

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

薬価基準未収載

**ボラニゴ[®] 錠 10mg
40mg**
Voranigo[®] Tablets

ボラシデニブ クエン酸水和物

劇薬、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

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	ボラニゴ錠 10mg: 1錠中にボラシデニブ クエン酸水和物12.5 mg(ボラシデニブとして10 mg)含有 ボラニゴ錠 40mg: 1錠中にボラシデニブ クエン酸水和物50.1 mg(ボラシデニブとして40 mg)含有
一 般 名	和名:ボラシデニブ クエン酸水和物(JAN) 洋名:Vorasidenib Citric Acid Hydrate(JAN)、vorasidenib (INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日:2025年9月19日
薬 価 基 準 収 載	薬価基準収載年月日:未収載
販 売 開 始 年 月 日	販売開始年月日:未発売
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元:日本セルヴィエ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本セルヴィエ株式会社 お問い合わせ窓口 TEL:0120-841-002 受付時間 月～金 9:00～17:00(祝日、弊社休業日を除く) https://nihonservier.co.jp

本IFは2025年9月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	25
3. 製品の製剤学的特性	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2		
6. RMP の概要	3		
 II. 名称に関する項目	4	 VII. 薬物動態に関する項目	29
1. 販売名	4	1. 血中濃度の推移	29
2. 一般名	4	2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 構造式又は示性式	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
4. 分子式及び分子量	4	4. 吸収	35
5. 化学名（命名法）又は本質	4	5. 分布	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	37
 III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	38
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	39
 IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	39
1. 効能	6		
2. 製剤の組成	6		
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7		
9. 溶出性	7		
10. 容器・包装	7		
11. 別途提供される資材類	8		
12. その他	8		
 V. 治療に関する項目	9		
1. 効能又は効果	9		
2. 効能又は効果に関する注意	9		
3. 用法及び用量	9		
4. 用法及び用量に関する注意	11		
5. 臨床成績	12		
		 VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
		1. 警告内容とその理由	40
		2. 禁忌内容とその理由	40
		3. 効能又は効果に関する注意とその理由	40
		4. 用法及び用量に関する注意とその理由	40
		5. 重要な基本的注意とその理由	40
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
		7. 相互作用	42
		8. 副作用	44
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
		10. 過量投与	48
		11. 適用上の注意	48
		12. その他の注意	48
		 IX. 非臨床試験に関する項目	49
		1. 薬理試験	49
		2. 毒性試験	50

目 次

X. 管理的事項に関する項目	53
1. 規制区分	53
2. 有効期間	53
3. 包装状態での貯法	53
4. 取扱い上の注意	53
5. 患者向け資材	53
6. 同一成分・同効薬	53
7. 国際誕生年月日	53
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	53
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	53
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	53
11. 再審査期間	53
12. 投薬期間制限に関する情報	54
13. 各種コード	54
14. 保険給付上の注意	54
 XI. 文献	55
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	55
 XII. 参考資料	56
1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	57
 XIII. 備考	60
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	60
2. その他の関連資料	60

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
2-HG	2-Hydroxyglutarate	2-ヒドロキシグルタル酸
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度一時間曲線下面積
AUC _{% extrap}	Area under the concentration-time curve extrapolated as a percentage of the total	AUC _{0-inf} に対する外挿（血漿中）濃度一時間曲線下面積の割合
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 hours to infinity	無限大時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積
AUC _{0-last} AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from 0 to the last measurable concentration	定量可能な最終時点までの濃度一時間曲線下面積
AUC _{0-tau}	Area under the concentration-time curve from time zero to tau, where tau is 24 hours	投与間隔ごとの血漿中濃度一時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度一時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検下独立評価委員会
BSEP	Bile salts export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CL _{ss} /F	Apparent oral clearance at steady state	定常状態における見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C _{trough}	Trough concentration at the end of a dosing interval	反復投与時の投与直前のトラフ濃度
CxDx	Cycle x Day x	—
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
ECG	Electrocardiogram	心電図
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GI ₅₀	Concentration needed to inhibit the growth of cancer cells by 50%	腫瘍細胞増殖 50%阻害濃度
GSH	Glutathione	グルタチオン
HR	Hazard ratio	ハザード比
IC ₅₀	Concentration of drug that achieved half maximal inhibition	50%阻害濃度
IDH	Isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
JAS	Japan Analysis Set	日本解析対象集団
K _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
KPS	Karnofsky Performance Scale	—
LSM	Least squares mean	最小二乗平均

略語	英語（省略なし）	日本語
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
NA	Not applicable	該当なし
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ND	Not determined	検出不能
NE	Not evaluable/estimable	評価不能 / 推定不能
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PCE	Polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態 / 薬力学
PT	Preferred term	基本語
QTc	Heart-rate-corrected QT interval	心拍数で補正したQT間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericiaの補正式によるQT間隔
Δ QTcF	Change from baseline in QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	ベースラインからのQTcFの変化量
RANO-LGG	Response Assessment in Neuro-oncology for Low-grade Gliomas	—
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
SCID	Severe combined immunodeficiency disease	重症複合免疫不全症
SCM	Stepwise covariate model	段階的共変量モデル
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TF-1	Human erythroid leukemia cell line	ヒト赤白血病細胞株
TK	Toxicokinetic	トキシコキネティクス
T_{last}	Time of the last quantifiable concentration	最終定量可能濃度時間
T_{max}	Time to reach maximum concentration in plasma	最高血漿中濃度到達時間
TS603	Human brain cancer cell line	ヒト脳腫瘍細胞株
TTNI	Time to next intervention	次介入開始までの期間
U87MG	Human glioblastoma astrocytoma cell line	ヒト神経膠芽腫星細胞腫細胞株
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V2/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメント分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボラニゴ[®]錠 10 mg/40 mg[ボラシデニブ クエン酸水和物(以下、本剤)]は、変異型イソクエン酸脱水素酵素(IDH)1及びIDH2の阻害剤で、米国Agios Pharmaceuticals社により創製された。本剤は、変異型IDH1及びIDH2の酵素活性を阻害することで腫瘍細胞における2-ヒドロキシグルタル酸(2-HG)産生を阻害し、*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性の腫瘍細胞の分化を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本剤の申請時において、*IDH*遺伝子変異陽性の神経膠腫に対して承認された治療法はなく、*IDH*遺伝子変異陽性のびまん性神経膠腫の初回診断時に選択される治療レジメンは、機能温存の上で最大限の切除術を行い、術後に放射線療法(RT)及び/又は化学療法を行う方法などであった。しかし、これらは根治療法ではなく、*IDH*遺伝子変異陽性の神経膠腫は増殖を続け、最終的にはより悪性度の高い病態へと移行する。RTや化学療法など毒性の高い治療法の導入を遅らせるために、*IDH*遺伝子変異陽性神経膠腫の発症早期を標的とした別の治療法に対するアンメットニーズがあつた。

米国においては、手術後の成人及び12歳以上の青年患者における*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性のGrade 2の星細胞腫又は乏突起膠腫に対する承認を2024年8月に取得している。

本邦では、前治療が手術のみであった*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異を有するGrade 2の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験)¹⁾の結果に基づき、2025年9月に「*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性の神経膠腫」を効能又は効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、変異型IDH1及びIDH2を阻害するファーストインクラスの経口剤である。変異型IDH1及びIDH2の酵素活性を阻害することで腫瘍細胞における2-HG産生を阻害し、*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性の腫瘍細胞の分化を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照)

(2) 前治療が手術のみであった*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異を有するGrade 2の残存又は再発神経膠腫患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較したAG881-C-004試験¹⁾において、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)中央値は、本剤群で27.7ヵ月[95%信頼区間(CI):17.0, 推定不能(NE)]、プラセボ群で11.1ヵ月(95%CI:11.0, 13.7)であった[ハザード比(HR)0.39(95%CI:0.27, 0.56)、p<0.0001、片側層別log-rank検定、有意水準=0.000359]。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

(3) AG881-C-004試験¹⁾の外国人コホートにおける中間解析時点(データカットオフ日:2022年9月6日)において、本剤群で109例(65.3%)に副作用が認められた。主な事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加61例(36.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加41例(24.6%)、疲労35例(21.0%)、悪心25例(15.0%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)増加22例(13.2%)、下痢20例(12.0%)などであった。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照)

(4) 重大な副作用として、肝不全(0.6%)、肝炎(自己免疫性肝炎を含む)(0.6%)、肝機能障害(40.7%)が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画書 (RMP)	有	(「I. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材: 適正使用ガイド (「X III. 備考 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「IDH1又はIDH2遺伝子変異陽性の神経膠腫」を予定される効能又は効果として2024年12月25日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号:(R6薬)第655号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none">・悪性転化・生殖発生毒性	<ul style="list-style-type: none">・重度の肝機能障害患者における使用・小児患者における使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u> ・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験（第Ⅱ相、単一群、非盲検試験；IDH1 又はIDH2 遺伝子変異を有するグレード2の星細胞腫又は乏突起膠腫を有する12歳から18歳未満の小児患者におけるボラシデニブの安全性、忍容性、薬物動態および薬力学を評価するための試験）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
<u>通常のリスク最小化活動</u> ・電子添文及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供
<u>追加のリスク最小化活動</u> ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボラニゴ[®]錠10mg

ボラニゴ[®]錠40mg

(2) 洋名

Voranigo[®] Tablets

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ボラシデニブ クエン酸水和物 (JAN)

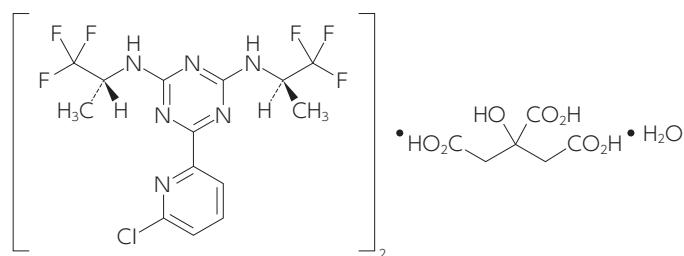
(2) 洋名(命名法)

