

ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）の「用法及び用量に関連する 注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）	ボンベンディ 静注用 1300（武田薬品工業株式会社）
効能・効果	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none">「用法及び用量に関連する注意」の項について、出血時又は周術期以外における VWF の補充を目的とする定期的な投与に関する用法・用量の有効性及び安全性は確立していない旨の記載を削除し、出血傾向の抑制のための定期的な投与に関する記載を追記する。「臨床成績」の項に、重度の von Willebrand 病患者を対象に本剤の定期的な投与に関する有効性及び安全性を評価した海外第Ⅲ相試験（071301 試験）成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	重度の von Willebrand 病患者を対象とした本剤の定期的な投与に関する臨床試験成績が得られたことから、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後																																																
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 (略) 本剤の用量を調整すること。</p> <p>7.2 出血時の止血治療と管理</p> <p>7.2.2 (略) FVIII 製剤を投与すること。</p> <p>7.4 <u>出血時又は周術期以外における VWF の補充を目的とする定期的な投与に関する用法・用量の有効性及び安全性は確立していない。</u></p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 (略) 本剤の用量を調整すること。 <u>[7.4.2 参照]</u></p> <p>7.2 出血時の止血治療と管理</p> <p>7.2.2 (略) FVIII 製剤を投与すること。 <u>[7.4.2 参照]</u></p> <p>7.4 <u>出血傾向の抑制のための定期的な投与</u></p> <p><u>7.4.1 通常、1 回あたり本剤 40～60 IU/kg を週 1～3 回投与する。患者の状態に応じて、1 回あたり 80 IU/kg を超えない範囲で適宜増減できる。 [17.1.2 参照]</u></p> <p><u>7.4.2 定期補充療法中に破綻出血が発現し、内因性 FVIII : C が 40%未満又は不明な場合には、本剤投与後に FVIII 製剤を併用投与すること。 [7.1、7.2.2 参照]</u></p>																																																
<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度 種類</th> <th>2%以上</th> <th>2%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>浮動性めまい、 回転性めまい</td> <td>味覚異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>頻脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>深部静脈血栓症、 高血圧、ほてり</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>嘔吐、悪心</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障</td> <td></td> <td><u>全身性そう痒症</u></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	頻度 種類	2%以上	2%未満	頻度不明	神経系障害	浮動性めまい、 回転性めまい	味覚異常		心臓障害		頻脈		血管障害		深部静脈血栓症、 高血圧、ほてり		胃腸障害	嘔吐、悪心			皮膚および皮下組織障		<u>全身性そう痒症</u>		<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度 種類</th> <th>2%以上</th> <th>2%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>浮動性めまい、 回転性めまい</td> <td>味覚異常、<u>頭痛</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>頻脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>深部静脈血栓症、 高血圧、ほてり</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>嘔吐、悪心</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障</td> <td></td> <td><u>そう痒症</u></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	頻度 種類	2%以上	2%未満	頻度不明	神経系障害	浮動性めまい、 回転性めまい	味覚異常、 <u>頭痛</u>		心臓障害		頻脈		血管障害		深部静脈血栓症、 高血圧、ほてり		胃腸障害	嘔吐、悪心			皮膚および皮下組織障		<u>そう痒症</u>	
頻度 種類	2%以上	2%未満	頻度不明																																														
神経系障害	浮動性めまい、 回転性めまい	味覚異常																																															
心臓障害		頻脈																																															
血管障害		深部静脈血栓症、 高血圧、ほてり																																															
胃腸障害	嘔吐、悪心																																																
皮膚および皮下組織障		<u>全身性そう痒症</u>																																															
頻度 種類	2%以上	2%未満	頻度不明																																														
神経系障害	浮動性めまい、 回転性めまい	味覚異常、 <u>頭痛</u>																																															
心臓障害		頻脈																																															
血管障害		深部静脈血栓症、 高血圧、ほてり																																															
胃腸障害	嘔吐、悪心																																																
皮膚および皮下組織障		<u>そう痒症</u>																																															

害			
(略)	(略)	(略)	(略)

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

(略)

VWF:RCo の PK 評価

	50 IU/kg (14 例)	80 IU/kg (15 例)
t _{1/2} [h]	22.6±5.34	19.1±4.32
Cl[dL/kg/h]	0.025±0.005	0.029±0.009
C _{max} 時点の IR [(IU/dL)/(IU VWF:RCo/kg)]	1.9±0.41	2.0±0.39
AUC _{0-inf} [(h・IU/dL)]	2105.4±427.51	2939.0±732.72

平均値±標準偏差

(新設)

害			
(略)	(略)	(略)	(略)

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(略)

VWF:RCo の PK 評価

	50 IU/kg (14 例)	80 IU/kg (15 例)
t _{1/2} (h)	22.6±5.34	19.1±4.32
Cl [(dL/kg/h)]	0.025±0.005	0.029±0.009
C _{max} 時点の IR [(IU/dL) / (IU /kg)]	1.9±0.41	2.0±0.39
AUC _{0-inf} (IU・h /dL)	2105.4±427.51	2939.0±732.72

平均値±標準偏差

16.1.2 定期的な投与 (定期補充療法)

071301 試験の最終投与後の VWF の PK を検討した。
VWF 製剤による出血時補充療法歴のある患者 (前 OD 群)
又は VWF 製剤による定期補充療法歴のある患者 (切替え
群) について、試験終了時の VWF:RCo の定常状態におけ
る PK パラメータは以下のとおりであった²⁾。

