

**2023年7月改訂（第5版）
*2022年3月改訂

日本標準商品分類番号
876349

遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子製剤

ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）

ボンベンディ® 静注用1300

VONVENDI® Intravenous 1300

貯法：凍結を避け室温保存
有効期間：36ヵ月

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品^注
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30200AMX00424
販売開始	2020年8月

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中

販売名	ボンベンディ 静注用1300	
有効成分	ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)	1300 国際単位 (IU)
添加剤	グリシン	11.3 mg
	D-マンニトール	200 mg
	トレハロース水和物	100 mg
	ポリソルベート80	1.0 mg

添付溶解液：日局注射用水 10 mL

本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。また、製造工程においてマウスハイブリドーマ細胞由来のモノクローナル抗体及びCHO細胞由来の遺伝子組換えフェュリンを使用している。

3.2 製剤の性状

性状（外観）	本剤は白色の塊又は粉末であり、溶解液を加えて溶かし、ろ過すると無色澄明の液となる。
pH	7.1～7.5
浸透圧	191～234 mOsmol/kg

4. 効能又は効果

von Willebrand病患者における出血傾向の抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液10 mLで溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18歳以上の患者には、体重1 kg当たり40～80国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

*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。〔7.4.2参照〕

7.2 出血時の止血治療と管理

7.2.1 軽度出血及び大出血治療時の推奨用量を以下に示す。

軽度出血及び大出血治療時の推奨用量

出血の種類	初回投与量	初回以降の投与量 (又は、臨床的に必要とされる期間)
軽度出血 (鼻出血、口腔出血、月経過多など)	40～50 IU/kg	40～50 IU/kgを8～24時間ごと
大出血 (重度又は難治性の鼻出血、月経過多、消化管出血、中枢神経系の外傷、関節出血、外傷性出血など)	50～80 IU/kg	40～60 IU/kgを約2～3日間、8～24時間ごと

*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。〔7.4.2参照〕

7.2.3 初回投与後のvon Willebrand因子リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）及びFⅧ:Cの補充レベルは、それぞれ、60%超及び40%超を達成するようにすること。大出血事象の場合、臨床的に必要とされる期間、VWF:RCoのトラフ値50%超を維持すること。

7.3 周期の止血管理

7.3.1 手術前に本剤及び必要に応じFⅧ製剤を投与すること。用量は、術中及び術後の過度な出血を予防するための、血漿中VWF:RCo及びFⅧ:Cの推奨目標値から算出する。手術の種類ごとの推奨目標ピーク値は以下のとおり。

手術の種類	血漿中目標ピーク値	
	VWF:RCo (%)	FⅧ:C (%)
小手術	50～60	40～50
大手術	100	80～100

7.3.2 手術1時間前の本剤の投与量は以下の式で算出すること。

$$\text{必要量} = \left[\left(\frac{\text{VWF:RCoの目標}}{\text{血漿レベル}} \right) - \left(\frac{\text{VWF:RCoのベース}}{\text{ライン血漿レベル}} \right) \right] \times \text{体重} \times \text{IR}^*$$

*上昇回収率（IR）：患者の既存の薬物動態（PK）データより算出する。もしPKデータ不明な場合は緊急手術の場合には本剤のIRを2.0（IU/dL）/（IU/kg）として算出すること。

*7.3.3 FⅧ:Cを目標値まで上昇させるために、FⅧ製剤の追加投与が必要となることがある。用量の算出は、FⅧ製剤のIR及び電子添文に基づくこと。

7.3.4 手術開始後も、VWF:RCo及びFⅧ:Cをモニタリングすること。術中及び術後の投与量と投与頻度は、患者のPKの測定結果、必要とされる止血効果とその期間、及び治療施設の標準治療に基づいて個別に考慮すること。

7.3.5 待期的手術の場合

(1) 本剤の単回投与により、内因性のFⅧ:Cが24時間後まで経時的に安定して上昇することが示されている。したがって、FⅧ:Cを術前に推奨目標値（小手術の場合：30%、大手術の場合：60%）以上に上昇させるため、手術を開始する12～24時間前に本剤を40～60 IU/kgの用量で投与してもよい。〔16.8.1参照〕

(2) 手術開始前の3時間以内に血漿中FⅧ:Cを測定することが推奨される。FⅧ:Cが推奨目標値以上の場合は、手術開始1時間前までに本剤を単剤で投与し、VWF:RCo及びFⅧ:Cを適切なレベルに維持すること。FⅧ:Cが推奨目標値未満の場合は、本剤に加えて、FⅧ製剤を投与し、VWF:RCo及びFⅧ:Cを上昇させること。