Vorasidenib Citric Acid Hydrate (JAN)、vorasidenib (INN)

(3) ステム

イソクエン酸脱水素酵素(IDH)阻害剤:-sidenib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $(C_{14}H_{13}ClF_6N_6)_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$

分子量: 1,039.61

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名: 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N²,N⁴-bis[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine, hemicitric acid, hemihydrate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

S095032、AG-881、AGI-23088

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

アセトン、アセトニトリル又はエタノールにやや溶けにくく、ヘプタン又は水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

非吸湿性又はわずかに吸湿性を認める。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 160~165°C

(5) 酸塩基解離定数

解離定数: 2.63

(6) 分配係数

LogD_{pH7.4} (octanol/water) : 4.27

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25 ± 2°C 60 ± 5% RH	ポリエチレン袋※	24 カ月	規格内
加速試験	40 ± 2°C 75 ± 5% RH		6 カ月	規格内
光安定性試験	120 万 lux·hr 及び 200W·h/m ²	開放	—	個別規格を設定しない 不純物が認められた

測定項目: 性状、水分、クエン酸、類縁物質、含量

※乾燥剤とともにアルミニウム袋に入れ、さらにポリエチレン容器に入れて試験した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法: (1) 赤外吸収スペクトル

(2) 液体クロマトグラフィー

定量法: 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ボラニゴ [®] 錠 10mg	ボラニゴ [®] 錠 40mg
色	白色	
外形	(10)   	(40)   
大きさ	直径：6mm 厚さ：3.6mm 重量：103mg	長径：14.8mm 短径：6.3mm 厚さ：4.6mm 重量：412mg

(3) 識別コード

販売名	ボラニゴ [®] 錠 10mg	ボラニゴ [®] 錠 40mg
識別コード	10	40

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ボラニゴ [®] 錠 10mg	ボラニゴ [®] 錠 40mg
有効成分	ボラシデニブ クエン酸水和物 12.5mg (ボラシデニブとして 10mg) 含有	ボラシデニブ クエン酸水和物 50.1mg (ボラシデニブとして 40mg) 含有
添加剤	結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、マクロゴール 4000	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25 ± 2°C 60 ± 5% RH	ポリエチレンボトル (乾燥剤入り)	24 カ月	規格内
加速試験	40 ± 2°C 75 ± 5% RH		6 カ月	規格内
光安定性試験	120 万 lux·hr 及び 200W·h/m ²	開放	—	規格内
使用時安定性試験	25 ± 2°C 60 ± 5% RH	ポリエチレンボトル (乾燥剤入り)	60 日*	水分の増加が認められたが規格内

測定項目:性状、分解生成物、水分、溶出性、含量

*1日1回開栓し、軽く振って2分間静置する操作を60日繰り返した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法(パドル法)により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤の容器には乾燥剤が含まれている。湿気を避けるため、乾燥剤は取り出さず、ボトル包装品のまま保管すること。

ボトル包装のふたはチャイルドロックを施しているため、ふたを押しながらねじって開封すること。

(2) 包装

ボラニゴ錠10mg 30錠(プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り)

ボラニゴ錠40mg 30錠(プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル:ポリエチレン

キャップ:ポリプロピレン

インナーシール:アルミラミネート

乾燥剤:シリカゲル

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

IDH1又はIDH2遺伝子変異陽性の神経膠腫

[解説]

本剤の効能又は効果は、前治療が手術のみであった*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異を有するGrade 2の星細胞腫又は乏突起膠腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験)¹⁾の臨床試験成績に基づき設定した。

2. 効能又は効果に関する注意

5. 効能又は効果に関する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。

5.2 手術(生検術を含む)後の患者であり、直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を実施する必要がない患者を対象とすること。

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型、組織学的悪性度、病変の画像所見等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

[解説]

5.1 本剤の作用機序から、本剤により期待される効果を得るために、*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異を適切に確認し、これら*IDH*遺伝子変異陽性の神経膠腫と診断された患者に投与することが重要であることから設定した。

5.2 AG881-C-004試験¹⁾では、手術歴があり、直ちに放射線療法や化学療法を必要としない患者を対象としていたことなどから、本剤の適応患者を適切に選択するため設定した。

5.3 病理組織型、組織学的悪性度を踏まえて適応患者の選択を行うことが必要であること、また、AG881-C-004試験¹⁾は測定可能な造影病変を有しない患者を対象に実施したこと、加えて造影病変の有無などの画像所見が疾患の転帰と関連することなどを踏まえ、適応患者の選択を行うことが重要と考えられたことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には、ボラシデニブとして40mgを1日1回、空腹時に経口投与する。

通常、12歳以上のお子様には、ボラシデニブとして体重に応じて以下を1日1回、空腹時に経口投与する。

40kg未満:20mg

40kg以上:40mg

なお、患者の状態により適宜減量する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

<成人における用法・用量>

成人に対する用量については、初期の臨床試験である海外第I相試験(AG120-881-C-001試験²⁾及びAG881-C-002試験³⁾、並びにAG881-C-004試験¹⁾それぞれの神経膠腫患者における結果を踏まえ、1日1回40 mgを設定した。

AG120-881-C-001試験²⁾及びAG881-C-002試験³⁾では、開発初期の製剤(素錠)を使用した。AG120-881-C-001試験²⁾において、50 mg又は10 mgを1日1回投与したときの薬物動態/薬力学(PK/PD)、安全性及び予備的有効性を評価した結果、1日1回50 mg投与により脳移行性がみられ、本剤投与群の2-HGは非投与群と比較し90%超抑制され、持続的な奏効が認められた。また、AG881-C-002試験³⁾では、100 mg以上の用量で1日1回投与したとき、用量制限毒性が5件発現した。これらの結果を踏まえ、本剤の有効性及び安全性を検証するAG881-C-004試験¹⁾で使用する用量として、50 mg錠(素錠)の1日1回投与が適切であると確認した。

なお、AG881-C-004試験¹⁾では、市販予定製剤である新しい処方の錠剤(フィルムコーティング錠)を使用した。これは、相対的バイオアベイラビリティを評価した海外第I相試験(AG881-C-007試験)⁴⁾において、50 mg錠投与における曝露量は素錠よりフィルムコーティング錠のほうが高いことが示されたことによるものであり、1日1回50 mg(素錠)投与時と同等の曝露量が得られる用法・用量として1日1回40 mg(フィルムコーティング錠)投与を選択した。AG881-C-004試験¹⁾において示された本剤の有効性及び管理可能な安全性プロファイルを踏まえ、成人患者における本剤の用法及び用量として、1日1回40 mgを設定した。

<12歳以上的小児における用法・用量>

12歳以上における小児患者に対する用量については、以下の理由から、40 kg以上の患者では1日1回40 mg、40 kg未満の患者では1日1回20 mgを設定した。

12歳以上的小児で体重40kg以上の患者

AG881-C-004試験¹⁾に登録した12歳以上的小児患者1例はプラセボ群に割り付けられたことから、12歳以上的小児患者における本剤の曝露量を、母集団薬物動態(PPK)モデルとallometric scalingを用いてシミュレーションした。AG881-C-004試験¹⁾の血漿中濃度データを用いたPPKモデルによる推定値と、ノンコンパートメントモデルにより算出された定常状態での血漿中濃度一時間曲線下面積(AUC)及び最高血漿中濃度(C_{max})は体重群ごとに概ね一致した。また、体重群間でAUC又はC_{max}はいずれのモデルにおいても概ね同程度であったが、低体重(40～50 kg、50～60 kg)群では他の体重群よりもわずかに高い傾向が認められた。これらの結論は、体重40 kg以上の成人患者から導き出された。小児患者に対する本剤投与後の曝露量は、体重40 kg以上の成人患者から外挿する必要があるため、生理学的パラメータが体格に比例するという仮説に基づくallometric scaling(allometric 指数)を使用しモデル化した。その結果、体重40 kgを超える患者における予測曝露量は、AG881-C-004試験¹⁾で認められた曝露量(体重40 kgを超える成人患者)と同程度であり、12歳以上かつ体重40 kg以上の小児患者に1日1回40 mg投与することは適切と考えられた。

12歳以上的小児で体重40kg未満の患者

シミュレーションによる結果から、以下の考察に基づき、12歳以上かつ体重40 kg未満の小児患者における本剤の用法及び用量として、1日1回20 mgを設定した。

V. 治療に関する項目

- ・体重40 kg未満の患者に1日1回20 mg投与したときの曝露量のモデルによる予測値は、体重40 kg以上の患者に1日1回40 mg投与したときの曝露量と同程度であること。
- ・体重40 kg未満の患者に1日1回20 mg投与したときの推定曝露量に2倍の予測誤差があり、体重40 kg以上の患者に40 mg投与した場合の1/2の曝露量になったとしても、PK/PDモデリングに基づいて依然として高レベルの2-HG阻害(約80%)を維持していること。
- ・体重40 kg未満の患者に20 mg投与で推定される曝露量(AUC及びC_{max})が実測よりも過小に予測されていたとしても、1日1回300 mg投与後の定常状態におけるAUC及びC_{max}と比べ、安全域がそれぞれ5.5倍及び4.3倍であることから、安全性は十分に担保されていること。

4. 用法及び用量に関する注意

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 食後に本剤を投与した場合、本剤のC_{max}及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2 参照]

7.3 本剤投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止の対応を行うこと。[8.、11.1.1、11.2参考]

