

電子化された添付文書改訂のお知らせ

2022-No.5

2022年3月

武田薬品工業株式会社

遺伝子組換えヒトvon Willebrand因子製剤

薬価基準収載

ボンベンディ® 静注用1300

VONVENDI® Intravenous 1300

ボニコグ アルファ(遺伝子組換え)

生物由来製品 処方箋医薬品[※]

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品（以下、本剤）の電子化された添付文書（以下、電子添文）につきまして、定期補充療法に係る臨床試験成績の追加に伴う添付文書の改訂を行いましたのでお知らせいたします。

ご使用に際しては、電子添文の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

記

使用上の注意の改訂の概要

項	改訂内容
7. 用法及び用量に関連する注意	(追加) 7.1 及び 7.2.2 に [7.4.2 参照] の追記 (変更) 7.4 出血傾向の抑制のための定期的な投与に変更
11. 副作用	(変更) 海外第Ⅲ相試験 (071301 試験) の臨床成績における副作用発現状況を反映 (発現頻度の変更等) (追加) 11.2 その他の副作用として「頭痛」を追記 (変更) 11.2 その他の副作用の「全身性そう痒症」を「そう痒症」に変更

詳細は次ページ以降をご覧ください。

使用上の注意以外の改訂の概要／電子添文改訂の概要

項	改訂内容
16. 薬物動態	(変更) 16.1.1 の項タイトルの変更 (「国際共同第Ⅲ相試験」を「単回投与」に変更) (追加) 16.1.2 「定期的な投与 (定期補充療法)」を新設し、薬物動態成績を追加
17. 臨床成績	(変更) 17.1.1 の項タイトルの変更 (「国際共同第Ⅲ相試験」を「国際共同第Ⅲ相試験 (071001 試験)」に変更) (追加) 「17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (071301 試験)」の臨床成績の追加 (変更) 17.1.2 の項タイトルの変更 (「海外第Ⅲ相試験」を 17.1.3 「海外第Ⅲ相試験 (071101 試験)」に変更)
23. 主要文献	(追加) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (071301 試験) の追記

詳細は次ページ以降をご覧ください。

◆ 使用上の注意の改訂①

使用上の注意の「用法及び用量に関連する注意」の項に、参照部分を追記、“出血傾向の抑制のための定期的な投与”に関する記述を追記／変更しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 (新記載要領に基づく記載)	改訂前 (新記載要領に基づく記載)
7.1 患者の血漿第 VIII 因子活性 (FVIII:C) を測定し、必要に応じて、本剤と血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) 製剤を併用投与すること。血液由来の FVIII (乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子) 製剤を併用する場合は、当該製剤の von Willebrand 因子 (VWF) 含有量に留意して本剤の用量を調整すること。 <u>[7.4.2 参照]</u>	7.1 患者の血漿第 VIII 因子活性 (FVIII:C) を測定し、必要に応じて、本剤と血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) 製剤を併用投与すること。血液由来の FVIII (乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子) 製剤を併用する場合は、当該製剤の von Willebrand 因子 (VWF) 含有量に留意して本剤の用量を調整すること。
7.2.2 出血事象に対し、FVIII:C が 40%未満あるいは不明の場合は、本剤を初回投与後、10 分以内に FVIII 製剤を投与すること。 <u>[7.4.2 参照]</u>	7.2.2 出血事象に対し、FVIII:C が 40%未満あるいは不明の場合は、本剤を初回投与後、10 分以内に FVIII 製剤を投与すること。
7.4 <u>出血傾向の抑制のための定期的な投与</u> 7.4.1 <u>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> 7.4.2 <u>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>	7.4 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。

部：追記、部：変更

改訂理由

定期補充療法に係る臨床試験成績（071301 試験）の追加に伴い、新たに定期的な投与（定期補充療法）を追加することから、「7. 用法及び用量に関連する注意」の記載変更をしました。

◆ 使用上の注意の改訂②

使用上の注意の「副作用」の項にある“その他の副作用”に関する記述を変更しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 (新記載要領に基づく記載)				改訂前 (新記載要領に基づく記載)			
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用			
	2%以上	2%未満	頻度不明		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、 頭痛		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		心臓障害		頻脈	
血管障害		深部静脈血栓症、 高血圧、ほてり		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			胃腸障害	嘔吐、悪心		
皮膚および皮下組織障害		そう痒症		皮膚および皮下組織障害		全身性そう痒症	
一般・全身障害および投与部位の状態		胸部不快感、 注入部位異常感覚	注入に伴う反応	一般・全身障害および投与部位の状態		胸部不快感、 注入部位異常感覚	注入に伴う反応
臨床検査		心電図 T 波逆転、 心拍数増加		臨床検査		心電図 T 波逆転、 心拍数増加	

