の結果、身体的、感情的及び社会的機能並びに身体的な健康が、10 代（13～18 歳）及び小児（8～12 歳）において、試験終了時に改善していることが示唆された。

EQ-5D に対する反応では、機能的状態に関するドメインにおける問題は全くないか最小限であることが示唆され、スクリーニング時と試験終了時に大きな違いはみられなかった。

Visual Analogue Scale スコアについては、いずれの年齢層においても試験期間を通じて高値であり、ベースラインから高値であったことから天井効果によるものと考えられ、改善効果を示すことは困難であったと考えられた。

VWD に関連した医療資源利用は概して少なかった。

2.7.6.1.2.3 PK 及び PD の結果

本試験では、小児被験者からの採血を最小限とするため、少数回採血により取得したデータを用いて、3 つの年齢コホート（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）においてボニコグ　アルファを静脈内投与したときの PK（VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB）及び PD（FVIII:C）を評価した。

各被験者から得られた結果を統合したデータの各評価時点の中央値を用いて評価した VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の推移は、成人を対象とした過去の臨床試験の結果と同様であった。

3 つの年齢コホートの小児被験者にボニコグ　アルファ 50±5 IU/kg を静脈内投与したときの VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の曝露量〔$AUC_{0\text{-}96}$ 及び C_{max}（ベースライン補正あり又はベースライン補正なし）〕には、年齢コホート間でばらつきがみられた。しかしながら、当該曝露量パラメータは少数回採血により採取したデータを用いたノンコンパートメント解析により算出したため、パラメータの結果の解釈には留意する必要がある。

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

（1）有害事象の概略

TEAE の概略を表 2.7.6.1-3 に示した。

TEAE の発現頻度は、OD 群 92.0%（23/25 例）、手術群 100%（2/2 例）及び全体で 92.3%（24/26 例）であった。TEAE の多く（80.8%）は、程度が軽度であった。高度の TEAE は OD 群の 2 例に 3 件（発熱、尿路感染及び外傷性血腫）みられた。ボニコグ　アルファとの因果関係が否定できない TEAE は、OD 群の 1 例（中等度の悪心）にみられた。試験手順との因果関係が否定できない TEAE は、手術群 1 例（軽度の失神寸前の状態）にみられた。ボニコグ　アルファと時間的に関連のある TEAE の発現頻度は 34.6%（9/26 例）、アドベイトと時間的に関連のある TEAE の発現頻度は 11.5%（3/26 例）であった。

重篤な TEAE の発現頻度は 19.2%（5/26 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡、治験薬の投与中止に至った TEAE、血栓塞栓性事象及び高度の過敏症反応はみられなかった。

表 2.7.6.1-3　TEAE の概略（安全性データの解析対象集団）

	Total (N=26)		OD (N=25)		Surgery (N=2)	
	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Any TEAEs	24 (92.3)	125	23 (92.0)	122	2 (100)	3
TEAEs related to vonicog alfa	1 (3.8)	1	1 (4.0)	1	0	0
TEAEs related to ADVATE	0	0	0	0	0	0
TEAEs related to study procedure	1 (3.8)	1	0	0	1 (50.0)	1
TEAEs temporally associated with vonicog alfa	9 (34.6)	13	9 (36.0)	13	0	0
TEAEs temporally associated with ADVATE	3 (11.5)	3	3 (12.0)	3	0	0
TEAEs by severity						
Mild	21 (80.8)	84	20 (80.0)	81	2 (100)	3
Moderate	16 (61.5)	38	16 (64.0)	38	0	0
Severe	2 (7.7)	3	2 (8.0)	3	0	0
Any serious TEAEs	5 (19.2)	6	5 (20.0)	6	0	0
Serious TEAEs related or temporally associated with vonicog alfa/ADVATE	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs by severity						
Mild	2 (7.7)	2	2 (8.0)	2	0	0
Moderate	1 (3.8)	1	1 (4.0)	1	0	0
Severe	2 (7.7)	3	2 (8.0)	3	0	0
Any local TEAEs	20 (76.9)	76	20 (80.0)	75	1 (50.0)	1
Any systemic TEAEs	19 (73.1)	49	18 (72.0)	47	2 (100)	2
TEAEs leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0
Any life-threatening TEAEs	0	0	0	0	0	0
Any thromboembolic events	0	0	0	0	0	0
Any allergic reactions to vonicog alfa or ADVATE	0	0	0	0	0	0
Any severe hypersensitivity reactions	0	0	0	0	0	0

Source: Interim Clinical Study Report Table 15.3.1.1.1、Table 15.3.1.1.3、Table 15.3.1.1.5
A TEAE was an AE which started during or after first administration of study drug. A related TEAE was a TEAE indicated as "possibly related" or "probably related" on the eCRF. A temporally associated AE was an AE which began during infusion or within 24 hours (or 1 day where time of onset is not available) after completion of the infusion, irrespective of being related or not related to treatment.
Missing severity or relationship to study drug was imputed as described in the statistical analysis plan.

（2）すべての有害事象

すべての TEAE を表 2.7.6.1-4 に示した。

TEAE の発現頻度は全体で 92.3%（24/26 例）であり、OD 群 92.0%（23/25 例）及び手術群 100%（2/2 例）であった。最も発現頻度が高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」〔50.0%（13/26 例）〕であった。最もよくみられた TEAE は、嘔吐、発熱及び上気道感染であった〔各 15.4%（4/26 例）〕。OD 群 1 例でみられた悪心（程度：中等度）のボニコグ　アルファとの因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.1-4　すべての TEAE（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	全体 (N=26)	OD 群 (N=25)	手術群 (N=2)
全体	24 (92.3)	23 (92.0)	2 (100)
血液およびリンパ系障害	8 (30.8)	8 (32.0)	0
鉄欠乏性貧血	3 (11.5)	3 (12.0)	0
貧血	2 (7.7)	2 (8.0)	0
小球性貧血	2 (7.7)	2 (8.0)	0
失血性貧血	1 (3.8)	1 (4.0)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (3.8)	1 (4.0)	0
心筋緻密化障害	1 (3.8)	1 (4.0)	0
眼障害	2 (7.7)	2 (8.0)	0
結膜出血	1 (3.8)	1 (4.0)	0
眼刺激	1 (3.8)	1 (4.0)	0
胃腸障害	10 (38.5)	10 (40.0)	0
嘔吐	4 (15.4)	4 (16.0)	0
下痢	3 (11.5)	3 (12.0)	0
便秘	2 (7.7)	2 (8.0)	0
腹痛	2 (7.7)	2 (8.0)	0
悪心	2 (7.7)	2 (8.0)	0
腹部ヘルニア	1 (3.8)	1 (4.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (3.8)	1 (4.0)	0
埋伏歯	1 (3.8)	1 (4.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (19.2)	5 (20.0)	0
発熱	4 (15.4)	4 (16.0)	0
インフルエンザ様疾患	1 (3.8)	1 (4.0)	0
医療機器使用部位発疹	1 (3.8)	1 (4.0)	0
感染症および寄生虫症	13 (50.0)	13 (52.0)	1 (50.0)
上気道感染	4 (15.4)	4 (16.0)	0
中耳炎	3 (11.5)	2 (8.0)	1 (50.0)
インフルエンザ	2 (7.7)	2 (8.0)	0
上咽頭炎	2 (7.7)	2 (8.0)	0
副鼻腔炎	2 (7.7)	2 (8.0)	0
気管気管支炎	1 (3.8)	1 (4.0)	0
咽頭炎	1 (3.8)	1 (4.0)	0
皮膚真菌感染	1 (3.8)	1 (4.0)	0
胃腸炎	1 (3.8)	1 (4.0)	0
手足口病	1 (3.8)	1 (4.0)	0
蠕虫感染	1 (3.8)	1 (4.0)	0
シラミ寄生	1 (3.8)	1 (4.0)	0
肺炎	1 (3.8)	1 (4.0)	0
歯膿瘍	1 (3.8)	1 (4.0)	0
尿路感染	1 (3.8)	1 (4.0)	0
ブドウ球菌性尿路感染	1 (3.8)	1 (4.0)	0
血管デバイス感染	1 (3.8)	1 (4.0)	0
ウイルス性上気道感染	1 (3.8)	0	1 (50.0)
エルシニア感染	1 (3.8)	1 (4.0)	0

表 2.7.6.1-4 すべての TEAE（安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	全体 (N=26)	OD 群 (N=25)	手術群 (N=2)
傷害、中毒および処置合併症	9 (34.6)	9 (36.0)	0
動物咬傷	1 (3.8)	1 (4.0)	0
転倒	1 (3.8)	1 (4.0)	0
異物誤飲	1 (3.8)	1 (4.0)	0
歯肉損傷	1 (3.8)	1 (4.0)	0
免疫反応	1 (3.8)	1 (4.0)	0
注入に伴う反応	1 (3.8)	1 (4.0)	0
靭帯捻挫	1 (3.8)	1 (4.0)	0
鼻部損傷	1 (3.8)	1 (4.0)	0
引っかき傷	1 (3.8)	1 (4.0)	0
皮膚擦過傷	1 (3.8)	1 (4.0)	0
外傷性血腫	1 (3.8)	1 (4.0)	0
創部分泌	1 (3.8)	1 (4.0)	0
臨床検査	1 (3.8)	1 (4.0)	0
C－反応性蛋白増加	1 (3.8)	1 (4.0)	0
B 型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (3.8)	1 (4.0)	0
代謝および栄養障害	3 (11.5)	3 (12.0)	0
食物不耐性	1 (3.8)	1 (4.0)	0
過小食	1 (3.8)	1 (4.0)	0
鉄欠乏	1 (3.8)	1 (4.0)	0
ビタミン D 欠乏	1 (3.8)	1 (4.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (11.5)	3 (12.0)	0
関節痛	1 (3.8)	1 (4.0)	0
背部痛	1 (3.8)	1 (4.0)	0
筋力低下	1 (3.8)	1 (4.0)	0
頚部痛	1 (3.8)	1 (4.0)	0
四肢痛	1 (3.8)	1 (4.0)	0
神経系障害	3 (11.5)	2 (8.0)	1 (50.0)
熱性痙攣	1 (3.8)	1 (4.0)	0
頭痛	1 (3.8)	1 (4.0)	0
意識消失	1 (3.8)	1 (4.0)	0
失神寸前の状態	1 (3.8)	0	1 (50.0)
精神障害	2 (7.7)	2 (8.0)	0
強迫性障害	1 (3.8)	1 (4.0)	0
不安	1 (3.8)	1 (4.0)	0
気分動揺	1 (3.8)	1 (4.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (3.8)	1 (4.0)	0
精巣痛	1 (3.8)	1 (4.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (23.1)	6 (24.0)	0
咳嗽	3 (11.5)	3 (12.0)	0
口腔咽頭痛	2 (7.7)	2 (8.0)	0
鼻閉	1 (3.8)	1 (4.0)	0
湿性咳嗽	1 (3.8)	1 (4.0)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (19.2)	5 (20.0)	0
発疹	3 (11.5)	3 (12.0)	0
ざ瘡	1 (3.8)	1 (4.0)	0
おむつ皮膚炎	1 (3.8)	1 (4.0)	0
皮膚病変	1 (3.8)	1 (4.0)	0