休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度*	処置
肝機能障害	ALT又はASTが基準値上限(ULN)の3倍超5倍以下、かつ総ビリルビン値がULNの2倍以下	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、28日以内に回復した場合には、同一用量で、28日以内に回復しなかった場合は、回復後に1段階減量して再開できる。 再発した場合は、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に1段階減量して再開できる。
	ALT又はASTがULNの5倍超20倍以下、かつ総ビリルビン値がULNの2倍以下	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、28日以内に回復した場合には、1段階減量して再開できる。なお、28日以内に回復しなかった場合には、投与を中止する。 再発した場合は、投与を中止する。
	ALT又はASTがULNの3倍超20倍以下、かつ総ビリルビン値がULNの2倍超 ALT又はASTがULNの20倍超	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に1段階減量して再開できる。 再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

* : GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events)v5.0に準じる

減量時の投与量

用量調節段階	投与量(1日1回)	
	成人及び体重40kg以上の小児	体重40kg未満の小児
通常投与量	40mg	20mg
1段階減量	20mg	10mg
2段階減量	10mg	投与中止
3段階減量	投与中止	—

[解説]

- 7.1 AG881-C-004 試験¹⁾では、他の抗悪性腫瘍剤との併用は認められておらず、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した臨床成績は得られていないことから設定した。
- 7.2 絶食下投与と比較して、高脂肪食摂取後のC_{max}及びAUCはそれぞれ3.1倍及び1.4倍、低脂肪食摂取後のC_{max}及びAUCはそれぞれ2.3倍及び1.4倍であったため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることとした。
- 7.3 副作用が発現した場合には本剤の投与を中断、減量又は中止することが必要なため、AG881-C-004 試験¹⁾における用量調節基準を参考に表の基準を設定し、対応を行うこととした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料区分
健康被験者				
海外 第Ⅰ相	AG881-C-005	健康成人 (5例)	マスバランス及び絶対バイオアベイラビリティの検討 (非盲検試験) 評価項目:薬物動態、安全性	参考
海外 第Ⅰ相	AG881-C-006	健康成人 (21例)	ラモトリギン投与時のPKに対する本剤の影響 [非盲検、薬物相互作用(DDI)試験] 評価項目:薬物動態、安全性	参考
海外 第Ⅰ相	AG881-C-007	健康成人 (35例)	相対バイオアベイラビリティ、食事の影響及びオメプラゾールの影響 (非盲検、3順序4期試験) 評価項目:薬物動態、安全性	参考
海外 第Ⅰ相	AG881-C-008	健康成人 (32例)	日本人及び非アジア人におけるPK (非盲検、単回投与試験) 評価項目:薬物動態、安全性	評価
海外 第Ⅰ相	PKH-95032-009	健康成人 (サブ試験A:36例 サブ試験B:28例)	食事の影響及びシプロフロキサシンの影響 (非盲検、単回投与試験) 評価項目:薬物動態、安全性	参考
特別な集団				
海外 第Ⅰ相	PKH-95032-008	中等度肝機能障害患者 (20例)	正常な肝機能を有する患者と中等度肝機能障害を有する患者の比較 (非盲検、単回投与試験) 評価項目:薬物動態、安全性	参考
神経膠腫患者(固形癌患者)				
海外 第Ⅰ相	AG120- 881-C-001	神経膠腫患者 (49例)	IDH1遺伝子変異を有する非造影病変を有する再発低悪性度神経膠腫患者を対象とした試験 (無作為化、対照、非盲検試験) 評価項目:腫瘍中の2-HG濃度、安全性	評価
海外 第Ⅰ相	AG881-C-002	固形癌患者(93例) (神経膠腫以外:41例 神経膠腫:52例)	IDH1及び/又はIDH2遺伝子変異を有する神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象とした試験 (非盲検、用量漸増試験) 評価項目:薬物動態、有効性、安全性	参考

V. 治療に関する項目

Phase	試験番号	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料区分
国際共同 第Ⅲ相	AG881-C-004	神経膠腫患者 (331例)	<i>IDH1</i> 又は <i>IDH2</i> 遺伝子変異を有するGrade 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした試験 (多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験) 評価項目:薬物動態、有効性、安全性	評価
国際共同 第Ⅲ相 日本人サブセット	AG881-C-004	神経膠腫患者 (安全性導入期:3例 無作為化期:16例)	<i>IDH1</i> 又は <i>IDH2</i> 遺伝子変異を有するGrade 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした試験 (多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験) 評価項目:薬物動態、有効性、安全性	評価
血液悪性疾患患者				
海外 第Ⅰ相	AG881-C-001	血液悪性疾患患者 (46例)	<i>IDH1</i> 及び/又は <i>IDH2</i> 遺伝子変異を有する進行血液悪性疾患患者を対象とした試験 (非盲検、用量漸増試験) 評価項目:薬物動態、有効性、安全性	参考

参考:各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹³ C ₃ ¹⁵ N ₃ 標識体を含有する注射剤	海外第Ⅰ相試験(AG881-C-005試験)
¹⁴ C 標識体を含有するカプセル剤	海外第Ⅰ相試験(AG881-C-005試験)
素錠 (5、25 及び100 mg)	海外第Ⅰ相試験(AG881-C-001試験、AG881-C-002 試験、 AG881-C-006試験 ^{*1} 、AG881-C-007試験 ^{*1} 、AG120-881-C-001試験 ^{*2}) 国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験 ^{*2})
フィルムコーティング錠 (10、40 mg 及び50 mg)	海外第Ⅰ相試験(PKH-95032-009試験 ^{*3} 、PKH-95032-008試験 ^{*4} 、 AG881-C-007試験 ^{*5} 、AG881-C-008試験 ^{*6}) 国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験 ^{*3})

*1:25 mg錠のみ、*2:5及び25 mg錠、*3:10及び40 mg錠、*4:10 mg錠のみ、*5:50 mg錠のみ、*6:10及び50 mg錠

注意:本剤の承認されている効能又は効果は、「*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性の神経膠腫」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 薬力学的試験⁵⁾(外国人データ)

Grade 2又は3の*IDH1*遺伝子変異陽性再発神経膠腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験(AG120-881-C-001試験)²⁾において、本剤10 mg又は50 mgを1日1回反復投与後に切除した腫瘍細胞での2-HG濃度を測定し、未治療対照群と比較した。腫瘍中2-HG低下率の中央値(事後分布の95%CI)は、未治療対照群の被験者に対し、50 mg投与群の被験者で92.6% (95%CI: 76.1, 97.6)、10 mg投与群の被験者で63.5% (95%CI: -22.2, 88.4)であった。手術時点(術前28日間反復投与)における脳腫瘍組織中2-HG濃度の血漿中2-HG濃度に対する比は、50 mg投与群では未治療対照群の約12分の1であり、本剤投与による2-HG抑制が認められた。また、脳腫瘍組織中2-HG濃度の血漿中2-HG濃度に対する平均比は、50 mg投与群では10 mg投与群の約6.5分の1であり、高用量では2-HGがより大きく抑制されることが示唆された。

2) QT/QTc評価試験⁶⁾(外国人データ)

心拍数で補正したQT間隔(QTc)と本剤の血漿中濃度の関係は、*IDH1*及び/又は*IDH2*遺伝子変異を有する進行血液悪性疾患患者を対象とした海外第I相試験(AG881-C-001試験)⁷⁾、*IDH1*及び/又は*IDH2*遺伝子変異を有する神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象とした海外第I相試験(AG881-C-002試験)³⁾及び*IDH1*遺伝子変異を有する非造影病変を有する再発低悪性度神経膠腫患者(AG120-881-C-001試験)²⁾の患者154例から得た、サンプリング時間を一致させた心電図(ECG)(3回測定)と濃度の対(1,905対)を使用して解析した。その結果、QT-濃度モデルにおける傾きは選択したモデル共変量(ベースラインのQTcが母集団の平均を上回ることを示すフラグ、マグネシウムが母集団の平均を上回ることを示すフラグ、及びカルシウム値)の有無にかかわらず有意ではなかった。また、Cycle2Day1(C2D1)に治療用量及び治療用量を超えた用量(1日1回50～200 mg)を投与したときのC_{max}(幾何平均値)において、Δ QTcFの90%CI上限は、ベースモデルでも最終モデルでも1 msec未満であり、濃度を対数変換せずに実施した感度分析でも同様であり、本剤の血漿中濃度のQT延長(Δ QTcF)に対する有意な影響はみられなかった。

3) 忍容性試験(外国人データ)

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」の項を参照のこと。

(3) 用量反応探索試験

海外第I相試験(AG881-C-002試験)³⁾

*IDH1*及び/又は*IDH2*遺伝子変異を有する神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象として、最大耐用量及び/又は第II相試験の推奨用量を決定することを目的とし、反復経口投与における安全性及び忍容性を評価した。神経膠腫患者52例を本剤(素錠)10、25、50、100、200及び300 mgの用量コホートに登録し、28日間サイクルのDay1～28まで1日1回経口投与した。用量制限毒性は全体で5例に認められ、100 mg以上の用量でGrade 2以上のALT増加又はGrade 2以上のAST増加がそれぞれ3例(6.3%)に認められた。

有害事象発現率は100%(52/52例)であり、そのうち39例(75.0%)は治験薬に関連ありと判断された。主な有害事象は、頭痛25例(48.1%)、ALT増加23例(44.2%)、AST増加21例(40.4%)、悪心及び疲労各17例(32.7%)、痙攣発作15例(28.8%)、嘔吐11例(21.2%)であった。

安全性プロファイルは100 mg未満で良好であり、安全性、PK及び予備的な臨床効果のデータに基づき、*IDH1*及び/又は*IDH2*遺伝子変異を有する神経膠腫を対象とした試験で使用するボラシデニブの用量として1日1回50 mgを選択した。

注意:本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果及び2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照のこと。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験)¹⁾: 外国人コホート