部：追記、部：変更

改訂理由

定期補充療法に係る臨床試験成績 (071301 試験) の追加に伴い、副作用発現状況を反映し、頭痛を追加しました。また、「全身性そう痒症」は、今回の集計に使用した MedDRA バージョンの変更による基本語の読み替えのため、「そう痒症」と記載変更しました。

<参考文献>

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (071301 試験)

◆ 使用上の注意以外の改訂／薬物動態

「薬物動態」の項に、“定期的な投与（定期補充療法）”に関する記述を追記／変更しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 (新記載要領に基づく記載)	←	改訂前 (旧記載要領に基づく記載)																														
<p>16.1.1 単回投与 (略)</p> <p style="text-align: center;">VWF:RCo の PK 評価</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>50 IU/kg (14 例)</th> <th>80 IU/kg (15 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t1/2 (h)</td> <td>22.6±5.34</td> <td>19.1±4.32</td> </tr> <tr> <td>Cl ([dL/kg]/h)</td> <td>0.025±0.005</td> <td>0.029±0.009</td> </tr> <tr> <td>Cmax 時点の IR ([IU/dL]/[IU/kg])</td> <td>1.9±0.41</td> <td>2.0±0.39</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf} (IU・h/dL)</td> <td>2105.4±427.51</td> <td>2939.0±732.72</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>		50 IU/kg (14 例)	80 IU/kg (15 例)	t1/2 (h)	22.6±5.34	19.1±4.32	Cl ([dL/kg]/h)	0.025±0.005	0.029±0.009	Cmax 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		<p>16.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (略)</p> <p style="text-align: center;">VWF:RCo の PK 評価</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>50 IU/kg (14 例)</th> <th>80 IU/kg (15 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t1/2[h]</td> <td>22.6±5.34</td> <td>19.1±4.32</td> </tr> <tr> <td>Cl[dL/kg/h]</td> <td>0.025±0.005</td> <td>0.029±0.009</td> </tr> <tr> <td>Cmax 時点の IR [(IU/dL)/(IU VWF:RCo/kg)]</td> <td>1.9±0.41</td> <td>2.0±0.39</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf}[(h IU/dL)]</td> <td>2105.4±427.51</td> <td>2939.0±732.72</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>		50 IU/kg (14 例)	80 IU/kg (15 例)	t1/2[h]	22.6±5.34	19.1±4.32	Cl[dL/kg/h]	0.025±0.005	0.029±0.009	Cmax 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
	50 IU/kg (14 例)	80 IU/kg (15 例)																														
t1/2 (h)	22.6±5.34	19.1±4.32																														
Cl ([dL/kg]/h)	0.025±0.005	0.029±0.009																														
Cmax 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																														
	50 IU/kg (14 例)	80 IU/kg (15 例)																														
t1/2[h]	22.6±5.34	19.1±4.32																														
Cl[dL/kg/h]	0.025±0.005	0.029±0.009																														
Cmax 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																														
<p>16.1.2 定期的な投与（定期補充療法）</p> <p>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⁾。</p> <p style="text-align: center;">定常状態の VWF:RCo の PK 評価</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>前 OD 群 (9 例)</th> <th>切替え群 (7 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量 (IU/kg)</td> <td>41.2~55.5</td> <td>24.4~77.3</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (IU/dL)</td> <td>92.6±37.1</td> <td>102.9±44.7</td> </tr> <tr> <td>C_{max}/Dose ([IU/dL]/[IU/kg])</td> <td>1.9±0.6</td> <td>1.9±0.3</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-96 hours} (IU・h/dL)</td> <td>1561±1298</td> <td>1662±675.0</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-96 hours}/Dose ([IU・h/dL]/[IU/kg])</td> <td>30.9±23.4</td> <td>27.5±9.7</td> </tr> <tr> <td>C_{max} 時点の IR ([IU/dL]/[IU/kg])</td> <td>1.8±0.5</td> <td>1.9±0.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>		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	C _{max} 時点の IR ([IU/dL]/[IU/kg])	1.8±0.5	1.9±0.3											
	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																														
C _{max} 時点の IR ([IU/dL]/[IU/kg])	1.8±0.5	1.9±0.3																														

部：追記、部：変更

改訂理由

定期補充療法に係る臨床試験成績（071301 試験）の追加に伴い、新たに定期的な投与（定期補充療法）の薬物動態データを追加することから、「16. 薬物動態」の記載変更をしました。