出典：iCSR Table 15.3.1.3.1、Table 15.3.1.3.1.1、Table 15.3.1.3.1.2
例数（%）
MedDRA/J Ver.27.0

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な TEAE 及び重篤な TEAE 発現症例一覧を、それぞれ表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示した。

重篤な TEAE は OD 群 5 例（6 件）にみられ、手術群ではみられなかった。程度は、軽度 2 件（エルシニア感染及び強迫性障害）、中等度 1 件（血管デバイス感染）及び高度 3 件（発熱、尿路感染及び外傷性血腫）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE はみられなかった。

重篤な TEAE の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

表 2.7.6.1-5　重篤な TEAE（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 　基本語	全体 （N=26）
全体	5 (19.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)
発熱	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	3 (11.5)
尿路感染	1 (3.8)
血管デバイス感染	1 (3.8)
エルシニア感染	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.8)
外傷性血腫	1 (3.8)
精神障害	1 (3.8)
強迫性障害	1 (3.8)

出典：iCSR Table 15.3.1.11.1
例数（%）
MedDRA/J Ver.27.0

表 2.7.6.1-6　重篤な TEAE 発現症例一覧

被験者番号	年齢／性別	TEAE（基本語）	発現日（投与後日数）	持続期間 (a)	程度	重篤／非重篤	ボニコグ　アルファとの因果関係	ボニコグ　アルファに対する処置	転帰
[redacted]	[redacted]歳／女性	発熱	20[redacted]（27）	2 日	高度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		尿路感染	20[redacted]（149）	2 日	高度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		下痢	20[redacted]（1）	5 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		貧血	20[redacted]（2）	53 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		鉄欠乏	20[redacted]（3）	継続中	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	未回復
		発熱	20[redacted]（3）	1.233 時間	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		医療機器使用部位発疹	20[redacted]（5）	14 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		発疹	20[redacted]（7）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		過小食	20[redacted]（27）	2 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		C－反応性蛋白増加	20[redacted]（28）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		おむつ皮膚炎	20[redacted]（31）	14 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		中耳炎	20[redacted]（86）	13 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		下痢	20[redacted]（120）	2 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		B 型インフルエンザウイルス検査陽性	20[redacted]（122）	5 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		皮膚真菌感染	20[redacted]（144）	12 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（149）	0 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		熱性痙攣	20[redacted]（149）	0 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ブドウ球菌性尿路感染	20[redacted]（151）	17 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		下痢	20[redacted]（161）	12 時間	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		便秘	20[redacted]（232）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		発熱	20[redacted]（241）	14 時間	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		異物誤飲	20[redacted]（370）	継続中	中等度	非重篤	関連なし	該当せず	未回復
[redacted]	[redacted]歳／男性	強迫性障害	20[redacted]（47）	13.9 時間	軽度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復したが後遺症あり
		下痢	20[redacted]（16）	2 日	軽度	非重篤	関連なし	該当せず	回復
		発熱	20[redacted]（18）	4 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		下痢	20[redacted]（43）	2 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（44）	0 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		強迫性障害	20[redacted]（45）	2 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		動物咬傷	20[redacted]（138）	0.017 時間	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復

表 2.7.6.1-6　重篤な TEAE 発現症例一覧（続き）

被験者番号	年齢／性別	TEAE（基本語）	発現日（投与後日数）	持続期間 (a)	程度	重篤／非重篤	ボニコグ　アルファとの因果関係	ボニコグ　アルファに対する処置	転帰
[redacted]	[redacted]歳／女性	血管デバイス感染	20[redacted]（71）	4 日	中等度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		中耳炎	20[redacted]（134）	10 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス性上気道感染	20[redacted]（134）	10 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		注入に伴う反応	20[redacted]（184）	0 日	軽度	非重篤	おそらく関連なし	投与中断	回復
		小球性貧血	20[redacted]（261）	継続中	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		歯肉損傷	20[redacted]（271）	7 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		頚部痛	20[redacted]（297）	2 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
[redacted]	[redacted]歳／女性	外傷性血腫	20[redacted]（166）	7 日	高度	重篤	関連なし	増量	回復
		咽頭炎	20[redacted]（113）	-	軽度	非重篤	関連なし	該当せず	回復
		結膜出血	20[redacted]（166）	-	中等度	非重篤	関連なし	増量	回復
		口腔咽頭痛	20[redacted]（216）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咽頭炎	20[redacted]（287）	3 時間	軽度	非重篤	関連なし	該当せず	回復
[redacted]	1[redacted]歳／男性	エルシニア感染	20[redacted]（249）	21 日	軽度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		皮膚病変	20[redacted]（-）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		転倒	20[redacted]（275）	0 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復

出典：iCSR Listing 16.2.7.1

MedDRA/J Ver.27.0

(a)　持続期間=TEAE の消失日-発現日

3）治験薬の投与中止に至った有害事象

ボニコグ　アルファ又はアドベイトの投与中止に至った TEAE はみられなかった。

4）血栓塞栓性事象、高度の過敏症反応及び免疫原性

血栓塞栓性事象又は高度の過敏症反応の TEAE はみられなかった。1 例（3.8%）に軽度の非重篤なそう痒症がみられ、〔SMQ「過敏症」、「アナフィラキシー反応」（広域）〕により潜在的な過敏症反応と特定された。この事象は 1 日以内に回復し、治験担当医師によりメディポート装着に対する皮膚過敏症と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

VWF に対する中和抗体又は結合抗体、FVIII に対する中和抗体、及び CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する抗体が発現した被験者はみられなかった。

（4）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において、臨床的に問題となる安全性所見はみられなかった。

2.7.6.1.3 結論

小児の重度 VWD 患者の手術以外の出血事象の治療において、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により、すべての年齢コホートで有効性が認められた。出血事象を経験したすべての被験者で治療が奏効した。ボニコグ　アルファを投与された出血事象すべて（100%）において「著効」又は「有効」の止血効果が示され、そのうち「著効」であった出血事象は 99.0%であり、高い有効性が示された。手術以外の出血事象の多くは、ボニコグ　アルファの単回投与で回復し治療時の実投与量は治験実施計画書に規定した投与量と一致していた。待期的手術又は緊急手術を受けた小児被験者において、周術期にボニコグ　アルファを投与したときの全般的止血効果はいずれも「著効」であり、高い止血効果を示した。これらの結果から、ボニコグ　アルファは小児の VWD 患者に対する出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理における有効な治療選択肢となることが裏付けられた。

ボニコグ　アルファを投与したときの安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。死亡、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE、血栓塞栓性事象及び高度の過敏症反応はみられなかった。VWF に対する中和抗体又は結合抗体、及び FVIII に対する中和抗体が発現した被験者もみられなかった。