試験の標題	<i>IDH1</i> 又は <i>IDH2</i> 遺伝子変異を有する Grade 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象とした AG-881 の第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
開発の相	第Ⅲ相
試験デザイン	本試験は、 <i>IDH1</i> 又は <i>IDH2</i> 遺伝子変異を有する Grade 2 の残存又は再発神経膠腫患者を対象としてプラセボと比較した本剤の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
主な選択・除外基準	<p>選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 歳以上かつ体重が 40 kg 以上で、WHO 2016 基準に基づく Grade 2 の乏突起膠腫又は星細胞腫であり、プレスクリーニング期間中に <i>IDH1</i> 又は <i>IDH2</i> 遺伝子変異及び 1p19q ステータスが判明している。 盲検下独立評価委員会 (BIRC) の確認による、MRI にて評価可能、測定可能な非造影病変*を有する。 <p>* MRI 評価にて造影剤で増強されない病変を有する患者を組み入れた。造影病変を有する患者は直近 2 回の MRI 評価で病変に変化がなく、中央判定により微小、非結節性かつ測定不能病変であることが確認された場合にのみ組み入れ可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 神経膠腫の手術（生検、亜全摘出、肉眼的全摘出）を少なくとも 1 回受けしており、直近の手術は無作為化日の 1 年前（-1 カ月）以上 5 年前（+3 カ月）以内に行われている。 医学的管理下で状態が安定している場合を除き、神経膠腫の治療のための過去の手術に関連する臨床的に重要な毒性から回復している。 化学療法および放射線療法を含むその他の抗癌療法の既往がなく、治験担当医師の判断により直ちに化学療法または放射線療法を必要としない。 Karnofsky Performance Scale (KPS) 80%以上である。 好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上、ヘモグロビン 9 g/dL 以上、及び血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上を満たす適切な骨髄機能を有する。 血清総ビリルビン値が正常上限値の 1.5 倍以下、AST 及び ALT がいずれも正常上限値以下、及び ALP 値が正常上限値の 2.5 倍以下を満たす適切な肝機能を有する。 血清クレアチニン値が正常上限値の 2.0 倍以下、又は Cockcroft-Gault 糸球体濾過率に基づくクレアチニクリアランス $> 40 \text{ mL/min}$ を満たす適切な腎機能を有する。 妊娠可能な女性患者の場合、治療開始前に血清妊娠検査が陰性である。 <p>除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> 神経膠腫の治療として、手術（生検、亜全摘出、肉眼的全摘出）以外の抗癌療法（全身化学療法、放射線療法、ワクチン、低分子化合物、IDH 阻害剤、治験薬、レーザーアブレーションなど）を受けたことがある。 原発巣又は腫瘍進展による脳幹浸潤、腫瘍に起因する臨床的に意義のある機能障害や神経認知障害、又は制御不能なてんかん発作を含む、治験責任医師により高リスクと判断される特徴を有する。 治癒切除された非黒色腫皮膚癌、又は治癒治療された上皮内癌を除く活動性悪性腫瘍を併発している。 妊娠中又は授乳中である。 全身性の治療を要する活動性の感染症がある、又は C1D1 の 7 日以内に 38.5°C を超える原因不明の発熱がある。 ボランデニブのいずれかの成分に対する既知の過敏症がある。

主な選択・除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与開始前の 6 カ月以内に、New York Heart Association (NYHA) 分類のクラスⅢ又はⅣ のうつ血性心不全、心筋梗塞、不安定狭心症、及び / 又は脳卒中を含む、重大な活動性心疾患有する。 治験薬投与開始前の 28 日以内に心エコー検査で左室駆出率 (LVEF) が 40%未満である。 QTcF が 450 msec 以上、又は QT 延長や不整脈のリスクを高めるその他の因子 (心不全、低カリウム血症、QT 間隔延長症候群の家族歴など) を有する。 神経膠腫の徵候 / 症状に対し、治療用量のステロイドを服用している。 治療係数が狭い、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、又は CYP3A の基質である薬剤を服用している。 HCV 治療によりウイルス学的持続陰性化となっている、HBV 感染に対する免疫を有する、又は適切にコントロールされている慢性 HBV 感染者である場合を除き、活動性の HBV 感染症や HCV 感染症、HIV 抗体陽性又はエイズ関連疾患の既往がある。 活動性の炎症性胃腸疾患、慢性下痢、胃切除の既往、ラップバンドでの嚙下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、又は経口投与される薬剤の摂取または消化管吸収を制限するその他の病態の既往がある。
被験者数	<p><u>計画時</u> :</p> <p>約 340 例を本剤又は本剤に対応するプラセボに 1 : 1 で無作為に割り付け、治験薬は 1 日 1 回経口投与する予定とした。</p> <p><u>登録時</u> :</p> <p>2022 年 9 月 6 日のデータカットオフ時点までに、合計 331 例をプラセボ (163 例) 又は本剤 (168 例) に無作為に割り付けた。</p> <p>解析したデータセットは以下のとおりであった。</p> <p>最大の解析対象集団 (FAS) : 331 例</p> <p>安全性解析対象集団 (SAS) : 330 例</p>
試験方法	<p>被験者を 1 : 1 の割合で、本剤又は本剤に対応するプラセボの投与に無作為に割り付け、開始用量として 1 日 1 回 40 mg 経口投与した。BIRC の画像判定により疾患進行 (PD) が確認される、許容できない毒性の発現、治験担当医師の見解により化学療法又は放射線療法やその他の抗がん療法開始の必要性とされる、妊娠の確認、死亡、治療からの同意撤回、追跡不能、治験依頼者による試験の終了までのいづれか早い方まで連続して投与を行った。</p> <p>* 本試験の初版の治験実施計画書では、開始用量として 50 mg 錠 (素錠) を選択したが、相対的バイオアベイラビリティ試験により 40 mg 錠 (フィルムコーティング錠) を 1 日 1 回投与したときの AUC が 50 mg 錠 (素錠) を 1 日 1 回投与したときの曝露量とほぼ同じであることが確認された後、フィルムコーティング錠に切り替えた。治験実施計画書改訂後、本剤群に無作為化されたすべての患者に対し開始用量として 40 mg 錠 (フィルムコーティング錠) を投与した。</p> <p>治験薬 : ボラシデニブ 40 mg 錠又は 10 mg 錠 (本剤) 対照薬 : プラセボ</p> <p><u>投与方法</u> :</p> <p>治験薬は開始用量を 40 mg とし、28 日間のサイクルで連続的に 1 日 1 回経口投与した。特定の有害事象について用量調節ガイドラインを設定した。</p>
有効性主要評価項目	無増悪生存期間 (PFS)
有効性副次評価項目	次介入開始までの期間 (TTNI) 等
安全性評価項目	有害事象、重篤な有害事象、投与中止又は死亡に至った有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 等

V. 治療に関する項目

解析方法	<p>連続データの記述統計量には、要約に含めたデータを有する患者数 (n)、平均値、標準偏差、中央値、四分位数、最小値、最大値を含めた。カテゴリカルデータ / 質的データの記述統計量には頻度と割合を含めた。イベントまでの期間の評価項目は、Kaplan-Meier 法で解析した。点推定値及び 95% CI を適宜示し、中央値及びその他の四分位数を推定し、各時点でのイベント発現率 (3、6 及び 12 カ月での発現率など) を示した。</p> <p><u>有効性の主要評価項目 :</u> 改訂 RANO-LGG 基準に基づく BIRC の判定による PFS を、片側層別 log-rank 検定により 2 群間で比較した。検定は 1p19q 状態とベースライン時の腫瘍の大きさに基づいて層別化した。無作為化時の層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて、PFS の HR 及び 95% CI を推定した。片側層別 log-rank 検定で得た p 値を示した。</p> <p><u>有効性の主な副次評価項目 :</u> TTNI を、片側層別 log-rank 検定により 2 群間で比較した。検定は 1p19q 状態とベースライン時の腫瘍の大きさに基づいて層別化した。無作為化時の層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて、TTNI の HR 及び 95% CI を推定した。片側層別 log-rank 検定で得た p 値を示した。</p> <p><u>安全性の評価項目 :</u> 安全性は、有害事象の発現割合、重症度及び種類、並びにバイタルサイン、KPS/Lansky Play-Performance Scale (LPPS)、臨床検査の結果、ECG 及び LVEF データ (臨床的に適応となる場合) に基づいて評価した。 特に記載のない限り、安全性解析対象集団で治療期間に得たすべての安全性データを被験者別に一覧で示し、投与群別に要約した。治療期間は、治験薬投与開始日から、治験薬投与終了から 28 日後又は次の抗がん療法が開始される前日までのいずれか早い方までとした。</p>
------	--

データカットオフ日：2022 年 9 月 6 日

結果

<患者背景 (FAS) >

	本剤群 (n = 168)	プラセボ群 (n = 163)
性別、n (%)		
男性	101 (60.1)	86 (52.8)
女性	67 (39.9)	77 (47.2)
年齢		
中央値 (範囲)、歳	40.5 (21-71)	39.0 (16-65)
<16 歳、n (%)	0	0
16-18 歳、n (%)	0	1 (0.6)
18-40 歳、n (%)	76 (45.2)	87 (53.4)
40-65 歳、n (%)	90 (53.6)	74 (45.4)
≥ 65 歳、n (%)	2 (1.2)	1 (0.6)
人種、n (%)		
白人	125 (74.4)	132 (81.0)
アジア人	5 (3.0)	8 (4.9)
黒人 / アフリカ系アメリカ人	2 (1.2)	1 (0.6)
アメリカインディアン / アラスカ原住民	1 (0.6)	0
その他	2 (1.2)	1 (0.6)
不明	33 (19.6)	21 (12.9)
組織学的サブタイプ、n (%)		
乏突起膠腫	88 (52.4)	84 (51.5)
星細胞腫	80 (47.6)	79 (48.5)
染色体 1p19q 共欠失		
あり	88 (52.4)	84 (51.5)
なし	80 (47.6)	79 (48.5)
KPS、n (%)		
100	90 (53.6)	87 (53.4)
90-80	77 (45.8)	76 (46.6)
70-60	1 (0.6)	0
初回診断から無作為化までの期間、月		
平均値 (標準偏差)	39.60 (28.873)	37.52 (29.407)
中央値 (Q1, Q3)	35.37 (22.26, 46.05)	29.60 (19.15, 50.23)
範囲	11.9, 233.9	11.0, 230.1
腫瘍の大きさ、n (%)		
最長径 ≥ 2cm	139 (82.7)	137 (84.0)
最長径 < 2cm	29 (17.3)	26 (16.0)
手術歴、n (%)		
1	126 (75.0)	134 (82.2)
≥ 2	42 (25.0)	29 (17.8)