<参考文献>

社内資料：海外第Ⅲ相試験（071301 試験）

◆ 使用上の注意以外の改訂／臨床成績

「臨床成績」の項に、“海外第Ⅲ相試験（071301 試験）”に関する記述を追記／変更しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 （新記載要領に基づく記載）	改訂前 （旧記載要領に基づく記載）															
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（071001 試験） （略）	17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 （略）															
<p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験（071301 試験）</p> <p>(1) 定期的な投与（定期補充療法）における有効性</p> <p>重症の von Willebrand 病患者 23 例を対象に本剤を 12 カ月間投与し、自然発生出血事象の発現予防効果を評価した。本剤投与前に VWF 含有製剤による出血時療法を受けていた場合（前 OD 群）には 1 回あたり本剤 40～60 IU/kg を週 2 回投与、VWF 含有製剤の定期補充療法から本剤に切替えた場合（切替え群）には、前治療で用いた 1 週あたりの製剤中の VWF と同量（±10%）を週 2 回に分けて投与することとされた。なお、前治療が週 1 回投与だった場合のみ、本剤を週 1 回投与することが可とされた。また、投与量は 1 回あたり本剤 80 IU/kg、投与頻度は週 1～3 回までの範囲で、以下の点を考慮して適宜調節することとされた。[7.4.1 参照]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去の出血の種類及び重症度 ・適切な臨床的及び臨床検査値のモニタリング ・既存の PK データ ・以前の VWF 含有製剤の定期補充療法の用量及び頻度 <p>前 OD 群及び切替え群の年間自然発生出血率（sABR）は以下のとおりであった²⁾。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">前 OD 群 (13 例)</th> <th style="text-align: center;">切替え群 (10 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>試験前の sABR</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値（標準偏差）</td> <td style="text-align: center;">15.462 (41.9536)</td> <td style="text-align: center;">5.000 (14.4222)</td> </tr> <tr> <td>中央値（範囲）</td> <td style="text-align: center;">3.000 (3.00, 155.00)</td> <td style="text-align: center;">0.000 (0.00, 46.00)</td> </tr> <tr> <td>試験期間中の sABR</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		前 OD 群 (13 例)	切替え群 (10 例)	試験前の sABR			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)	試験期間中の sABR			
	前 OD 群 (13 例)	切替え群 (10 例)														
試験前の sABR																
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)														
試験期間中の sABR																

<p> <u>平均値 (標準偏差)</u> 0.663 (1.7266) 1.692 (3.8467) <u>中央値 (範囲)</u> 0.000 (0.00, 5.78) 0.000 (0.00, 12.08) </p> <p> <u>(2) 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。VWF や FVIII に対するインヒビターや結合抗体は認められなかった²⁾。</u> </p>	
<p> 17.1.3 <u>海外第Ⅲ相試験 (071101 試験)</u> (略) </p>	<p> 17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (略) </p>
<p> 部：追記、部：変更 </p>	

改訂理由

定期補充療法に係る臨床試験成績 (071301 試験) の追加に伴い、新たに臨床試験成績を追加することから、「17. 臨床成績」の記載変更をしました。

<参考文献>

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (071301 試験)

◆ 使用上の注意以外の改訂／主要文献

「主要文献」の項に、新たに追加した臨床試験成績（071301 試験）を追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後 （新記載要領に基づく記載）	改訂前 （旧記載要領に基づく記載）
<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) Stocksclaeder M, et al.: Blood Coagul Fibrinolysis. 2014; 25: 206-216.</p> <p>6) 社内資料：In vitro 薬理試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1）</p> <p>7) 社内資料：In vivo 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（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) Stocksclaeder M, et al.: Blood Coagul Fibrinolysis. 2014; 25: 206-216.</p> <p>5) 社内資料：In vitro 薬理試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1）</p> <p>6) 社内資料：In vivo 薬理試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2）</p>

部：追記、部：変更

改訂理由

定期補充療法に係る臨床試験成績（071301 試験）の追加に伴い、「23. 主要文献」を追記しました。

<参考文献>

社内資料：海外第Ⅲ相試験（071301 試験）

弊社の医療関係者向け情報サイト (<https://www.takedamed.com>) 及び医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新の電子添文が掲載されておりますので、ご参照くださいようお願い申し上げます。なお、以下の GS1 コードを「添文アプリ」で読み取ることも最新の電子添文をご確認いただけますので、ご参照くださいますようお願い申し上げます。



(01)04987123564274