以上のことから、ボニコグ　アルファのベネフィット・リスクバランスは良好であり、小児の VWD 患者に対する有効な治療選択肢であることが示された。

2.7.6.2 海外第 3b 相継続投与試験（SHP677-304 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。中間総括報告書（iCSR）は小児 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を評価することを目的としており、071102 試験から本試験の On-demand（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を対象として中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を実施し、その試験成績を 2.7.6.2.2 に示した。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、2.7.6.2.2 に示した試験成績を最終データに基づき更新し、2.7.6.2.4 に示した。なお、表 2.7.6.2-1 では小児 VWD 患者の出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理の評価に関連する試験方法の概要を示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	小児及び成人の重度 VWD 患者を対象として、ボニコグ　アルファ（遺伝子組換え）〔遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（rVWF）。以下、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
試験の目的	〔主目的〕 成人（18 歳以上）及び小児（12 歳以上 18 歳未満）の重度 VWD 患者を対象として、治験薬投与開始から最初の 12 ヵ月までの自然（外傷に関連しない）出血事象の年間出血率（ABR）を用いて、ボニコグ　アルファによる定期補充療法の有効性を評価する（iCSR には適用されない）。 〔副目的〕 成人及び小児患者を対象として： ・血栓形成性、過敏症及び免疫原性などの有害事象、バイタルサイン並びに臨床検査値を用いて、ボニコグ　アルファの長期安全性を評価する。 ・試験期間中のボニコグ　アルファによる定期補充療法の有効性を評価する（iCSR には適用されない）。 ・ボニコグ　アルファの異なる投与レジメンによる定期補充療法の有効性を評価する（iCSR には適用されない）。 ・出血事象（自然出血及び外傷性出血）に対する OD 治療におけるボニコグ　アルファの有効性を評価する。 〔探索的目的〕 ボニコグ　アルファを投与された成人及び小児患者を対象として： ・手術を要する場合、ボニコグ　アルファによる周術期の止血管理の有効性データを取得する。 ・ボニコグ　アルファの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）並びに上昇回収率（IR）を評価する。 ・ボニコグ　アルファの投与を受けた被験者の健康関連の生活の質（HRQOL）、治療満足度及び医療資源利用を評価する。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン	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、以下のコホートから構成された。 定期補充療法コホート ・コホート 1：第 3 相定期補充療法試験（071301 試験）から移行し、071301 試験と同じ用量で定期補充療法を継続する成人被験者 ・コホート 2：071301 試験から移行し、過去 6 ヵ月間に臨床的に問題となる出血事象がみられなかったため、071301 試験と比較して低用量及び低頻度で治験薬を投与する成人被験者 ・コホート 3：小児患者を対象とした第 3 相非盲検試験（071102 試験）から移行し、OD 治療から週 1 回又は週 2 回の定期補充療法に切り替える 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者 ・コホート 4：新規に組み入れられ、von Willebrand 因子（VWF）製剤による OD 治療から、ボニコグ　アルファによる週 1 回の定期補充療法に切り替える成人及び 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者 OD コホート ・コホート 5：071102 試験から移行し、OD 治療を継続する全年齢（18 歳未満）の小児被験者 ・コホート 6：071301 試験から移行し、定期補充療法から OD 治療に切り替える成人被験者 定期補充療法への切替えが必要と治験担当医師が判断した 071102 試験から移行した 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者については、治験担当医師の評価及び推奨に基づき、ボニコグ　アルファを 50±10 IU/kg の用量で週 1 回又は週 2 回投与する定期補充療法（コホート 3）を選択できることとした。 新規に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者については、治験担当医師により定期補充療法が適格と判断され、推奨され、被験者がそれに同意した場合、ボニコグ　アルファを 50±10 IU/kg の用量で週 1 回投与する定期補充療法（コホート 4）に組み入れられた。 なお、iCSR では、小児被験者における定期補充療法の有効性及び安全性の結果は示していない。 071102 試験の全年齢（18 歳未満）の小児被験者のうち、コホート 3 に移行しなかった被験者は、ボニコグ　アルファによる OD 治療を継続した（コホート 5）。小児における OD 治療の有効性はコホート 5 で評価した。 いずれのコホートも、試験期間中に VWF 濃縮製剤による補充療法を要する出血事象が発現した場合には、ボニコグ　アルファを単独投与又はルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、アドベイト）と併用投与した。また、手術又は歯科処置が必要となった場合には、当該被験者に対して、周術期の止血管理のために、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することとした。ただし、小児被験者（18 歳未満）に対しては、治験薬による周術期の止血管理が可能かどうか、メディカルモニターとの協議を必要とした。 出血事象に対する OD 治療では、投与量及び投与頻度は、体重、VWD の病型、出血事象の重症度及び臨床検査結果に基づき被験者ごとに決定した。通常、ボニコグ　アルファの初回投与量は 40～60 IU/kg とし、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性（FVIII:C）のベースライン値に応じてアドベイト 30～45 IU/kg を併用可能とした。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。その後は、VWF リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）及び FVIII:C の値を維持するため、治験担当医師が必要と判断した期間、必要に応じてボニコグ　アルファ 40～60 IU/kg を 8～24 時間ごとに投与することとした。また FVIII:C が 30 IU/dL 未満となった場合にのみアドベイトを併用投与することとした（詳細は Appendix 16.1.1, Protocol Amendment 4, Section 6.2.2.2）。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	周術期の止血管理では、投与量及び投与頻度は、手術の種類、PK 及び PD 評価の結果、VWF:RCo 並びに FVIII:C により被験者ごとに決定した。大手術では VWF:RCo を正常値の 100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の 50%～60%となるよう投与することとした。（詳細は iCSR Section 9.4.1 参照）。 コホート 4 に組み入れられた被験者を対象として、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 及び PD を評価した。PK 及び PD 評価用の血液検体は、治験薬の投与前（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 時間に採取した。
対象及び組入れ基準	1. 対象 小児及び成人の重度 VWD 患者 2. 選択基準 071301 試験又は 071102 試験を完了した被験者（又は 071102 試験で手術を完了し、OD 治療の継続を希望する被験者）のうち、本試験に移行する意思のある被験者については、以下の基準をいずれも満たす者を適格とした。 (1)　妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査（血液／尿）の結果が陰性であり、試験期間中、効果の高い避妊法（避妊手術、インプラント、子宮内避妊器具、ホルモン剤の正確かつ一貫した使用及び禁欲等）の実施に同意する者 (2)　被験者及び／又は法的代理人に治験実施計画書の要件を遵守する意思及び能力がある 新規被験者（コホート 4）に対する追加の選択基準は以下のとおりであった。 (3)　出血の管理のために VWF 濃縮製剤による補充療法を受けたことがある、重度 VWD と診断された者（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満と定義） a. 1 型 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満） b. 2A 型 VWD（多量体のパターンにより確認）、2B 型 VWD（遺伝子型により診断）、2M 型 VWD c. 3 型 VWD〔VWF 抗原（VWF:Ag）が 3 IU/dL 以下〕 (4)　VWF 製剤による OD 治療を少なくとも 12 ヵ月間受けており、治験担当医師が定期補充療法を推奨する者 (5)　過去 12 ヵ月間に VWF 製剤による治療を要する自然出血（月経過多を除く）が 3 回以上記録された者 (6)　組入れ前少なくとも 12 ヵ月間（可能であれば、最長 24 ヵ月間）の出血事象の種類、発現頻度及び治療について評価可能な記録を有する者 (7)　スクリーニング時の年齢が 12 歳以上であり、体格指数（BMI）が 15 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満の者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する者は不適格とした。 (1)　2N 型 VWD、pseudo VWD 又は他の遺伝性若しくは後天性凝固障害（質的及び量的血小板異常症、INR が 1.4 超増加等）と診断された者 (2)　VWF に対するインヒビターが発生したことがある又はスクリーニング時に発生している者 (3)　FVIII に対するインヒビターが発生したことがある又は現在発生している者（Nijmegen assay で 0.4 BU 以上又は Bethesda assay で 0.6 BU 以上） (4)　マウス又はハムスター由来タンパク質など、治験薬の成分に対する既知の過敏症を有する者 (5)　免疫学的疾患（季節性アレルギー性鼻炎／結膜炎、軽度の喘息、食物アレルギー、動物アレルギーを除く）の既往歴を有する者 (6)　血栓塞栓性事象の既往歴を有する者 (7)　ヒト免疫不全ウイルス陽性であり、CD4 細胞数が 200/mm^3 未満の者 (8)　重大な肝疾患と診断された者〔患者の状態又は既往歴の治験担当医師による医学的評価、ALT が基準値上限の 5 倍超、低アルブミン血症、門脈圧亢進症（原因不明の脾腫、食道静脈瘤の既往等）、Child-Pugh 分類 B 又は C に分類される肝硬変等〕 (9)　腎疾患と診断され、血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び組入れ基準（続き）	(10) スクリーニング時の血小板数が 100,000/mL 未満の者（2B 型 VWD の場合は過去の血小板数の傾向及び患者の状態の治験担当医師による医学的評価を考慮する） (11) 同意（又はアセント）署名前 30 日以内に、免疫調節薬（軟膏、点鼻薬等の外用薬を除く）による治療を受けた者 (12) 組入れ時に妊娠中又は授乳中である者 (13) 月経過多又は不正出血の要因となる子宮頚部又は子宮体部の疾患（感染症、異形成を含む）を有する者 (14) 組入れ前 30 日以内に他の治験薬又は医療機器の臨床試験に参加した、又は試験期間中に参加する予定である者 (15) 進行性の致死性疾患を有する及び／又は余命 15 ヵ月未満の者 (16) 新たに OD 治療を受ける被験者の場合、外科手術を予定している者 (17) 治験手順に協力する能力又は意思がないと治験担当医師が判断した者 (18) 試験の性質、範囲、起こり得る結果を理解できない精神状態を有する及び／又は非協力的な態度を示す証拠がある者 (19) 治験チームのメンバー又は治験チームの関係者〔近親者（子供、パートナー／配偶者、兄弟姉妹、両親）及び従業員等〕
被験者数	組入れ例数 · OD 治療：16 例 · 周術期の止血管理：4 例
投与方法・投与量及び投与期間	ボニコグ　アルファ及びアドベイトを静脈内投与した。 OD 治療の観察期間は最短 12 ヵ月間とした。最初の 12 ヵ月間の観察期間後、各被験者の国でボニコグ　アルファが市販されるまで、又は本試験での投与期間が最長 3 年となるまでのいずれか早い時点まで延長可能とした。投与量は試験デザインの項を参照のこと。
評価項目及びその評価基準	ボニコグ　アルファによる定期補充療法の有効性に関連する主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目は、中間解析に含めなかった。 主要評価項目（iCSR には含まれない） 定期補充療法の有効性： 治験薬投与開始から最初の 12 ヵ月までのデータに基づく、ボニコグ　アルファによる定期補充療法中の自然出血の ABR 副次評価項目 〈安全性〉 · 有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度、程度及び治験薬との因果関係 · 血栓塞栓性事象の発現頻度 · 過敏症反応の発現頻度 · 免疫原性：VWF 及び FVIII に対する中和抗体の発現、VWF 及び FVIII に対する結合抗体の発現、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来タンパク質、マウス免疫グロブリン G（IgG）及び遺伝子組換えフューリン（rFurin）に対する結合抗体の発現 · バイタルサイン、臨床検査値の臨床的に問題となるベースラインからの変化 〈出血事象の治療の有効性〉 · 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出血回復時の全般的止血効果 · 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

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準（続き）	探索的評価項目 〈周術期の止血管理の有効性〉 · 治験薬投与開始から最初の 12 ヵ月間（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） 〈PK 及び PD〉 · コホート 4 のベースライン来院時並びにコホート 3 及び 4 の試験終了来院時（定常状態）における PK パラメータ（VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の IR、$t_{1/2z}$、MRT、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-96}、C_{max}、t_{max}、V_{ss} 及び CL）及び PD パラメータ（FVIII:C の C_{max}、t_{max}、及び AUC_{0-96}） · コホート 3 及び 4 の最初の 12 ヵ月間の定期補充療法中の各評価時点における IR
統計手法	解析対象集団 · All subjects enrolled set：被験者又はその法定代理人が同意・説明文書に署名したすべての被験者 · 安全性データの解析対象集団：ボニコグ　アルファを投与されたすべての被験者。安全性の解析は、安全性データの解析対象集団を対象として実施した。 · 最大の解析対象集団（FAS）：すべての組入れ基準を満たし、治験薬が投与されたすべての被験者。有効性の解析は、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、有効性の評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者。中間解析では、治験実施計画書に適合した対象集団を対象とした解析は実施しなかった。 · PK 解析対象集団：必要なウォッシュアウト期間を完了し、治験薬を少なくとも 1 回投与され、PK 評価時に活動的な出血がみられず、PK 及び／又は PD 解析のための少なくとも 1 点以上の定量可能な投与後の PK 又は PD の測定値が得られたすべての被験者。PK 及び PD の解析は、PK 解析対象集団を対象として実施した。 主要評価項目の解析 主要評価項目の解析は実施しなかった。 副次的評価項目の解析 〈有効性〉 副次評価項目は、最初の 12 ヵ月及び試験期間全体について、年齢層及びコホート別に解析した。定期補充療法の有効性に関する解析は、中間解析では実施しなかった。出血事象に対する OD 治療の有効性を評価する解析について、出血事象の特徴及び治療効果の評価、並びにボニコグ　アルファ及びアドベイトの投与量（出血事象の治療に要した投与回数及び体重あたりの投与量）の要約統計量を示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	〈安全性〉 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.27.0（最終データは Ver.27.1）を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語別に示した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）は治験薬の投与開始日以降に発現した有害事象と定義した。TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。直近に投与された治験薬がボニコグ　アルファ及びアドベイトの場合は、ボニコグ　アルファ TEAE とアドベイト TEAE の両方に含めた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、治験薬との因果関係が「たぶん関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象と定義した。時間的に関連のある有害事象は、投与中又は投与後 24 時間以内（発現時刻が不明の場合は 1 日以内）に発現した有害事象と定義した。 TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、試験手順との因果関係が否定できない TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、試験中止に至った TEAE、時間的に関連のある TEAE、アレルギー反応、局所及び全身性 TEAE、並びに血栓塞栓性事象及び高度の過敏症反応の TEAE について、発現例数及び発現割合を示した。血栓塞栓性事象及び高度の過敏症反応については、Clopper-Pearson 法を用いて両側 95%信頼区間を算出した。 すべての TEAE について、一覧表（被験者番号、年齢、性別、基本語、医師記載名、持続期間、程度、重篤度、治験薬に対する処置、転帰、治験担当医師による治験薬との因果関係の判定結果、発現日、消失日及び有害事象の治療に用いた併用薬又は非薬物療法）を作成した。 免疫原性について、VWF 及び FVIII に対する中和抗体、VWF 及び FVIII に対する結合抗体、並びに CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する結合抗体が発現した例数及び割合を示した。 バイタルサイン及び臨床検査値は要約統計量を示した。また、臨床検査値についてはシフトテーブルを作成した。臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に問題となる異常値を要約した。 <u>探索的評価項目の解析</u> 周術期の止血管理を評価する項目の結果について、一覧表に示し、手術別（全体、大手術、小手術及び口腔内外科手術）に要約した。推定失血量に対する実際の失血量の割合は、以下により算出し、推定失血量が欠測の場合は算出しないこととした。 　推定失血量に対する実際の失血量の割合（%）=実際の失血量／推定失血量×100 体重あたりの総投与量（IU/kg）は、投与時期及び理由別（術前プライミング投与、術前ボーラス投与、術中及び術後）に算出し、周術期（最初の切開から、手術後の退院まで）全体についても算出した。術後投与及び周術期投与の体重あたりの 1 日投与量は、1 件の手術における 1 日に投与された投与量の合計として算出し、手術ごとに平均値も示した。
施設数	13 施設（米国、オーストリア、フランス、オランダ、スペイン及びトルコ）
試験期間	2019 年 4 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2025 年 1 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.2.2 試験成績〔中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）〕