V. 治療に関する項目

	本剤群 (n = 168)	プラセボ群 (n = 163)
最後の手術から無作為化までの期間、年		
平均値 (標準偏差)	2.66 (1.139)	2.60 (1.285)
中央値 (Q1, Q3)	2.52 (1.61, 3.52)	2.21 (1.50, 3.68)
<i>IDH1</i> 遺伝子変異、n (%)		
<i>IDH1</i> 遺伝子変異陽性	163 (97.0)	152 (93.3)
R132C	8 (4.8)	7 (4.3)
R132G	5 (3.0)	1 (0.6)
R132H	146 (86.9)	138 (84.7)
R132L	2 (1.2)	4 (2.5)
R132S	2 (1.2)	2 (1.2)
<i>IDH2</i> 遺伝子変異、n (%)		
<i>IDH2</i> 遺伝子変異陽性	5 (3.0)	11 (6.7)
R172G	2 (1.2)	0
R172K	3 (1.8)	10 (6.1)
R172M	0	0
R172S	0	0
R172W	0	1 (0.6)
<i>P53</i> 変異		
あり	58 (34.5)	65 (39.9)
なし	47 (28.0)	46 (28.2)
不明	7 (4.2)	2 (1.2)
報告なし	56 (33.3)	50 (30.7)

<有効性>

主要評価項目：

• PFS (FAS)

PFS (中央値) は本剤群で 27.7 カ月、プラセボ群で 11.1 カ月であり、本剤群はプラセボ群に比べて有意な延長が認められた [HR 0.39 (95% CI : 0.27, 0.56)、p < 0.0001 (片側層別 log-rank 検定、有意水準 = 0.000359)]。

PFS (FAS)

	本剤群 (n = 168)	プラセボ群 (n = 163)
イベント例数 (%)	47 (28)	88 (54)
中央値、月 (95% CI)	27.7 (17.0, NE)	11.1 (11.0, 13.7)
ハザード比 (95% CI) ^{※1}	0.39 (0.27, 0.56) ^{※2}	
p 値 ^{※3}	< 0.0001	

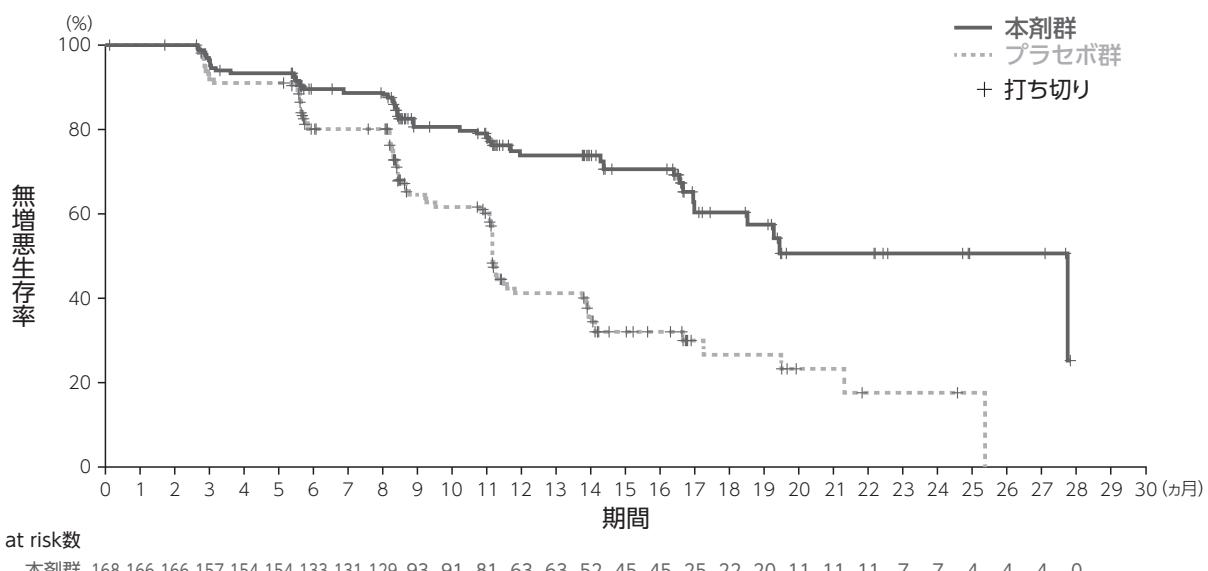
NE：評価不能

※1 1p19q (共欠失) 状態及びベースライン時の腫瘍の大きさによる層別 Cox 比例ハザードモデル

※2 有意水準に対応した 99.9282% CI は (0.21, 0.73)

※3 層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) は 0.000359

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



主な副次評価項目 :

・ TTNI (FAS)

TTNI (中央値) は本剤群では未到達、プラセボ群で 17.8 カ月であり、本剤群はプラセボ群に比べて有意な延長が認められた [HR 0.26 (95% CI : 0.15, 0.43)、p = 0.000000019 (片側層別 log-rank 検定、有意水準 = 0.00000048)]。12 カ月までに次の介入を受けない確率は、本剤群で 90.1% (95% CI : 83.7, 94.0)、プラセボ群で 75.4% (95% CI : 67.1, 81.8) であった。

<安全性>

副作用は、本剤群 167 例中 109 例 (65.3%) に認められた。主な副作用は、ALT 増加 61 例 (36.5%)、AST 増加 41 例 (24.6%)、疲労 35 例 (21.0%)、悪心 25 例 (15.0%)、GGT 増加 22 例 (13.2%)、下痢 20 例 (12.0%) などであった。

Grade 3 以上の副作用は、22 例 (13.2%) に認められ、主な事象は、ALT 増加 16 例 (9.6%)、AST 増加 7 例 (4.2%) 及び GGT 増加 4 例 (2.4%) などであった。

重篤な副作用は、3 例 (1.8%) に認められ、その内訳は、ALT 増加、自己免疫性肝炎、肝不全が各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6 例 (3.6%) に認められ、その内訳は、ALT 増加が 5 例、AST 増加が 3 例、GGT 増加、自己免疫性肝炎が各 1 例であり、いずれも治験薬との関連が認められた。データカットオフ時点までに死亡の報告はなかった。

V. 治療に関する項目

②国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験)¹⁾:日本人コホート

国際共同試験の一環として日本人コホートの解析を行った。日本人患者のサンプルサイズは、統計的手法ではなく、国際共同試験の一環として日本地域を含めることに基づいて決定した。コホートは18歳以上とし、無作為化期は安全性導入期にて用量制限毒性を確認した後に開始することとした。国際共同試験(外国人コホート)の2回目の中間解析のデータカットオフ日(2022年9月6日)の後に、本邦における最初の患者が無作為化された。無作為化期では、本剤又はプラセボに1:1で割り付け、開始用量として1日1回40 mg経口投与した。

日本人患者16例(本剤群7例、プラセボ群9例)が無作為化期に登録された。盲検解除後、プラセボ群の患者は本剤投与にクロスオーバーする機会が与えられ、プラセボ群9例全員が本剤投与へクロスオーバーした。

以下に、データカットオフ日(2024年3月14日)時点における無作為化期の結果として、JAS 16例について要約した。

被験者数	JAS(無作為化されたすべての日本人患者のうち、割り付けられた群にかかるらず、ボランニゴを1回以上投与された患者):16例
有効性主要評価項目	PFS
有効性副次評価項目	TTNI 等
安全性評価項目	有害事象、重篤な有害事象、投与中止又は死亡に至った有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12誘導ECG等
解析方法	<p>連続データの記述統計量には、要約に含めたデータを有する患者数(n)、平均値、標準偏差、中央値、四分位数、最小値、最大値を含めた。カテゴリカルデータ/質的データの記述統計量には頻度と割合を含めた。</p> <p>イベントまでの期間の評価項目は、Kaplan-Meier法で解析した。点推定値及び95%CIを適宜示し、中央値及びその他の四分位数を推定し、各時点でのイベント発現率(3、6及び12ヶ月での発現率など)を示した。</p> <p><u>有効性の主要評価項目:</u></p> <p>JASにおけるPFSの定義:本剤の初回投与日から、改訂RANO-LGG基準に基づいてBIRCにより画像判定でPDが最初に記録された日又は死亡日(原因を問わない)のいずれか早い方までの期間。BIRCによる改訂RANO-LGG基準に基づく中央画像判定でのPD又は死亡が確認されていない患者のPFSは、最終の疾患評価日をもって打ち切りとした。</p> <p><u>有効性の主な副次評価項目:</u></p> <p>JASにおけるTTNIの定義:本剤の初回投与日から、その後の最初の抗がん療法の開始又は死亡(原因を問わない)までの期間。患者がその後の抗がん治療を開始しなかった、又はデータカットオフ日までに死亡しなかった場合、TTNIは最終生存確認日をもって打ち切りとした。</p> <p><u>安全性の評価項目:</u></p> <p>安全性は、有害事象の発現割合、重症度及び種類、並びにバイタルサイン、KPS、臨床検査の結果、ECG及びLVEFデータ(臨床的に適応となる場合)に基づいて評価した。特に記載のない限り、JASで治療期間に得たすべての安全性データを患者別に一覧で示し、投与群別に要約した。治療期間は、本剤投与開始日から、本剤投与終了28日後又は次の抗がん療法が開始される前日までのいずれか早い方までとした。</p>