7.3.6 緊急手術の場合

(1) 可能であれば、手術前3時間以内にベースラインVWF:RCo及びFⅧ:Cを測定すること。もし測定できず、VWF:RCo及びFⅧ:Cが不明な場合、手術1時間前の本剤の投与量は40～60 IU/kgが推奨される。

(2) 手術の1時間前に本剤を単剤で、又はFⅧ製剤と併用して初回投与し、VWF:RCo及びFⅧ:Cが適切な止血レベルまで上昇するよう投与量を調節すること。

7.3.7 手術後の管理

(1) 手術後も血漿中VWF:RCo及びFⅧ:Cを継続的にモニタリングすること。

(2) 通常、術後の補充療法における、手術の種類ごとの推奨目標トラフ値、及び維持投与の頻度とその最短投与期間について以下に示す。

推奨される血漿中VWF:RCo及びFVIII:Cの目標トラフ値並びに維持投与の頻度とその最短投与期間

手術の種類	血漿中目標トラフ値				最短投与期間	投与頻度
	VWF:RCo (%)		FVIII:C (%)			
	術後72時間まで	術後72時間以降	術後72時間まで	術後72時間以降		
小手術	≥ 30	-	> 30	-	48時間	12～24時間ごとから隔日
大手術	> 50	> 30	> 50	> 30	72時間	

***7.4 出血傾向の抑制のための定期的な投与**

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]

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]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は、止血障害の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- 8.2 患者の血中にVWF又はFVIIIに対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、上昇回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 インヒビターはアナフィラキシー反応に伴って発生することがある。アナフィラキシー反応の既往歴を有する患者においては、可能な限りインヒビターの有無を評価すること。[11.1.1参照]
- 8.4 血栓塞栓症が疑われる場合などには必要に応じ血液凝固系検査（D-ダイマー等）のモニタリングを行うこと。[11.1.2参照]
- 8.5 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分に説明し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.1参照]
 - 9.1.2 血栓塞栓性事象のリスクのある患者
ADAMTS13^注 低値の患者、手術予定患者等では、本剤投与により、血栓塞栓症が起こる可能性がある。[11.1.2、18.2参照]
注) ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13) : トロンボスポンジン1型モチーフ第13番を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ

- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
発疹、蕁麻疹、胸部不快感、呼吸困難、悪心等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3、9.1.1参照]

11.1.2 血栓塞栓症（1.4%）

[8.4、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	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	
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害		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
臨床検査		心電図T波逆転、心拍数増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 添付の溶解液以外は使用しないこと。
- 14.1.2 他の製剤と混合しないこと。
- 14.1.3 冷蔵庫で保管した場合は、溶解前に本剤及び注射用水（溶解液）を室温に戻しておくこと。
- 14.1.4 溶解した液を注射器に吸引する際は、必ず付属の溶解器（ボンベンディ溶解器）を用いること。
- 14.1.5 溶解後及びボンベンディ溶解器によるろ過前に粒子が認められることがある。それらの粒子はボンベンディ溶解器に装着されたフィルターにより除去される。
- 14.1.6 本剤の1回の投与で複数バイアルを要する場合は、各バイアルを個別に新たなボンベンディ溶解器を使用して溶解すること。前回使用したボンベンディ溶解器は再使用せずに廃棄すること。
- 14.1.7 溶解後は3時間以内に使用すること。また、溶解後3時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時のシリンジ内に沈殿や粒子が認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 光の影響を避けるため、個装箱のまま室温（30℃以下）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用すること。冷蔵保管する場合、凍結させないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

von Willebrand病を有する成人患者（日本人を含む）を対象に、本剤50又は80 IU/kgを単回静脈内投与した際のPKパラメータは以下のとおりであった¹⁾。

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 _{0-96hours} (IU · h/dL)	1561 ± 1298	1662 ± 675.0
AUC _{0-96hours} /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

平均値 ± 標準偏差

16.8 その他

16.8.1 内因性FVIII:C

大手術又は小手術を受ける重度のvon Willebrand病患者に、手術前に本剤50 IU/kgを単回静脈内投与した際の内因性FVIII:Cは、24時間後まで経時的に安定して上昇することが認められた³⁾。[7.3.5参照]

内因性FVIII:C

測定時点	例数	FVIII:C (%)
本剤投与前	11例	20.6 ± 23.65
投与6時間後	11例	67.5 ± 18.35
投与12時間後	11例	86.9 ± 16.15
投与24時間後	11例	90.6 ± 20.17
投与48時間後	11例	79.5 ± 21.90
投与72時間後	10例	56.5 ± 25.36