2.7.6.2.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

21 例の小児被験者が組み入れられた。

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 例が安全性データの解析対象集団及び 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。

1 例が 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、安全性データの解析対象集団及び FAS に採用された。

1 例がボニコグ　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、安全性データの解析対象集団及び FAS に採用された。

小児の OD コホート（コホート 5）の安全性データの解析対象集団 16 例のうち、14 例（87.5%）が試験を完了し、2 例（12.5%）が試験を継続中である。手術を受けた 4 例のうち、2 例（50.0%）が試験を完了し、1 例（25.0%）が試験を継続中であり、1 例（25.0%）が試験を中止した（中止理由：若年性特発性関節炎と診断されたことによる医師判断）。

（2）被験者背景

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 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示した。

安全性データの解析対象集団に採用された被験者は FAS にも採用されたため、これらの解析対象集団における被験者背景は同一であった。

すべての被験者は、移行前の試験又は本試験（新規被験者の場合）に組み入れられた時点で 18 歳未満であった。071102 試験から移行した被験者のうち 2 例は、本試験への移行前に 18 歳となった。

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（本試験への移行前に 18 歳となった 2 例を含む）であった。9 例が女性であり、このうち 3 例が潜在的に妊娠可能であった。被験者の多く〔14 例（87.5%）〕が白人であり、非ヒスパニック／ラテン系であった。

手術を受けた 4 例では、年齢の平均値（標準偏差）は [redacted]（1.50）歳であった。定期補充療法コホート（コホート 3 及び 4）の 2 例はそれぞれ 1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳であり、小児の OD コホート（コホート 5）の 2 例はいずれも 1[redacted] 歳であった。すべての被験者が男性、12 歳以上 18 歳未満、白人、非ヒスパニック／ラテン系であった。

表 2.7.6.2-2　小児の OD コホート（コホート 5）における被験者背景（安全性データの解析対象集団）

Characteristics	Pediatric (<6 years) (N=3)	Pediatric (≥6 to <12 years) (N=5)	Pediatric (≥12 to ≤18 years) [a] (N=8)	Total (N=16)
Age (years) [b]				
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 (%)][c]				
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 (%)] [d]				
Yes	0	0	3 (100)	3 (33.3)
No	1 (100)	5 (100)	0	6 (66.7)
Ethnicity [n (%)] [c]				
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 (%)] [c]				
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) [c]				
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) [c]				
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 (%)] [c]				
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: iCSR Table 14.1.4.1.2 and 14.1.4.1.2.1, Table 14.1.4.5.2 and 14.1.4.5.2.1

The symbol % represents the percentage of subjects relative to the number of subjects in the safety analysis set and age group.

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

b Age presented as recorded on the case report form.

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

d Percentage relative to female subjects only.

表 2.7.6.2-3　手術を受けた小児被験者における被験者背景（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)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
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)	[redacted]	[redacted]	58.25 (20.191)
Median	[redacted]	[redacted]	51.30
Q1, Q3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	43.4, 87.0
Height (cm) [b]			
n	2	2	4
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	163.0 (10.95)
Median	[redacted]	[redacted]	164.0
Q1, Q3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	149, 175
BMI (kg/m^2)			
n	2	2	4
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	22.01 (7.838)
Median	[redacted]	[redacted]	19.18
Q1, Q3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	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: iCSR Table 14.1.4.1.2a and Table 14.1.4.5.2a.

The symbol % represents the percentage of subjects relative to the number of subjects in the safety analysis set and age group.

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.

2.7.6.2.2.2 有効性の結果

（1）出血事象の治療

小児の OD コホート（コホート 5）16 例において、ボニコグ　アルファ（アドベイト併用の有無を問わない）が投与された出血事象は 164 件であった。

071102 試験から移行し、OD 治療を継続した 16 例において、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、すべての年齢層で報告されたすべての出血部位における手術以外の出血事象に対し、引き続き有効であった。

ボニコグ　アルファが投与された出血事象 164 件の全般的止血効果は、「著効」160 件及び「有効」2 件であり、2 件が欠測であった。ほとんどの出血事象はボニコグ　アルファの単回又は 2 回投与（単独投与又はアドベイトの併用投与が行われたが、ほとんどが単独投与であった）で回復した。

出血事象 1 件あたりのボニコグ　アルファの投与回数の平均値（標準偏差）は 1.1（0.36）回であり、総投与量の平均値（標準偏差）は 53.43（19.88）IU/kg であった。

多くの出血事象はボニコグ　アルファの単独投与で回復したが、7 例 43 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 1.0（0.15）回であり、総投与量の平均値（標準偏差）は 37.42（6.45）IU/kg であった。

（2）周術期の止血管理

小手術又は口腔外科手術を受けた 4 例（5 件の手術）にボニコグ　アルファ（アドベイト併用の有無を問わない）が投与された。周術期投与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。

術中止血効果及び失血量評価（推定失血量に対する実際の失血量）は、「著効」4 件であり、1 件が欠測であった。ボニコグ　アルファの術中投与は行われなかった。術後のボニコグ　アルファの 1 日投与量の平均値（標準偏差）は、53.83（4.68）IU/kg であった。

また、生検を伴う上部消化管内視鏡検査の小手術を受けた 1 例（コホート 3）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。術中止血効果は「有効」であった。

2.7.6.2.2.3 PK 及び PD の結果

PK 及び PD 評価は、コホート 4 に新規に組み入れられた小児被験者 1 例を対象として実施した。

PK 及び PD 評価のためにボニコグ　アルファ 49.12 IU/kg を投与したときの VWF:RCo の C_{max} は 71.4 IU/dL、$AUC_{0\text{-}96}$ は 1,299 h*IU/dL、t_{max} は 0.43 時間、IR[1]は 1.4535 (IU/dL)/(IU/kg)、用量で補正した C_{max} は 1.4535 (IU/dL)/(IU/kg)、用量で補正した $AUC_{0\text{-}96}$ は 26.4595 (h*IU/dL)/(IU/kg)、CL は 0.0344 dL/h/kg、V_{ss} は 1.278 dL/kg、MRT は 37.0848 時間及び $t_{1/2z}$ は 28.8752 時間であった。FVIII:C の C_{max} は 56 IU/dL、$AUC_{0\text{-}96}$ は 3,538 h*IU/dL 及び t_{max} は 9.18 時間であった。当該被験者における PK 及び PD プロファイルは、ボニコグ　アルファの既知の PK 及び PD プロファイルと同様であった。

[1] IR=〔C_{max}（IU/dL）－投与前のVWF:RCo（IU/dL）〕／投与量（IU/kg）

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

本試験では、TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

（1）有害事象の概略

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）におけるボニコグ　アルファ TEAE の概略を、それぞれ表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示した。

試験期間（範囲：421 日～1,163 日）において、小児の OD コホート（コホート 5）ではボニコグ　アルファ TEAE が 16 例のうち 15 例（93.8%）に 111 件発現した。TEAE の多くは、程度が軽度であり、高度の TEAE は 12 歳以上 18 歳未満の 1 例にみられた（iCSR Listing 16.2.7.1）。重篤な有害事象の発現頻度は 12.5%（2/16 例）であり、ボニコグ　アルファと時間的に関連のある TEAE の発現頻度は 18.8%（3/16 例）であった。治験薬（ボニコグ　アルファ又はアドベイト）との因果関係が否定できない TEAE、試験手順との因果関係が否定できない TEAE はみられなかった。なお、アドベイトの投与を受けた 8 例のうち 6 例（75.0%）に 30 件の TEAE が発現した。これら 30 件のアドベイト TEAE はすべて 111 件のボニコグ　アルファ TEAE に含まれた（iCSR Table 14.3.1.1.4）。

手術を受けた小児被験者では、コホート 5 の 1 例（25.0%）に 1 件の TEAE がみられた。TEAE の程度は中等度であり、非重篤であった。治験薬（ボニコグ　アルファ又はアドベイト）及び試験手順との因果関係は否定され、時間的な関連もなかった。

死亡、ボニコグ　アルファの投与中止に至った TEAE 及び試験中止に至った TEAE はみられなかった。

血栓塞栓性事象、アレルギー反応及び高度の過敏症反応もみられなかった。

表 2.7.6.2-4　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 TEAE 注）の概略（安全性データの解析対象集団）

	OD Pediatric Subjects (Cohort 5)			
	Pediatric (<6 years) (N=3)	Pediatric (≥6 to <12 years) (N=5)	Pediatric (≥12 to ≤18 years) (N=8)	Overall (N=16)
	n (%) m	n (%) m	n (%) m	n (%) m
Any TEAE	3 (100) 42	5 (100) 20	7 (87.5) 49	15 (93.8) 111
Serious TEAEs	2 (66.7) 4	0	0	2 (12.5) 4
Fatal TEAEs	0	0	0	0
Related TEAEs	0	0	0	0
TEAEs related to vonicog alfa	0	0	0	0
TEAEs related to ADVATE	0	0	0	0
Related serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs related to procedure	0	0	0	0
TEAEs leading to withdrawal of vonicog alfa	0	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation from study	0	0	0	0
Temporally associated TEAEs	1 (33.3) 2	0	2 (25.0) 2	3 (18.8) 4
Allergic reaction TEAEs	0	0	0	0
Local TEAEs	3 (100) 31	5 (100) 12	6 (75.0) 31	14 (87.5) 74
Systemic TEAEs	3 (100) 11	3 (60.0) 8	7 (87.5) 18	13 (81.3) 37
Thromboembolic TEAEs	0	0	0	0
Severe hypersensitive reaction TEAEs	0	0	0	0

Source: iCSR Table 14.3.1.1.2

Percentage of subjects relative to the number of subjects in the safety analysis set and age group. m represents the number of events in each category.