定常状態の VWF:RCo の PK 評価

	前 OD 群 (9 例)	切替え群 (7 例)
投与量 (IU/kg)	41.2~55.5	24.4~77.3
C _{max} (IU/dL)	92.6±37.1	102.9±44.7
C _{max} /Dose (IU/dL/[IU/kg])	1.9±0.6	1.9±0.3
AUC _{0-96 hours} (IU・h /dL)	1561±1298	1662±675.0
AUC _{0-96 hours} /Dose (IU・h /dL) / [IU/kg]	30.9±23.4	27.5±9.7

	<table border="1"> <tr> <td><u>Cmax 時点の IR</u> ([IU/dL] / [IU /kg])</td> <td><u>1.8±0.5</u></td> <td><u>1.9±0.3</u></td> </tr> <tr> <td colspan="3">平均値±標準偏差</td> </tr> </table>	<u>Cmax 時点の IR</u> ([IU/dL] / [IU /kg])	<u>1.8±0.5</u>	<u>1.9±0.3</u>	平均値±標準偏差		
<u>Cmax 時点の IR</u> ([IU/dL] / [IU /kg])	<u>1.8±0.5</u>	<u>1.9±0.3</u>					
平均値±標準偏差							
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (略) (新設)	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 <u>(071001 試験)</u> (略) 17.1.2 <u>海外第Ⅲ相試験 (071301 試験)</u> (1) <u>定期的な投与 (定期補充療法) における有効性</u> <u>重症の von Willebrand 病患者 23 例を対象に本剤を 12 カ月</u> <u>間投与し、自然発生出血事象の発現予防効果を評価した。本</u> <u>剤投与前に VWF 含有製剤による出血時療法を受けていた場</u> <u>合 (前 OD 群) には 1 回あたり本剤 40~60 IU/kg を週 2 回投</u> <u>与、VWF 含有製剤の定期補充療法から本剤に切替えた場合</u> <u>(切替え群) には、前治療で用いた 1 週あたりの製剤中の</u> <u>VWF と同量 (±10%) を週 2 回に分けて投与することとされ</u> <u>た。なお、前治療が週 1 回投与だった場合のみ、本剤を週 1</u> <u>回投与することが可とされた。また、投与量は 1 回あたり本</u> <u>剤 80 IU/kg、投与頻度は週 1~3 回までの範囲で、以下の点</u> <u>を考慮して適宜調節することとされた。 [7.4.1 参照]</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>過去の出血の種類及び重症度</u> • <u>適切な臨床的及び臨床検査値のモニタリング</u> • <u>既存の PK データ</u> • <u>以前の VWF 含有製剤の定期補充療法の用量及び頻度</u> <u>前 OD 群及び切替え群の年間自然発生出血率 (sABR) は</u> <u>以下のとおりであった²⁾。</u> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td><u>前 OD 群</u></td> <td><u>切替え群</u></td> </tr> <tr> <td><u>(13 例)</u></td> <td><u>(10 例)</u></td> </tr> </table> <u>試験前の sABR</u>	<u>前 OD 群</u>	<u>切替え群</u>	<u>(13 例)</u>	<u>(10 例)</u>		
<u>前 OD 群</u>	<u>切替え群</u>						
<u>(13 例)</u>	<u>(10 例)</u>						

<p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (略)</p>	<table border="1"> <tr> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>15.462 (41.9536)</td> <td>5.000 (14.4222)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td>3.000 (3.00, 155.00)</td> <td>0.000 (0.00, 46.00)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><u>試験期間中の sABR</u></td> </tr> <tr> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>0.663 (1.7266)</td> <td>1.692 (3.8467)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td>0.000 (0.00, 5.78)</td> <td>0.000 (0.00, 12.08)</td> </tr> </table> <p>(2) <u>副作用</u> <u>安全性解析対象 23 例中 1 例に頭痛が 1 件報告された。</u> <u>VWF や FVIII に対するインヒビターや結合抗体は認められ</u> <u>なかった²⁾。</u></p> <p>17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (071101 試験) (略)</p>	平均値 (標準偏差)	15.462 (41.9536)	5.000 (14.4222)	中央値 (範囲)	3.000 (3.00, 155.00)	0.000 (0.00, 46.00)	<u>試験期間中の sABR</u>			平均値 (標準偏差)	0.663 (1.7266)	1.692 (3.8467)	中央値 (範囲)	0.000 (0.00, 5.78)	0.000 (0.00, 12.08)
平均値 (標準偏差)	15.462 (41.9536)	5.000 (14.4222)														
中央値 (範囲)	3.000 (3.00, 155.00)	0.000 (0.00, 46.00)														
<u>試験期間中の sABR</u>																
平均値 (標準偏差)	0.663 (1.7266)	1.692 (3.8467)														
中央値 (範囲)	0.000 (0.00, 5.78)	0.000 (0.00, 12.08)														
<p>23. 主要文献</p> <p>1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2)</p> <p>2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.3.1)</p> <p>3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.3)</p> <p>4) <u>Stockschlaeder M, et al.: Blood Coagul Fibrinolysis. 2014; 25: 206–216.</u></p> <p>5) 社内資料：<i>In vitro</i> 薬理試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.1)</p> <p>6) 社内資料：<i>In vivo</i> 薬理試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.2)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2)</p> <p>2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (071301 試験)</p> <p>3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.3.1)</p> <p>4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.3)</p> <p>5) <u>Stockschlaeder M, et al.: Blood Coagul Fibrinolysis. 2014; 25: 206–216.</u></p> <p>6) 社内資料：<i>In vitro</i> 薬理試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.1)</p> <p>7) 社内資料：<i>In vivo</i> 薬理試験 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.2)</p>															