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 (071001試験)

(1) 出血事象に対する止血効果

重度のvon Willebrand病患者を対象とし、本剤が投与された37例 (日本人3例を含む) において、本剤による治療を受けた出血事象に対して止血効果判定の結果が1回以上得られた22例をFull Analysis Set (FAS) に含めた。FASのうち出血事象に消化管出血を含む患者を除外した18例において、事前に投与回数が推定された出血事象について、治療が奏効した患者の割合は100.0% (90%信頼区間 [84.7, 100]) であった¹⁾。

(2) 副作用

安全性解析対象37例中5例に8件の副作用が報告された。そのうち、重篤な副作用として胸部不快感及び心拍数増加が1例に各1件報告された。VWF又はFVIIIに対するインヒビターは認められなかった¹⁾。

* 17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (071301試験)

(1) 定期的な投与 (定期補充療法) における有効性

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]

- 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

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⁾。

	前OD群 (13例)	切替え群 (10例)
試験前のsABR 平均値 (標準偏差) 中央値 (範囲)	15.462 (41.9536) 3.000 (3.00, 155.00)	5.000 (14.4222) 0.000 (0.00, 46.00)
試験期間中のsABR 平均値 (標準偏差) 中央値 (範囲)	0.663 (1.7266) 0.000 (0.00, 5.78)	1.692 (3.8467) 0.000 (0.00, 12.08)

(2) 副作用

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⁾。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (071101試験)

(1) 周術期の止血効果

大手術又は小手術を受ける重度のvon Willebrand病患者を対象とし、周術期の本剤最終投与の24時間後又は術後14日目の試験最終来院時のいずれか早い時点で、本剤単剤又は遺伝子組換えFVIII製剤との併用の全般的止血効果を評価した。本剤を投与された15例すべての患者において、止血効果が「著効」又は「有効」とされた患者の割合は100.0% (90%信頼区間 [81.9, 100]) であった。その内訳は、「著効」が11例 (73.3%)、「有効」が4例 (26.7%) であった⁴⁾。

(2) 副作用

安全性解析対象15例中1例に深部静脈血栓症が1件報告され、重篤な副作用とされた。VWF又はFVIIIに対するインヒビターは認められなかった⁴⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の有効成分であるrVWFは損傷を受けた血管内皮下基質 (コラーゲンなど) への血小板粘着及び血小板凝集を介して止血を促進し、更に、止血の重要な補因子でありフィブリン塊の形成をもたらすFVIIIのキャリアタンパク質として、FVIIIを急速なタンパク質分解から保護する⁵⁾。

18.2 血小板凝集塊形成に及ぼす影響

*In vitro*薬理試験において、血小板のローリング凝集塊形成は、超巨大多量体含有rVWFの存在下で促進され、本剤の止血作用はADAMTS13による多量体の切断によって制御されることが示された⁶⁾。[9.1.2参照]

18.3 止血効果

VWF欠損マウスにおいて、本剤投与後に出血時間の短縮が示された。VWF欠損マウスの動脈血栓モデル及び尾端出血モデルにおいて、本剤とアドベイトとの併用投与後に、閉塞時間の短縮及び失血量の減少がそれぞれ示された⁷⁾。

18.4 rVWFの有効性に及ぼすrADAMTS13の影響

VWF欠損マウスのFeCl₃誘発性血栓モデルにおいて、rVWFは*in vivo*でヒトrADAMTS13によって切断され、rVWFの*in vivo*での有効性は、VWFの多量体化の程度による影響を受けることが示唆された⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ポニコグ アルファ (遺伝子組換え)

[Vonico Alfa (Genetical Recombination)] [JAN]

本質: ポニコグ アルファは、遺伝子組換えヒトvon Willebrand因子であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ポニコグ アルファは、2,050個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量: 約260,000) の多量体である。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名(販売名)、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

ボンベンディ 静注用1300：1300国際単位 [1バイアル]
添付溶解液（日局 注射用水 10 mL） [1バイアル]
ボンベンディ 溶解器 [1個]

23. 主要文献

- 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）
- *2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（071301試験）
- 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）
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.3）
- 5) Stocksclaeder M, et al. : Blood Coagul Fibrinolysis. 2014 ; 25 : 206-216.
- 6) 社内資料：*In vitro*薬理試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 7) 社内資料：*In vivo*薬理試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号