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

注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

表 2.7.6.2-5　手術を受けた小児被験者におけるボニコグ　アルファ TEAE 注）の概略（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)
	n (%) m	n (%) m	n (%) m
Subjects who received any vonicog alfa	2	2	4
Any TEAE	0	1 (50.0) 1	1 (25.0) 1
Serious TEAEs	0	0	0
Fatal TEAEs	0	0	0
Related TEAEs	0	0	0
TEAEs related to vonicog alfa	0	0	0
TEAEs related to ADVATE	0	0	0
Related serious TEAEs	0	0	0
TEAEs related to procedure	0	0	0
TEAEs leading to withdrawal of vonicog alfa	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation from study	0	0	0
Temporally associated TEAEs	0	0	0
Allergic reaction TEAEs	0	0	0
Local TEAEs	0	1 (50.0) 1	1 (25.0) 1
Systemic TEAEs	0	0	0
Thromboembolic TEAEs	0	0	0
Severe hypersensitive reaction TEAEs	0	0	0

Source: iCSR Table 14.3.1.1.2a

Percentage of subjects relative to the number of subjects in the safety analysis set. m represents the number of events in each category. For each surgery, the first preoperative dose (priming or loading dose) is the start of the surgical period, and the first nonsurgical dose or postoperative Day 14 visit (whichever occurred first) is the end of the period.

注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

（2）すべての有害事象

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）におけるすべてのボニコグ　アルファ TEAE を、それぞれ表 2.7.6.2-6 及び表 2.7.6.2-7 に示した。

小児の OD コホート（コホート 5）では、TEAE の発現頻度は 93.8%（15/16 例）であった。最もよくみられた TEAE は COVID-19〔50.0%（8/16 例）〕であり、次いで上気道感染〔31.3%（5/16 例）〕、咳嗽〔25.0%（4/16 例）〕及び嘔吐〔25.0%（4/16 例）〕であった。

手術を受けた小児被験者では、コホート 5 の 1 例（25.0%）に 1 件の TEAE（交通事故）がみられた。

すべての TEAE の治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2-6　小児の OD コホート（コホート 5）におけるすべてのボニコグ　アルファ TEAE 注）（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	OD コホート 5 (N=16)
全体	15 (93.8)
感染症および寄生虫症	13 (81.3)
COVID-19	8 (50.0)
上気道感染	5 (31.3)
コロナウイルス感染	3 (18.8)
ウイルス感染	2 (12.5)
急性副鼻腔炎	1 (6.3)
細菌性結膜炎	1 (6.3)
感染性クループ	1 (6.3)
胃腸炎	1 (6.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (6.3)
インフルエンザ	1 (6.3)
喉頭炎	1 (6.3)
爪真菌症	1 (6.3)
中耳炎	1 (6.3)
急性中耳炎	1 (6.3)
歯周炎	1 (6.3)
咽頭炎	1 (6.3)
鼻炎	1 (6.3)
気管気管支炎	1 (6.3)
ウイルス性鼻炎	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	8 (50.0)
四肢損傷	2 (12.5)
サンバーン	2 (12.5)
節足動物咬傷	1 (6.3)
節足動物刺傷	1 (6.3)
転倒	1 (6.3)
頭部損傷	1 (6.3)
靭帯捻挫	1 (6.3)
交通事故	1 (6.3)
皮膚裂傷	1 (6.3)
外傷性血腫	1 (6.3)
胃腸障害	6 (37.5)
嘔吐	4 (25.0)
腹痛	1 (6.3)
便秘	1 (6.3)
齲歯	1 (6.3)
下痢	1 (6.3)
血便排泄	1 (6.3)
悪心	1 (6.3)
歯の沈着物	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (37.5)
咳嗽	4 (25.0)
口腔咽頭痛	3 (18.8)
鼻閉	2 (12.5)
無気肺	1 (6.3)
気道うっ血	1 (6.3)
代謝および栄養障害	4 (25.0)
鉄欠乏	2 (12.5)
食欲減退	1 (6.3)
肥満	1 (6.3)
亜鉛欠乏	1 (6.3)

表 2.7.6.2-6　小児の OD コホート（コホート 5）におけるすべてのボニコグ　アルファ TEAE 注）（安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	OD コホート 5 （N=16）
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (18.8)
発熱	2 (12.5)
医療機器使用部位溢出	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (18.8)
四肢痛	2 (12.5)
関節痛	1 (6.3)
血液およびリンパ系障害	2 (12.5)
鉄欠乏性貧血	2 (12.5)
眼障害	2 (12.5)
乱視	1 (6.3)
アレルギー性結膜炎	1 (6.3)
臨床検査	2 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (12.5)
抗第 VIII 因子抗体陽性	1 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)
神経系障害	2 (12.5)
頭痛	2 (12.5)
心臓障害	1 (6.3)
右脚ブロック	1 (6.3)
耳および迷路障害	1 (6.3)
耳痛	1 (6.3)
肝胆道系障害	1 (6.3)
肝腫大	1 (6.3)
製品の問題	1 (6.3)
医療機器機能不良	1 (6.3)
生殖系および乳房障害	1 (6.3)
月経困難症	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)
皮膚炎	1 (6.3)
血管障害	1 (6.3)
低血圧	1 (6.3)

出典：iCSR Table 14.3.1.2.2
例数（%）
MedDRA/J Ver.27.0
注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

表 2.7.6.2-7　手術を受けた小児被験者におけるすべてのボニコグ　アルファ TEAE [注)]（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	定期補充療法 （コホート 3、4） （N=2）	OD （コホート 5） （N=2）	全体 （N=4）
全体	0	1 (50.0)	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (50.0)	1 (25.0)
交通事故	0	1 (50.0)	1 (25.0)

出典：iCSR Table 14.3.1.2.2a
例数（%）
MedDRA/J Ver.27.0
注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

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）に死亡はみられなかった。

2）重篤な有害事象

小児の OD コホート（コホート 5）における重篤なボニコグ　アルファ TEAE 及び重篤なボニコグ　アルファ TEAE 発現症例一覧を、それぞれ表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示した。手術を受けた小児被験者（コホート 3、4 及び 5）では重篤な TEAE はみられなかった。

小児の OD コホート（コホート 5）における重篤な TEAE は 2 例（12.5%）に 4 件（医療機器使用部位溢出、コロナウイルス感染、転倒及び低血圧）みられた。いずれも治験薬及び試験手順との因果関係は否定された。

重篤な TEAE の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

表 2.7.6.2-8　小児の OD コホート（コホート 5）におけるすべての重篤なボニコグ　アルファ TEAE [注)]（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 　基本語	OD コホート 5 （N=16）
全体	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)
医療機器使用部位溢出	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)
コロナウイルス感染	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)
転倒	1 (6.3)
血管障害	1 (6.3)
低血圧	1 (6.3)

出典：iCSR Table 14.3.1.3.2
例数（%）
MedDRA/J Ver.27.0
注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

表 2.7.6.2-9　小児の OD コホート（コホート 5）における重篤なボニコグ　アルファ TEAE [注)] 発現症例一覧

被験者番号	年齢／性別	TEAE（基本語）	発現日（投与後日数）	持続期間	程度	重篤／非重篤	ボニコグ　アルファとの因果関係	ボニコグ　アルファに対する処置	転帰
[redacted]	[redacted]歳／女性	転倒	20[redacted]（1）	2 日	軽度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		医療機器使用部位溢出	20[redacted]（898）	2 日	中等度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		鼻閉	20[redacted]（84）	13 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（89）	8 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		節足動物刺傷	20[redacted]（168）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（212）	6 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		コロナウイルス感染	20[redacted]（261）	4 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（354）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		口腔咽頭痛	20[redacted]（354）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		COVID-19	20[redacted]（369）	11 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（391）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		無気肺	20[redacted]（399）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		肝腫大	20[redacted]（399）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス感染	20[redacted]（601）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		血便排泄	20[redacted]（779）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		サンバーン	20[redacted]（914）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		細菌性結膜炎	20[redacted]（950）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		医療機器機能不良	20[redacted]（985）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	未回復

表 2.7.6.2-9　小児の OD コホート（コホート 5）における重篤なボニコグ　アルファ TEAE 注）発現症例一覧（続き）

被験者番号	年齢／性別	TEAE（基本語）	発現日（投与後日数）	持続期間	程度	重篤／非重篤	ボニコグ　アルファとの因果関係	ボニコグ　アルファに対する処置	転帰
[redacted]	[redacted]歳／男性	コロナウイルス感染	20[redacted]（594）	2 日	中等度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		低血圧	20[redacted]（594）	3 日	中等度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス性鼻炎	20[redacted]（67）	4 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス性鼻炎	20[redacted]（117）	8 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		上気道感染	20[redacted]（176）	10 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		発熱	20[redacted]（178）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		気管気管支炎	20[redacted]（272）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（275）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（324）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		感染性クループ	20[redacted]（430）	11 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		COVID-19	20[redacted]（518）	5 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		中耳炎	20[redacted]（615）	12 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		感染性クループ	20[redacted]（687）	6 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（702）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（706）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス性胃腸炎	20[redacted]（885）	6 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（1030）	2 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復

出典：iCSR Listing 16.2.7.1

MedDRA/J Ver.27.0

注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

3）治験薬の投与中止に至った有害事象

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）にボニコグ　アルファ又はアドベイトの投与中止に至った TEAE はみられなかった。

4）血栓塞栓性事象、アレルギー反応、高度の過敏症反応及び免疫原性

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）に血栓塞栓性事象、アレルギー反応及び高度の過敏症反応の TEAE はみられなかった。

小児の OD コホート（コホート 5）の 1 例で、治験薬の初回投与前となる 18 ヵ月目及び 21 ヵ月目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時に FVIII に対する IgG 抗体が陽性であった。この被験者の有効性及び安全性に、FVIII に対する IgG 抗体による大きな影響はみられなかった。

VWF 又は FVIII に対する中和抗体並びに VWF、CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する結合抗体が発現した被験者はみられなかった。