データカットオフ日:2024年3月14日

結果

<患者背景>

JAS (n = 16)	
性別、n (%)	
男性	10 (62.5)
女性	6 (37.5)
年齢	
中央値 (範囲)、歳	44.0 (29-77)
18-<40 歳、n (%)	6 (37.5)
40-<65 歳、n (%)	7 (43.8)
≥ 65 歳、n (%)	3 (18.8)
組織学的サブタイプ、n (%)	
乏突起膠腫	10 (62.5)
星細胞腫	6 (37.5)
染色体の 1p19q 共欠失	
あり	10 (62.5)
なし	6 (37.5)
KPS、n (%)	
100	11 (68.8)
90-80	5 (31.3)
初回診断から本剤の初回投与までの期間、月	
平均値 (標準偏差)	50.56 (51.384)
中央値 (Q1, Q3)	39.06 (14.75, 57.76)
範囲	10.6, 195.7
腫瘍の大きさ、n (%)	
≥ 2cm	14 (87.5)
<2cm	2 (12.5)
手術歴、n (%)	
1	13 (81.3)
≥ 2	3 (18.8)
最後の手術から無作為化までの期間、年	
平均値 (標準偏差)	2.3 (1.28)
中央値 (Q1, Q3)	2.0 (1.1, 3.2)
範囲	1, 5
≤ 1、n (%)	3 (18.8)
>1-2、n (%)	5 (31.3)
>2-4、n (%)	6 (37.5)
>4、n (%)	2 (12.5)
IDH1 遺伝子変異、n (%)	
IDH1 遺伝子変異陽性	15 (93.8)
R132H	15 (93.8)

V. 治療に関する項目

		JAS (n = 16)
<i>IDH2</i> 遺伝子変異、n (%)		
<i>IDH2</i> 遺伝子変異陽性		1 (6.3)
R172K		1 (6.3)
<i>P53</i> 変異		
あり		5 (31.3)
なし		9 (56.3)
報告なし		2 (12.5)

<有効性>

主要評価項目：

- PFS (JAS)

PFS の中央値は評価不能であった。12 カ月 時点での BIRC の評価による Kaplan-Meier 法で推定した PFS 率は 100% であった。PD のイベントや死亡は認められなかった。

主な副次評価項目：

- TTNI (JAS)

12 カ月までに次の介入を受けない確率は 93.8% (95% CI : 63.2, 99.1) であった。16 例のうち、その後の抗がん療法を 1 種類以上開始した患者は 1 例 (6.3%) であった。

<安全性>

副作用は、16 例中 13 例 (81.3%) に認められ、主な副作用は、ALT 増加 11 例 (68.8%)、AST 増加 9 例 (56.3%)、GGT 増加 5 例 (31.3%)、悪心 2 例 (12.5%) であった。

Grade 3 以上の副作用は、4 例 (25.0%) に認められ、その内訳は、ALT 増加 4 例 (25.0%)、AST 増加 3 例 (18.8%)、GGT 増加 1 例 (6.3%) 及び倦怠感 1 例 (6.3%) であった。

重篤な副作用は、1 例 (6.3%) に認められ、Grade 4 の ALT 増加、Grade 3 の AST 増加、Grade 3 の ALT 増加及び Grade 3 の倦怠感が発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 例 (12.5%) に認められた。1 例が Grade 4 の ALT 増加、もう 1 例が Grade 2 の ALT 増加により本剤の投与を中止し、いずれも治験薬との関連が認められた。

データカットオフ時点で治療中の死亡は報告されなかった。

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者」の項を参照のこと。

(6)治療的使用

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

IDH1阻害剤: イボシデニブ(一般名)

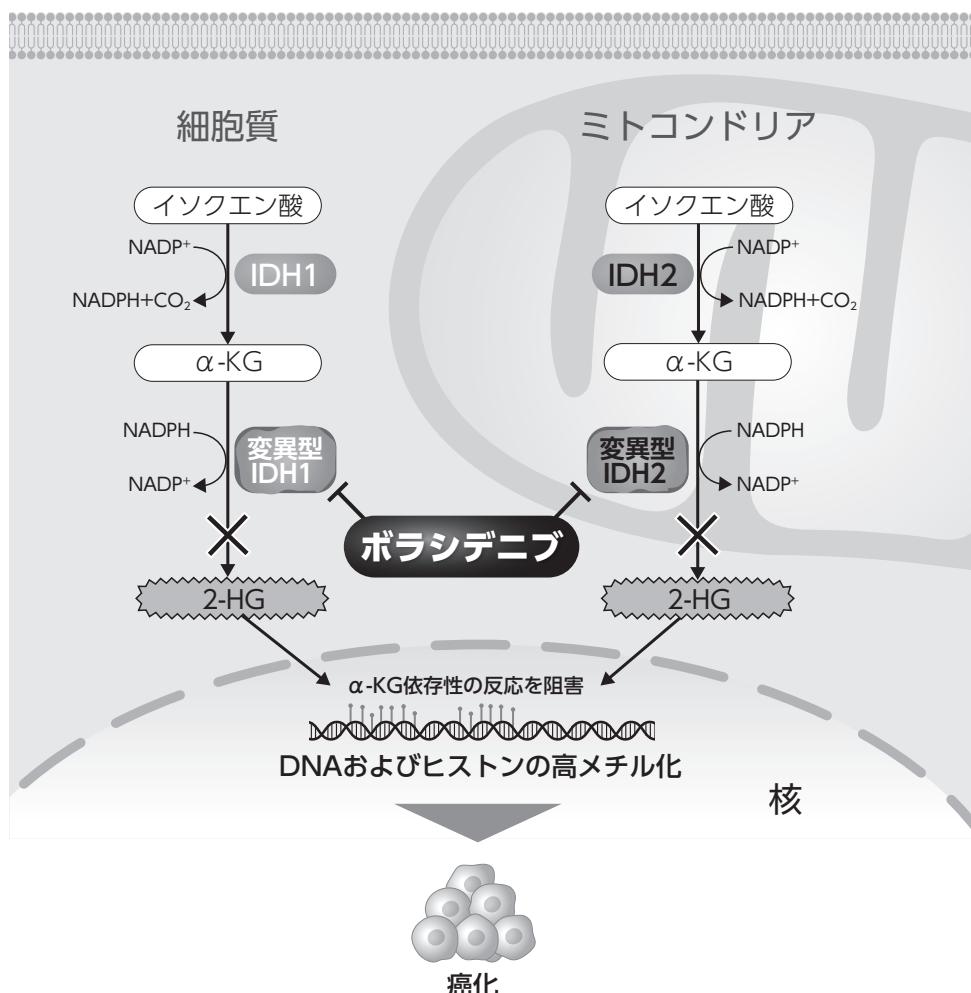
注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁸⁻¹⁰⁾

本剤は変異型イソクエン酸脱水素酵素(IDH)1及びIDH2に対する阻害作用を有する低分子化合物である。変異型IDH1及びIDH2は α -ケトグルタル酸(α -KG)を2-ヒドロキシグルタル酸(2-HG)へ変換する。2-HGは細胞分化を阻害し、腫瘍形成を促進させると考えられている。ボラシデニブは、変異型IDH1及びIDH2の酵素活性を阻害することで腫瘍細胞における2-HG産生を阻害し、IDH1又はIDH2遺伝子変異陽性の腫瘍細胞の分化を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

神経膠腫細胞(IDH1/2 遺伝子変異)



IDH: イソクエン酸脱水素酵素、 α -KG: α -ケトグルタル酸、2-HG: 2-ヒドロキシグルタル酸、
NADP⁺/NADPH: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸

(2)薬効を裏付ける試験成績¹¹⁾1)IDH1及びIDH2変異に対する2-HG産生阻害作用(*in vitro*)

細胞におけるIDH1及びIDH2変異に対するボラシデニブの有効性を複数のセルベースアッセイを用いて評価した。遺伝子導入により作製したIDH1又はIDH2変異を発現する細胞[ヒト神経膠芽腫星細胞腫細胞株(U87MG)、ヒト赤白血病細胞株(TF-1)]、内因性IDH1変異を有する複数のヒト細胞株[ヒト軟骨肉腫/線維肉腫細胞株(HT1080)、ヒト軟骨肉腫細胞株(JJ012)、ヒト肺腺癌細胞株(COR-L 105)、ヒト胆管細胞癌細胞株(HCCC-9810)、神経膠腫神経球(Neurospheres)]及びIDH1又はIDH2変異をノックインした細胞株[ヒト結腸癌細胞株(HCT-116)]を用い、希釀したボラシデニブ溶液を添加後の2-HG濃度を液体クロマトグラフィーダム質量分析(LC-MS/MS)で測定した。2-HGの50%阻害濃度(IC_{50})、2-HGの最大阻害率及び腫瘍細胞増殖50%阻害濃度(GI_{50})は以下のとおりであり、ボラシデニブはIDH1 R132C変異、R132G変異、R132H変異又はR132S変異を発現する細胞及びIDH2 R140Qを発現する細胞において2-HG産生を強力に阻害した。

IDH1 及び IDH2 変異細胞に対する本剤の有効性及び特異性

細胞株	2-HGの IC_{50} (nM) 平均値±SD	2-HGの 最大阻害率(%)	n	GI_{50} 3 μ M最高用量
Neurospheres 603 (IDH1 R132H)	0.250±0.16	97	43	>3 μ M
Neurospheres HK213 (IDH1 R132H)	0.043	92	1	ND
Neurospheres HK252 (IDH1 R132H)	0.059	91	1	ND
Neurospheres 522 (IDH1 R132H)	0.292	96	1	ND
Neurospheres BT142 (IDH1 R132H/-)	2±0.9	88	6	>3 μ M
HCT-116 KI IDH1 R132C	20±13.9	87	2	ND
HCT-116 KI IDH1 R132H	3±1	90	6	ND
HCT-116 KI IDH2 R172K	130±59	87	10	ND
COR-L 105 (IDH1 R132C)	3.8±5	91	5	>3 μ M
HCCC-9810 (IDH1 R132S)	0.845±0.3	91	13	>3 μ M
HT1080 (IDH1 R132C)	4.0±0.3	91	5	>3 μ M
JJ012 (IDH1 R132G)	6.6±2.4	93	12	>3 μ M
TF-1 pLVX IDH1 R132H	3.2±0.8	85	3	>3 μ M
TF-1 pLVX IDH2 R140Q	14±1.1	89	3	>3 μ M
U87MG pLVX IDH2 R140Q	7.1±3	95	7	>3 μ M