（4）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

1）臨床検査値

臨床検査値において、全体として臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2）バイタルサイン

バイタルサインにおいて、臨床的に問題となる変化及び新たな安全性シグナルを示す経時的な傾向はみられなかった。

3）心電図

小児の OD コホート（コホート 5）の 1 例で、ベースライン時に臨床的に問題となる心電図異常がみられた。この被験者は心電図 QT 延長、心電図 ST 部分異常、心電図異常 T 波及び QRS 軸異常の既往歴を有していた。試験終了時にも心電図異常がみられたが、臨床的に問題なしと判断された。

2.7.6.2.3 結論

小児の VWD 患者に対する出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理において、ボニコグ　アルファは臨床的に意義のある止血効果を示した。

安全性について、過去に実施した成人及び小児を対象としたボニコグ　アルファの臨床試験の結果と大きな違いはみられず、新たな安全性シグナルは認められなかった。

全体として、小児の VWD 患者の出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理において、ボニコグ　アルファは良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

2.7.6.2.4 試験成績（中間解析結果を最終データに基づき更新）

2.7.6.2.4.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

21 例の小児被験者が組み入れられた。

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 例が安全性データの解析対象集団及び 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。

1 例が 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、安全性データの解析対象集団及び FAS に採用された。

1 例がボニコグ　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、安全性データの解析対象集団及び FAS に採用された。

小児の OD コホート（コホート 5）の安全性データの解析対象集団 16 例のうち、15 例（93.8%）が試験を完了し、1 例（6.3%）が試験を中止した（中止理由：治験依頼者による中止）。手術を受けた 4 例のうち、3 例（75.0%）が試験を完了し、1 例（25.0%）が試験を中止した（中止理由：若年性特発性関節炎と診断されたことによる医師判断）。

（2）被験者背景

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 2.7.6.2-10 及び表 2.7.6.2-11 に示した。

安全性データの解析対象集団に採用された被験者は FAS にも採用されたため、これらの解析対象集団における被験者背景は同一であった。

すべての被験者は、移行前の試験又は本試験（新規被験者の場合）に組み入れられた時点で 18 歳未満であった。071102 試験から移行した被験者のうち 2 例は、本試験への移行前に 18 歳となった。

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（本試験への移行前に 18 歳となった 2 例を含む）であった。9 例が女性であり、このうち 3 例が潜在的に妊娠可能であった。被験者の多く〔14 例（87.5%）〕が白人であり、非ヒスパニック／ラテン系であった。

手術を受けた 4 例では、年齢の平均値（標準偏差）は [redacted]（1.50）歳であった。定期補充療法コホート（コホート 3 及び 4）の 2 例はそれぞれ 1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳であり、小児の OD コホート（コホート 5）の 2 例はいずれも 1[redacted] 歳であった。すべての被験者が男性、12 歳以上 18 歳未満、白人、非ヒスパニック／ラテン系であった。

表 2.7.6.2-10　小児の OD コホート（コホート 5）における被験者背景（安全性データの解析対象集団）

Characteristics	Pediatric (<6 years) (N=3)	Pediatric (≥6 to <12 years) (N=5)	Pediatric (≥12 to ≤18 years) [a] (N=8)	Total (N=16)
Age (years) [b]				
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 (%)][c]				
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 (%)] [d]				
Yes	0	0	3 (100)	3 (33.3)
No	1 (100)	5 (100)	0	6 (66.7)
Ethnicity [n (%)] [c]				
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 (%)] [c]				
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) [c]				
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) [c]				
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 (%)] [c]				
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: Table 14.1.4.1.2.1 and Table 14.1.4.5.2.1, CSR Table 14.1.4.1.2 and Table 14.1.4.5.2

The symbol % represents the percentage of subjects relative to the number of subjects in the safety analysis set and age group.

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

b Age presented as recorded on the case report form.

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

d Percentage relative to female subjects only.

表 2.7.6.2-11　手術を受けた小児被験者における被験者背景（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)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
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)	[redacted]	[redacted]	58.25 (20.191)
Median	[redacted]	[redacted]	51.30
Q1, Q3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	43.4, 87.0
Height (cm) [b]			
n	2	2	4
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	163.0 (10.95)
Median	[redacted]	[redacted]	164.0
Q1, Q3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	149, 175
BMI (kg/m^2)			
n	2	2	4
Mean (SD)	[redacted]	[redacted]	22.01 (7.838)
Median	[redacted]	[redacted]	19.18
Q1, Q3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	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: Table 14.1.4.1.2a and Table 14.1.4.5.2a.

The symbol % represents the percentage of subjects relative to the number of subjects in the safety analysis set and age group.

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.

2.7.6.2.4.2 有効性の結果

（1）出血事象の治療

小児の OD コホート（コホート 5）16 例において、ボニコグ　アルファ（アドベイト併用の有無を問わない）が投与された出血事象は 167 件であった。

071102 試験から移行し、OD 治療を継続した 16 例において、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、すべての年齢層で報告されたすべての出血部位における手術以外の出血事象に対し、引き続き有効であった。

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。ほとんどの出血事象はボニコグ　アルファの単回又は 2 回投与（単独投与又はアドベイトの併用投与が行われたが、ほとんどが単独投与であった）で回復した。

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

多くの出血事象はボニコグ　アルファの単独投与で回復したが、7 例 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。

（2）周術期の止血管理

小手術又は口腔外科手術を受けた 4 例（5 件の手術）にボニコグ　アルファ（アドベイト併用の有無を問わない）が投与された。周術期投与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。

術中止血効果及び失血量評価（推定失血量に対する実際の失血量）は、「著効」4 件であり、1 件が欠測であった。ボニコグ　アルファの術中投与は行われなかった。術後のボニコグ　アルファの 1 日投与量の平均値（標準偏差）は、53.825（4.6783）IU/kg であった。

また、生検を伴う上部消化管内視鏡検査の小手術を受けた 1 例（コホート 3）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。術中止血効果は「有効」であった。

2.7.6.2.4.3 PK 及び PD の結果

PK 及び PD 評価は、コホート 4 に新規に組み入れられた小児被験者 1 例を対象として実施した。

PK 及び PD 評価のためにボニコグ　アルファ 49.12 IU/kg を投与したときの VWF:RCo の C_{max} は 71.4 IU/dL、$AUC_{0\text{-}96}$ は 1,299.6955 h*IU/dL、t_{max} は 0.43 時間、IR[2]は 1.4535830619 (IU/dL)/(IU/kg)、用量で補正した C_{max} は 1.4535830619 (IU/dL)/(IU/kg)、用量で補正した $AUC_{0\text{-}96}$ は 26.459598941 (h*IU/dL)/(IU/kg)、CL は 0.034478164 dL/h/kg、V_{ss} は 1.2786168368 dL/kg、MRT は 37.084829571 時間及び $t_{1/2z}$ は 28.875200961 時間であった。FVIII:C の C_{max} は 56 IU/dL、$AUC_{0\text{-}96}$ は 3,538.005 h*IU/dL 及び t_{max} は 9.18 時間であった。当該被験者における PK 及び PD プロファイルは、ボニコグ　アルファの既知の PK 及び PD プロファイルと同様であった。

[2] IR=〔C_{max}（IU/dL）－投与前のVWF:RCo（IU/dL）〕／投与量（IU/kg）

2.7.6.2.4.4 安全性の結果

本試験では、TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

（1）有害事象の概略

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）におけるボニコグ　アルファ TEAE の概略を、それぞれ表 2.7.6.2-12 及び表 2.7.6.2-13 に示した。

試験期間（範囲：421 日～1,163 日）において、小児の OD コホート（コホート 5）ではボニコグ　アルファ TEAE が 16 例のうち 15 例（93.8%）に 117 件発現した。TEAE の多くは、程度が軽度であり、高度の TEAE は 12 歳以上 18 歳未満の 1 例にみられた（CSR Listing 16.2.7.1）。重篤な有害事象の発現頻度は 18.8%（3/16 例）であり、ボニコグ　アルファと時間的に関連のある TEAE の発現頻度は 25.0%（4/16 例）であった。治験薬（ボニコグ　アルファ又はアドベイト）との因果関係が否定できない TEAE、試験手順との因果関係が否定できない TEAE はみられなかった。なお、アドベイトの投与を受けた 8 例のうち 6 例（75.0%）に 36 件の TEAE が発現した（CSR Table 14.3.1.1.4）。これら 36 件のアドベイト TEAE はすべて 117 件のボニコグ　アルファ TEAE に含まれた。

手術を受けた小児被験者では、コホート 5 の 1 例（25.0%）に 1 件の TEAE がみられた。TEAE の程度は中等度であり、非重篤であった。治験薬（ボニコグ　アルファ又はアドベイト）及び試験手順との因果関係は否定され、時間的な関連もなかった。

死亡、ボニコグ　アルファの投与中止に至った TEAE 及び試験中止に至った TEAE はみられなかった。

血栓塞栓性事象、アレルギー反応及び高度の過敏症反応もみられなかった。

表 2.7.6.2-12　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 TEAE [注)] の概略（安全性データの解析対象集団）

	OD Pediatric Subjects (Cohort 5)			
	Pediatric (<6 years) (N=3)	Pediatric (≥6 to <12 years) (N=5)	Pediatric (≥12 to ≤18 years) (N=8)	Overall (N=16)
	n (%) m	n (%) m	n (%) m	n (%) m
Any TEAE	3 (100) 42	5 (100) 26	7 (87.5) 49	15 (93.8) 117
Serious TEAEs	2 (66.7) 4	1 (20.0) 1	0	3 (18.8) 5
Fatal TEAEs	0	0	0	0
Related TEAEs	0	0	0	0
TEAEs related to vonicog alfa	0	0	0	0
TEAEs related to ADVATE	0	0	0	0
Related serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs related to procedure	0	0	0	0
TEAEs leading to withdrawal of vonicog alfa	0	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation from study	0	0	0	0
Temporally associated TEAEs	1 (33.3) 2	1 (20.0) 3	2 (25.0) 2	4 (25.0) 7
Allergic reaction TEAEs	0	0	0	0
Local TEAEs	3 (100) 31	5 (100) 17	6 (75.0) 31	14 (87.5) 79
Systemic TEAEs	3 (100) 11	4 (80.0) 9	7 (87.5) 18	14 (87.5) 38
Thromboembolic TEAEs	0	0	0	0
Severe hypersensitive reaction TEAEs	0	0	0	0

Source: Table 14.3.1.1.2

Percentage of subjects relative to the number of subjects in the safety analysis set and age group. m represents the number of events in each category.

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

注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

表 2.7.6.2-13　手術を受けた小児被験者におけるボニコグ　アルファ TEAE 注）の概略（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)
	n (%) m	n (%) m	n (%) m
Subjects who received any vonicog alfa	2	2	4
Any TEAE	0	1 (50.0) 1	1 (25.0) 1
Serious TEAEs	0	0	0
Fatal TEAEs	0	0	0
Related TEAEs	0	0	0
TEAEs related to vonicog alfa	0	0	0
TEAEs related to ADVATE	0	0	0
Related serious TEAEs	0	0	0
TEAEs related to procedure	0	0	0
TEAEs leading to withdrawal of vonicog alfa	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation from study	0	0	0
Temporally associated TEAEs	0	0	0
Allergic reaction TEAEs	0	0	0
Local TEAEs	0	1 (50.0) 1	1 (25.0) 1
Systemic TEAEs	0	0	0
Thromboembolic TEAEs	0	0	0
Severe hypersensitive reaction TEAEs	0	0	0

Source: Table 14.3.1.1.2a

Percentage of subjects relative to the number of subjects in the safety analysis set. m represents the number of events in each category. For each surgery, the first preoperative dose (priming or loading dose) is the start of the surgical period, and the first nonsurgical dose or postoperative Day 14 visit (whichever occurred first) is the end of the period.

注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

（2）すべての有害事象

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）におけるすべてのボニコグ　アルファ TEAE を、それぞれ表 2.7.6.2-14 及び表 2.7.6.2-15 に示した。

小児の OD コホート（コホート 5）では、TEAE の発現頻度は 93.8%（15/16 例）であった。最もよくみられた TEAE は COVID-19〔50.0%（8/16 例）〕であり、次いで上気道感染〔37.5%（6/16 例）〕、咳嗽〔25.0%（4/16 例）〕及び嘔吐〔25.0%（4/16 例）〕であった。

手術を受けた小児被験者では、コホート 5 の 1 例（25.0%）に 1 件の TEAE（交通事故）がみられた。

すべての TEAE の治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2-14　小児の OD コホート（コホート 5）におけるすべてのボニコグ　アルファ TEAE [注)]（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	OD コホート 5 (N=16)
全体	15 (93.8)
感染症および寄生虫症	14 (87.5)
COVID-19	8 (50.0)
上気道感染	6 (37.5)
コロナウイルス感染	3 (18.8)
ウイルス感染	2 (12.5)
急性副鼻腔炎	1 (6.3)
細菌性結膜炎	1 (6.3)
感染性クループ	1 (6.3)
胃腸炎	1 (6.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (6.3)
インフルエンザ	1 (6.3)
喉頭炎	1 (6.3)
爪真菌症	1 (6.3)
中耳炎	1 (6.3)
急性中耳炎	1 (6.3)
歯周炎	1 (6.3)
咽頭炎	1 (6.3)
鼻炎	1 (6.3)
気管気管支炎	1 (6.3)
ウイルス性鼻炎	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	8 (50.0)
四肢損傷	2 (12.5)
サンバーン	2 (12.5)
節足動物咬傷	1 (6.3)
節足動物刺傷	1 (6.3)
転倒	1 (6.3)
頭部損傷	1 (6.3)
靭帯捻挫	1 (6.3)
交通事故	1 (6.3)
皮膚裂傷	1 (6.3)
脊椎圧迫骨折	1 (6.3)
外傷性血腫	1 (6.3)
胃腸障害	6 (37.5)
嘔吐	4 (25.0)
腹痛	1 (6.3)
上腹部痛	1 (6.3)
便秘	1 (6.3)
齲歯	1 (6.3)
下痢	1 (6.3)
血便排泄	1 (6.3)
悪心	1 (6.3)
歯の沈着物	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (37.5)
咳嗽	4 (25.0)
口腔咽頭痛	3 (18.8)
鼻閉	2 (12.5)
無気肺	1 (6.3)
気道うっ血	1 (6.3)

表 2.7.6.2-14　小児の OD コホート（コホート 5）におけるすべてのボニコグ　アルファ TEAE 注）（安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	OD コホート 5 （N=16）
代謝および栄養障害	4 (25.0)
鉄欠乏	2 (12.5)
食欲減退	1 (6.3)
肥満	1 (6.3)
亜鉛欠乏	1 (6.3)
血液およびリンパ系障害	3 (18.8)
鉄欠乏性貧血	2 (12.5)
好酸球増加症	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (25.0)
発熱	2 (12.5)
医療機器使用部位溢出	1 (6.3)
末梢腫脹	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (25.0)
四肢痛	2 (12.5)
関節痛	1 (6.3)
筋骨格系胸痛	1 (6.3)
眼障害	2 (12.5)
乱視	1 (6.3)
アレルギー性結膜炎	1 (6.3)
臨床検査	2 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (12.5)
抗第 VIII 因子抗体陽性	1 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)
神経系障害	2 (12.5)
頭痛	2 (12.5)
生殖系および乳房障害	1 (6.3)
月経困難症	1 (6.3)
心臓障害	1 (6.3)
右脚ブロック	1 (6.3)
耳および迷路障害	1 (6.3)
耳痛	1 (6.3)
肝胆道系障害	1 (6.3)
肝腫大	1 (6.3)
製品の問題	1 (6.3)
医療機器機能不良	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)
皮膚炎	1 (6.3)
血管障害	1 (6.3)
低血圧	1 (6.3)

出典：CSR Table 14.3.1.2.2
例数（%）
MedDRA/J Ver.27.1
注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

表 2.7.6.2-15　手術を受けた小児被験者におけるすべてのボニコグ　アルファ TEAE [注)]（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	定期補充療法（コホート 3、4） (N=2)	OD（コホート 5） (N=2)	全体 (N=4)
全体	0	1 (50.0)	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (50.0)	1 (25.0)
交通事故	0	1 (50.0)	1 (25.0)

出典：Table 14.3.1.2.2a
例数（%）
MedDRA/J Ver.27.0
注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

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）に死亡はみられなかった。

2）重篤な有害事象

小児の OD コホート（コホート 5）における重篤なボニコグ　アルファ TEAE 及び重篤なボニコグ　アルファ TEAE 発現症例一覧を、それぞれ表 2.7.6.2-16 及び表 2.7.6.2-17 に示した。手術を受けた小児被験者（コホート 3、4 及び 5）では重篤な TEAE はみられなかった。

小児の OD コホート（コホート 5）における重篤な TEAE は 3 例（18.8%）に 5 件（転倒、脊椎圧迫骨折、医療機器使用部位溢出、コロナウイルス感染及び低血圧）みられた。いずれも治験薬及び試験手順との因果関係は否定された。

重篤な TEAE の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

表 2.7.6.2-16　小児の OD コホート（コホート 5）におけるすべての重篤なボニコグ　アルファ TEAE [注)]（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	OD コホート 5 (N=16)
全体	3 (18.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (12.5)
転倒	1 (6.3)
脊椎圧迫骨折	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)
医療機器使用部位溢出	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)
コロナウイルス感染	1 (6.3)
血管障害	1 (6.3)
低血圧	1 (6.3)

出典：CSR Table 14.3.1.3.2
例数（%）
MedDRA/J Ver.27.1
注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

表 2.7.6.2-17　小児の OD コホート（コホート 5）における重篤なボニコグ　アルファ TEAE 注）発現症例一覧

被験者番号	年齢／性別	TEAE（基本語）	発現日（投与後日数）	持続期間	程度	重篤／非重篤	ボニコグ　アルファとの因果関係	ボニコグ　アルファに対する処置	転帰
[redacted]	[redacted]歳／女性	転倒	20[redacted]（1）	2 日	軽度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		医療機器使用部位溢出	20[redacted]（898）	2 日	中等度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		鼻閉	20[redacted]（84）	13 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（89）	8 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		節足動物刺傷	20[redacted]（168）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（212）	6 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		コロナウイルス感染	20[redacted]（261）	4 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（354）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		口腔咽頭痛	20[redacted]（354）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		COVID-19	20[redacted]（369）	11 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（391）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		無気肺	20[redacted]（399）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		肝腫大	20[redacted]（399）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス感染	20[redacted]（601）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		血便排泄	20[redacted]（779）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		サンバーン	20[redacted]（914）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		細菌性結膜炎	20[redacted]（950）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		医療機器機能不良	20[redacted]（985）	-	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	未回復

表 2.7.6.2-17　小児の OD コホート（コホート 5）における重篤なボニコグ　アルファ TEAE 注）発現症例一覧（続き）

被験者番号	年齢／性別	TEAE（基本語）	発現日（投与後日数）	持続期間	程度	重篤／非重篤	ボニコグ　アルファとの因果関係	ボニコグ　アルファに対する処置	転帰
[redacted]	[redacted]歳／男性	コロナウイルス感染	20[redacted]（594）	2 日	中等度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		低血圧	20[redacted]（594）	3 日	中等度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス性鼻炎	20[redacted]（67）	4 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス性鼻炎	20[redacted]（117）	8 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		上気道感染	20[redacted]（176）	10 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		発熱	20[redacted]（178）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		気管気管支炎	20[redacted]（272）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（275）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（324）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		感染性クループ	20[redacted]（430）	11 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		COVID-19	20[redacted]（518）	5 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		中耳炎	20[redacted]（615）	12 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		感染性クループ	20[redacted]（687）	6 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		嘔吐	20[redacted]（702）	1 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（706）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		ウイルス性胃腸炎	20[redacted]（885）	6 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		咳嗽	20[redacted]（1030）	2 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
[redacted]	[redacted]歳／女性	脊椎圧迫骨折	20[redacted]（631）	5 日	中等度	重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		耳痛	20[redacted]（23）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		四肢損傷	20[redacted]（53）	1 日	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		筋骨格系胸痛	20[redacted]（360）	2 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		上気道感染	20[redacted]（469）	2 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		好酸球増加症	20[redacted]（575）	43 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		末梢腫脹	20[redacted]（613）	3 日	軽度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	回復
		脊椎圧迫骨折	20[redacted]（636）	-	中等度	非重篤	関連なし	投与量変更せず	軽快

出典：CSR Listing 16.2.7.1

MedDRA/J Ver.27.1

注）TEAE 発現の直近に投与された治験薬が、ボニコグ　アルファの場合はボニコグ　アルファ TEAE、アドベイトの場合はアドベイト TEAE として解析した。

3）治験薬の投与中止に至った有害事象

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）にボニコグ　アルファ又はアドベイトの投与中止に至った TEAE はみられなかった。

4）血栓塞栓性事象、アレルギー反応、高度の過敏症反応及び免疫原性

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）に血栓塞栓性事象、アレルギー反応及び高度の過敏症反応の TEAE はみられなかった。

小児の OD コホート（コホート 5）の 1 例で、治験薬の初回投与前となる 18 ヵ月目及び 21 ヵ月目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時に FVIII に対する IgG 抗体が陽性であった。この被験者の有効性及び安全性に、FVIII に対する IgG 抗体による大きな影響はみられなかった。

VWF 又は FVIII に対する中和抗体並びに VWF、CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する結合抗体が発現した被験者はみられなかった。