2)薬力学及び薬物動態(*in vivo*)①HT1080 IDH1 R132C異種移植マウスモデルを用いた反復投与PK/PD試験(*in vivo*)

ヒト軟骨肉腫/線維肉腫細胞株(HT1080)IDH1 R132Cを異種移植した雌のBALB/cヌードマウスを用い、ボラシデニブの曝露量と腫瘍中の2-HG減少とのPK/PDを評価した。

ボラシデニブ0.3、1、3又は30 mg/kgを12時間間隔で3回経口投与したとき、腫瘍組織中の2-HG濃度は41.5～96.7%低下し、ボラシデニブによる腫瘍中2-HG減少について用量反応相関が確認された。また、血漿中曝露量に基づき、本試験で検討した用量範囲(0.3～30 mg/kg)において線形性を示した。

VII. 薬効薬理に関する項目

HT1080 IDH1 R132C 異種移植マウスマodelに本剤を反復経口投与したときの血漿中及び腫瘍中の本剤のAUCと腫瘍中2-HGのAUC及び減少率

群	本剤			2-HG	
	AUC _{0-12hr} (hr·ng/mL又はhr·ng/g)			腫瘍-血漿AUC比	腫瘍中AUC _{0-12hr} (hr·ng/g)
	血漿	血漿、用量補正*	腫瘍		
溶媒	NA	NA	NA	NA	18300000
0.3 mg/kg	474	1580	785	1.66	10700000
1 mg/kg	1270	1270	1510	1.19	6820000
3 mg/kg	3750	1250	6440	1.72	3090000
30 mg/kg	41500	1380	57900	1.40	597000
					96.7

* 1 mg/kg に用量補正、NA：該当せず

②U87 IDH2 R140Q 異種移植マウスマodelを用いた反復投与PK/PD試験(*in vivo*)

ヒト神経膠芽腫細胞株(U87)IDH2 R140Qを異種移植した雌のBALB/cヌードマウスを用い、血漿中及び腫瘍中のボラシデニブのPK及び2-HG減少のPDの評価(AG881-N-034-R1試験)、ボラシデニブ曝露量と2-HG産生減少のPK/PDを評価(AG881-N-034-R1試験及びAG881-N-035-R1試験)する試験を実施した。

AG881-N-034-R1試験ではボラシデニブ0.03、0.1、0.3、3又は30 mg/kg、AG881-N-035-R1試験ではボラシデニブ5、30又は150 mg/kgを12時間間隔で3回経口投与した結果、腫瘍中2-HG濃度は16.0～98.5%低下した。血漿中の本剤曝露量は総じて用量線形性を示し、ボラシデニブによる腫瘍中2-HG減少の用量反応相関が確認された。

U87 IDH2 R140Q 異種移植マウスマodelに本剤を反復経口投与したときの血漿中及び腫瘍中の本剤のAUCと腫瘍中2-HGのAUC及び減少率

群	本剤		2-HG	AUC _{0-12hr} に基づく2-HGの減少率(%)
	血漿	腫瘍	腫瘍	腫瘍
溶媒	NA	NA	24600000	NA
溶媒*	NA	NA	26400000	NA
0.03 mg/kg	58.5	1790	21000000	17.7
0.1 mg/kg	176	6550	21400000	16.0
0.3 mg/kg	465	11500	15700000	38.4
3 mg/kg	4840	27400	3280000	87.1
5 mg/kg*	5220	31700	2590000	89.9
30 mg/kg	40800	122000	934000	96.3
30 mg/kg*	34300	129000	662000	97.4
150 mg/kg*	121000	240000	382000	98.5

* AG881-N-035-R1 試験の結果

③同所性のTS603 IDH1 R132H神経膠腫異種移植マウスモデルを用いた反復投与PK/PD試験(*in vivo*)

同所性のヒト脳腫瘍細胞株(TS603)IDH1 R132H神経球細胞を異種移植した雄のICR重症複合免疫不全症(SCID)マウスを用い、ボラシデニブの曝露量と腫瘍中の2-HG減少のPK/PDを評価した。最初の段階(高用量範囲)においてボラシデニブ0.3、3又は10 mg/kg、次の段階(低用量範囲)においてボラシデニブ0.03、0.1又は0.3 mg/kgを12時間間隔で6回経口投与した結果、脳腫瘍組織中の2-HG濃度は75～99.9%超低下した。ボラシデニブのPKは、本試験で検討した用量範囲(0.03～10 mg/kg)において線形性を示した。

同所性の TS603 IDH1 R132H 神経膠腫異種移植マウスモデルに本剤を反復経口投与したときの血漿、脳及び脳腫瘍中の本剤の AUC と脳及び脳腫瘍中の 2-HG の AUC

群	本剤					2-HG		
	AUC _{0-12hr} (hr·ng/mL又はhr·ng/g)				脳-血漿 AUC比	脳腫瘍- 血漿AUC比	AUC _{0-12hr} (hr·ng/g) ^{※1}	
	血漿	血漿、 用量補正 ^{※2}	脳	脳腫瘍			脳	脳腫瘍
溶媒	NA	NA	NA	NA	NA	NA	142000	12100000
溶媒 ^{※3}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	147000	10800000
0.03 mg/kg	84.2	2800	96.0	388	1.14	4.62	140000	2860000
0.1 mg/kg	201	2010	393	522	1.96	2.60	146000	339000
0.3 mg/kg	706	2350	903	1430	1.28	2.02	123000	204000
0.3 mg/kg ^{※3}	754	2510	1090	2110	1.45	2.80	102000	167000
3 mg/kg	9160	3050	8690	8200	0.95	0.90	89600	55400
10 mg/kg	24000	2400	26300	19200	1.10	0.80	71100	32500

※ 1 高用量範囲では血漿中 2-HG 濃度は測定されなかった ※ 2 1 mg/kg に補正 ※ 3 高用量範囲

注意:本剤の承認されている効能又は効果は、「*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫」である。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における単回投与(日本人及び外国人データ)

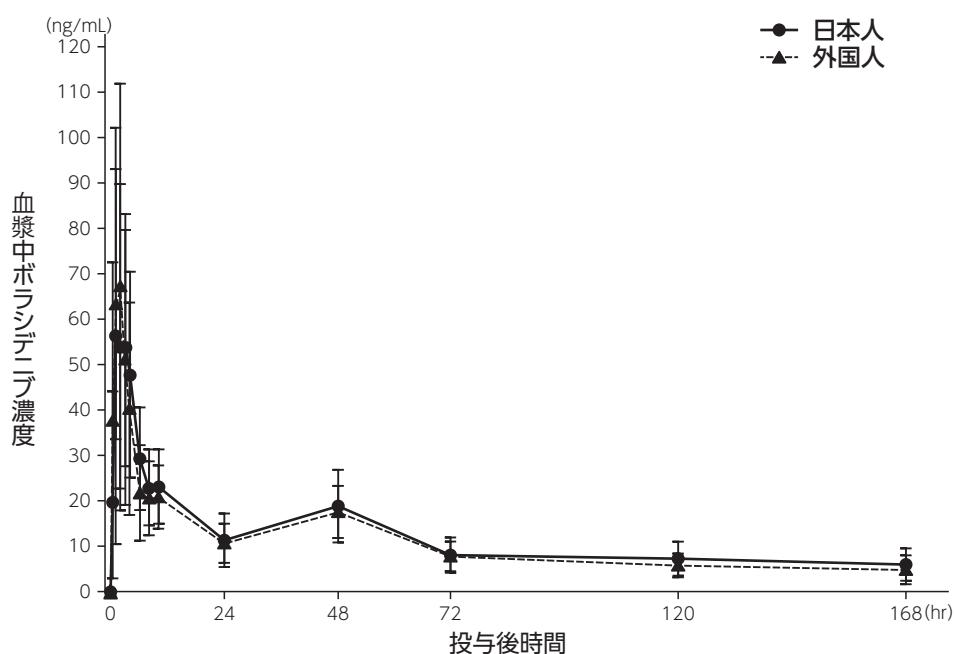
海外第I相試験(AG881-C-008試験)¹²⁾において、日本人及び外国人の健康成人に本剤50 mg(フィルムコーティング錠)を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

健康成人に本剤 50 mg を単回経口投与したときのボラシデニブの薬物動態パラメータ

人種	C_{max} (ng/mL)	AUC (hr·ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
日本人 (n=15)	66.65 (48.78)	3311.73 (60.50)	2.00 (1.00, 6.00)	184.96 (40.60)
外国人 (n=11)	68.29 (54.88)	3193.13 (78.79)	2.00 (0.50, 3.00)	212.10 (79.13)

幾何平均値(変動係数%)、 T_{max} ：中央値(最小値、最大値)

健康成人に本剤 50 mg を単回経口投与したときのボラシデニブの血漿中濃度推移



2) 神経膠腫患者における単回及び反復投与(外国人データ)

海外第I相試験(AG881-C-002試験)³⁾において、神経膠腫患者52例に本剤10～300 mg(素錠)を1日1回経口投与した。10～300 mgの用量範囲で単回投与したとき、ボラシデニブは速やかに吸収され、 T_{max} の中央値は2.0～2.5時間、 $t_{1/2}$ の平均値は34.8～66.3時間であった。

反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、10～200 mgの用量において C_{max} 及びAUCは用量に比例して増加した。

神経膠腫患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (C1D15)