（4）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

1）臨床検査値

臨床検査値において、全体として臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2）バイタルサイン

バイタルサインにおいて、臨床的に問題となる変化及び新たな安全性シグナルを示す経時的な傾向はみられなかった。

3）心電図

小児の OD コホート（コホート 5）の 1 例で、ベースライン時に臨床的に問題となる心電図異常がみられた。この被験者は心電図 QT 延長、心電図 ST 部分異常、心電図異常 T 波及び QRS 軸異常の既往歴を有していた。試験終了時にも心電図異常がみられたが、臨床的に問題なしと判断された。

2.7.6.2.4.5 結論（最終データに基づく）

小児の VWD 患者に対する出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理において、ボニコグ　アルファは臨床的に意義のある止血効果を示した。

安全性について、過去に実施した成人及び小児を対象としたボニコグ　アルファの臨床試験の結果と大きな違いはみられず、新たな安全性シグナルは認められなかった。

全体として、小児の VWD 患者の出血時の止血治療と管理及び周術期の止血管理において、ボニコグ　アルファは良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

補遺：死亡／重篤な有害事象の詳細

071102 試験及び SHP677-304 試験でみられた重篤な TEAE の詳細を本項に示した。いずれの試験においても死亡はみられなかった。

（1）071102 試験

1）死亡

死亡はみられなかった。

2）重篤な有害事象

① 被験者番号：[redacted]

被験者番号	[redacted]	年齢／性別／人種	[redacted]歳／女性／白人
重篤な TEAE（基本語）／程度／転帰	発熱／高度／回復 尿路感染／高度／回復		
既往歴及び合併症	右急性中耳炎、喘息、紅色汗疹、おむつ皮膚炎、生歯痛、右室肥大、皮膚出血エピソード（臀部）、皮膚出血エピソード（頭部）		
併用薬(a)	SALBUTAMOL、PARACETAMOL、LIDOCAINE、CEFTRIAXONE、SODIUM CHLORIDE、IRON		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PK 評価のためのボニコグ　アルファが投与された。 〔発熱〕 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に高度の発熱（101.3F）が発現した。救急外来を受診し、メディポートが装着された。メディポートから血液培養を実施し、セフェピムが 1 回投与され、帰宅した。帰宅後、喘鳴が始まり（母親からの報告）、救急外来を再受診し、入院した。血液培養の結果が判明するまで、12 時間間隔で抗生物質が投与された。最高体温は 103 F であった（母親からの報告）。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発熱は回復し、退院した。入院中に実施した血液及び尿培養の結果は陰性であった。 〔尿路感染〕 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に高度の尿路感染が発現した。発熱（102 F）がみられ、震えを伴う発作様行動及び目の異変が家族から報告された。被験者はメディポートを装着していたため、近隣の救急外来を受診した。血液培養、血液検査及び尿検査が実施された結果、尿路感染であった（尿中白血球数：341）。おむつ皮膚炎もみられ、小児科医は酵母菌感染と診断し、ナイスタチンが局所投与された。医師の指示により、発熱に対してセフェピムが静脈内投与され、発熱時の頻脈（心拍数：150 台）に対して生理食塩水がボーラス投与された。救急外来到着前にタイレノールが直腸投与された。被験者は入院した。熱性けいれん様の活動がみられた。タイレノールで解熱しなかった。血液培養では菌は増殖せず、尿培養では黄色ブドウ球菌が 10,000 CFU/mL 未満であった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に尿路感染は回復した。抗生物質の投与は中止し、退院した。		
治験担当医師の見解	発熱及び尿路感染のボニコグ　アルファとの因果関係は関連なしと評価した。		
治験依頼者の見解	治験担当医師の見解に合意し、発熱及び尿路感染は重篤な予測できない事象であり、ボニコグ　アルファとの因果関係は関連なしと評価した。		

被験者の情報のうち、年齢、性別、人種、重篤な TEAE、その他の TEAE、既往歴及び合併症並びに併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験担当医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書 15.3.3.1 を参照した。

MedDRA/J Ver.27.0

PK：薬物動態、TEAE：treatment-emergent adverse event

(a) 併用薬のうち、最初の重篤な TEAE の発現日前日までに使用された薬剤

② 被験者番号：[redacted]

被験者番号	[redacted]	年齢／性別／人種	[redacted]歳／男性／白人
重篤な TEAE（基本語）／程度／転帰	強迫性障害／軽度／回復したが後遺症あり		
既往歴及び合併症	環状切除、両側鼓膜切開、両耳チューブ留置、失神、鉄欠乏、熱性痙攣		
併用薬(a)	DIAZEPAM、ASCORBIC ACID;CYANOCOBALAMIN;ERGOCALCIFEROL;IRON;NICOTINAMIDE;PYRIDOXINE;RETINOL;RIBOFLAVIN;THIAMINE、LIDOCAINE、OSELTAMIVIR、PARACETAMOL		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PK 評価のためのボニコグ　アルファが投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に軽度の強迫性障害が発現し、当日に入院した。 身体的行動（蹴る、叩く）及び感情的／言語的爆発（叫ぶ、意味不明な言語）などの行動の変化が母親より報告された。被験者は 2 夜連続で救急外来を受診した。3 日目の夜に母親が引き続き行動の変化を懸念して救急外来を受診し、経過観察のため入院となった。神経内科を受診したが、医学的に問題なし（全血球計算、鉄検査、鉛濃度、毒物検査及び頭部 CT はすべて問題なし）と判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に小児神経科を受診した。家族歴より強迫性障害（医師記載名：強迫行動と診断され、神経科医に強迫行動の対処法を提案された。合併症である熱性痙攣について神経内科クリニックでの経過観察（6 ヵ月）が指示された。 強迫性障害の転帰は回復したが後遺症ありであった。		
治験担当医師の見解	強迫性障害のボニコグ　アルファとの因果関係は関連なしと評価した。		
治験依頼者の見解	治験担当医師の見解に合意し、強迫性障害は重篤な予測できない事象であり、ボニコグ　アルファとの因果関係は関連なしと評価した。強迫性障害に直接関与する作用機序は知られていない。		

被験者の情報のうち、年齢、性別、人種、重篤な TEAE、その他の TEAE、既往歴及び合併症並びに併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験担当医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書 15.3.3.1 を参照した。

MedDRA/J Ver.27.0

CT：コンピュータ断層撮影、PK：薬物動態、TEAE：treatment-emergent adverse event

(a) 併用薬のうち、最初の重篤な TEAE の発現日前日までに使用された薬剤

③ 被験者番号：[redacted]

被験者番号	[redacted]	年齢／性別／人種	[redacted]歳／女性／白人
重篤な TEAE（基本語）／程度／転帰	血管デバイス感染／中等度／回復		
既往歴及び合併症	ポート留置、小球性貧血		
併用薬(a)	－		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PK 評価のためのボニコグ　アルファが投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日ボニコグ　アルファ 7.5 mL 及びアドベイト 7.8 mL が投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（ボニコグ　アルファ投与開始から 2 ヵ月 9 日後）に血管デバイス感染（中心静脈感染）が発現した。腹痛及び腹部膨満が 1 日間みられたため、救急外来を受診した。診察で腹部膨満及び腹部圧痛が認められた。腹痛が悪化し、腹部膨満及び新たに発熱が発現したため、観察のため及びびまん性腹痛による出血の除外のため入院した。血液培養の結果、メチシリン耐性ではない黄色ブドウ球菌及びレンサ球菌が陽性であり、抗生物質が静脈内投与された。画像診断では、急性出血及び血種はみられなかった。症状の鑑別には、胃腸炎（発熱、腹痛、食欲減退）、消化障害、放屁、疼痛、便秘、緩徐な消化管出血（便が正常であることから、可能性は低い）、肺炎（胸部 X 線写真に異常はみられず、肺所見もみられなかったが、右上腹部痛及び発熱がみられた）が含まれた。抗生物質の静脈内投与にもかかわらず、ポート部位からの菌血症が 3 日間持続したため、ポート除去することが決定された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に除去手術を実施した。ボニコグ　アルファ及びアドベイトを術前にボーラス投与し、術後 48 時間は 12 時間間隔で投与した。手術は完了し、合併症及び出血はみられなかった。腹痛は中心静脈感染によるものと考えられた。血管デバイス感染は回復した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に退院した。		
治験担当医師の見解	血管デバイス感染のボニコグ　アルファとの因果関係は関連なしと評価した。		
治験依頼者の見解	治験担当医師の見解に合意し、血管デバイス感染は重篤な予測できない事象であり、ボニコグ　アルファとの因果関係は関連なしと評価した。		

被験者の情報のうち、年齢、性別、人種、重篤な TEAE、その他の TEAE、既往歴及び合併症並びに併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験担当医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書 15.3.3.1 を参照した。

MedDRA/J Ver.27.0

PK：薬物動態、TEAE：treatment-emergent adverse event

(a) 併用薬のうち、最初の重篤な TEAE の発現日前日までに使用された薬剤

④ 被験者番号：[redacted]

被験者番号	[redacted]	年齢／性別／人種	[redacted]歳／女性／白人
重篤な TEAE（基本語）／程度／転帰	外傷性血腫／高度／回復		
既往歴及び合併症	－		
併用薬(a)	TRANEXAMIC ACID、PARACETAMOL		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PK 評価のためのボニコグ　アルファが投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に高度の外傷性血腫（左頬）が発現し、入院した。 被験者は転倒し、膝が左頬にぶつかったことにより、血腫及び腫脹となった。 外傷性血腫は治験手順によるものではないと判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に外傷性血腫は回復した。 入院中の治験薬の投与は以下のとおりであった。		

治験薬	投与量 投与方法	投与開始日時 投与終了日時
ボニコグ　アルファ	2930 IU 静脈内投与	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分
ボニコグ　アルファ	1430 IU 静脈内投与	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分
ボニコグ　アルファ	1430 IU 静脈内投与	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分
ボニコグ　アルファ	1430 IU 静脈内投与	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分
ボニコグ　アルファ	1430 IU 静脈内投与	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分
ボニコグ　アルファ	1430 IU 静脈内投与	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時[redacted]分

治験担当医師の見解	外傷性血腫のボニコグ　アルファとの因果関係は関連なしと評価した。
治験依頼者の見解	治験担当医師の見解に合意し、外傷性血腫は重篤な予測できない事象であり、ボニコグ　アルファとの因果関係は関連なしと評価した。

被験者の情報のうち、年齢、性別、人種、重篤な TEAE、その他の TEAE、既往歴及び合併症並びに併用薬は治験総括報告書の Listing 情報を参照した。経過・処置並びに治験担当医師及び治験依頼者の見解は、治験総括報告書 15.3.3.1 を参照した。

MedDRA/J Ver.27.0

PK：薬物動態、TEAE：treatment-emergent adverse event

(a) 併用薬のうち、最初の重篤な TEAE の発現日前日までに使用された薬剤