パラメータ	10 mg (n=6)	25 mg (n=5)	50 mg (n=11)	100 mg (n=9)	200 mg (n=10)	300 mg (n=3)
AUC_{0-10} (hr·ng/mL)	230.3 (36.8);6	425.3 (34.1);5	1027.4 (49.0);10	1356.4 (42.8);8	2766 (53.7);10	4133.8 (79.4);3
AUC_{0-tau} (hr·ng/mL)	462 (30.7);6	895 (33.2);5	2146 (48.8);11	2874 (34.8);9	5840 (65.9);10	8604 (77.0);3
AUC_{0-t} (hr·ng/mL)	230 (36.8);6	425 (34.1);5	1020 (46.3);11	1310 (41.6);9	2770 (53.7);10	4140 (79.9);3
C_{max} (ng/mL)	38.9 (49.8);6	63.5 (36.8);5	155 (47.5);11	194 (52.5);9	394 (40.8);10	526 (86.3);3
T_{max} (hr) ^{※1}	3.04 (0.85–10.00);6	1.00 (0.67–6.00);5	2.00 (0.50–3.02);11	2.00 (0.53–4.00);9	2.08 (0.50–8.00);10	2.03 (2.00–2.95);3
$t_{1/2-eff}$ (hr)	50.3 (38.9);6	68.0 (37.6);5	44.0 (65.5);10	43.8 (35.1);9	42.8 (123.1);10	45.9 (76.3);3

幾何平均値(変動係数%) ; n

※1 中央値(範囲) ; n

3) 神経膠腫患者における反復投与(外国人データ)

国際共同第III相試験(AG881-C-004試験)¹⁾において、IDH1又はIDH2遺伝子変異を有するGrade 2の残存又は再発神経膠腫患者25例に本剤40 mg(フィルムコーティング錠)を1日1回反復経口投与したときの定常状態(C2D1)における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

1日1回反復投与したとき、投与開始から28日以内に定常状態に到達し、AUCに基づく平均蓄積率は4.4倍であった¹³⁾。

神経膠腫患者に本剤 40 mg を反復経口投与したときの PK パラメータ (C2D1)

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) ^{※1}	AUC_{0-4} (hr·ng/mL)	AUC_{0-tau} (hr·ng/mL)
40 mg (n=25)	133(73.4)	2.07(0.50–4.17)	405.92(75.9) ^{※2}	1987.58(94.6) ^{※3}

幾何平均値(変動係数%)

※1 中央値(範囲) ※2 n = 24 ※3 n = 22

注意：本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果及び 2. 効能又は効果に関する注意」の項を参照のこと。

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

① 高脂肪食の影響(外国人データ)

海外第I相試験(AG881-C-007試験)⁴⁾において、健康成人36例に絶食時又は高脂肪食(総カロリー800～1,000 kcal のうち、50%が脂質)摂取後に本剤50 mg(フィルムコーティング錠)を単回経口投与したとき、絶食下投与に対する高脂肪食摂取後投与におけるボラシデニブのC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比はそれぞれ3.13及び1.29であった。T_{max}の中央値は高脂肪食摂取後で約3時間、絶食時で2時間であり、t_{1/2}の平均値は高脂肪食摂取後(265時間)と絶食時(303時間)で同程度であった。

本剤 50 mg を単回経口投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較 (高脂肪食の影響)

パラメータ	絶食時 ^{※1} (n=34)	高脂肪食摂取後 ^{※2} (n=36)	幾何平均値の比(%) [90%CI]
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	3428	4715	137.53 [124.65, 151.75]
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	4748	6143	129.40 [117.59, 142.40]
C _{max} (ng/mL)	75.64	237.1	313.48 [275.95, 356.10]

幾何最小二乗平均

※1 1 Day 1 の 0 時間目に本剤 50 mg (フィルムコーティング錠) × 1 錠を空腹時に投与

※2 2 Day 1 の 0 時間目に本剤 50 mg (フィルムコーティング錠) × 1 錠を摂食時に投与

② 低脂肪食の影響(外国人データ)

海外第I相試験(PKH-95032-009試験)¹⁴⁾において、健康成人33例に絶食時又は低脂肪食(総カロリー約400～500 kcal のうち、約25%が脂質)摂取後に本剤40 mg(フィルムコーティング錠)を単回経口投与したとき、絶食下投与に対する低脂肪食摂取後投与におけるボラシデニブのC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比はそれぞれ2.32及び1.40であった。T_{max}の中央値及びt_{1/2}の平均値は低脂肪食摂取後と絶食時で同程度であり、T_{max}の中央値はいずれの群も2時間、t_{1/2}の平均値は低脂肪食摂取後で239時間、絶食時で238時間であった。

本剤 40 mg を単回経口投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較 (低脂肪食の影響)

パラメータ	絶食時 ^{※1} (n=31)	低脂肪食摂取後 ^{※2} (n=33)	幾何平均値の比(%) [90%CI]
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	2830	3800	134.13 [123.00, 146.27]
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL) ^{※3}	2910	4070	139.70 [123.01, 158.64]
C _{max} (ng/mL)	76.2	177	232.48 [205.14, 263.47]

幾何最小二乗平均

※1 空腹時に本剤40 mg(フィルムコーティング錠) × 1錠を投与

※2 低脂肪食摂取後に本剤40 mg(フィルムコーティング錠) × 1錠を投与

※3 絶食時:n=22、低脂肪食摂取後:n=22

2)併用薬の影響

①CYP1A2阻害剤の影響(外国人データ)^{14,15)}

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤単独投与時に対するフルボキサミン(強いCYP1A2阻害剤)と併用したとき、本剤単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時のボラシデニブのC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比は、定常状態ではそれぞれ5.70及び7.18と推定された。海外第I相試験(PKH-95032-009試験)¹⁴⁾において、健康成人26例にシプロフロキサシン500 mg(1日2回14日間経口投与)と本剤20 mg(素錠、単回経口投与)を併用したとき、本剤単独投与時に対するシプロフロキサシン併用投与時のボラシデニブのC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.29及び2.53であった。

本剤 20 mg 単回経口投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較(CYP1A2 阻害剤の影響)

パラメータ	CYP1A2阻害剤非併用時 ^{※1} (n=28)	CYP1A2阻害剤併用時 ^{※2} (n=26)	幾何平均値の比(%) [90%CI]
AUC _{0-t} (ng * hr/mL)	1030	2000	194.43 [167.50, 225.69]
AUC _{0-inf} (ng * hr/mL) ^{※3}	1020	2570	253.12 [201.79, 317.51]
C _{max} (ng/mL)	33.5	43.1	128.63 [116.36, 142.20]

幾何最小二乗平均

※ 1 空腹時に本剤 10 mg (フィルムコーティング錠) × 2錠を単回投与

※ 2 Day 1 に本剤 10 mg (フィルムコーティング錠) × 2錠を単回経口投与、Day1-14 までシプロフロキサシン 500 mg × 1錠を 1 日 2 回(朝夕) 経口投与

※ 3 CYP1A2 阻害剤非併用時 : n = 10、CYP1A2 阻害剤併用時 : n = 13

②中程度のCYP1A2誘導剤の影響¹⁵⁾

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤40 mg(1日1回反復投与)とフェニトイン又はリファンビシン(中程度のCYP1A2誘導剤)と併用投与したとき、本剤単独投与時と比較してフェニトイン又はリファンビシン併用時のボラシデニブの曝露量が低下する可能性が示唆された。

③CYP3A4基質、CYP2B6基質、CYP2C8基質、CYP2C9基質及びCYP2C19基質に対する影響¹⁵⁾

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤40 mg(1日1回反復投与)及びミダゾラム(CYP3A基質)、ブプロピオン(CYP2B6基質、国内未承認)、レパグリニド(CYP2C8基質)、ワルファリン(CYP2C9基質)又はS-メフェニトイン(CYP2C19基質)と併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用時にミダゾラム、ブプロピオン、レパグリニド、ワルファリン又はS-メフェニトインの曝露量が低下する可能性が示唆された。

④BCRP基質に対する影響¹⁵⁾

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、本剤40 mgを1日1回反復投与及びロスバスタチン(BCRP基質)と併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用時にロスバスタチンの曝露量が増加する可能性が示唆された。

⑤ラモトリギンによる影響

海外第I相試験(AG881-C-006試験)¹⁶⁾において、健康成人(21例)に、ラモトリギン(UGT1A4基質)50 mg を本剤投与開始20日前及び本剤投与開始14日目に経口投与し、本剤50 mg(素錠)を1日1回

VII. 薬物動態に関する項目

15日間経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラモトリギンの併用投与時のボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比はそれぞれ0.95及び0.92であった。

⑥オメプラゾールによる影響

海外第I相試験(AG881-C-007試験)⁴⁾において、健康成人(35例)に、オメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)40mgを1日1回4日間経口投与し、本剤50mg(素錠)を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾールの併用投与時のボラシデニブの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比はそれぞれ0.72及び0.94であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデルにより解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス(外国人データ)

海外第I相試験(AG881-C-002試験)³⁾において、神經膠腫患者に本剤10～300mg(素錠)を投与したときの定常状態における見かけのクリアランス(CL_{ss}/F 、平均値)は21.7～34.9L/hrであった。

(5) 分布容積(外国人データ)

海外第I相試験(PKH-95032-009試験)¹⁴⁾において、健康成人22例に本剤40mg(フィルムコーティング錠)を単回投与したときの分布容積の幾何平均値(変動係数%)は3,930L(40)であった。

(6) その他

該当資料なし

注意：本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果及び2. 効能又は効果に関する注意」の項を参照のこと。

3. 母集団(ポピュレーション)解析¹⁷⁾

(1) 解析方法

健康被験者を対象とした3試験(AG881-C-006試験¹⁶⁾、AG881-C-007試験⁴⁾及びAG881-C-008試験¹²⁾、神経膠腫被験者を対象とした3試験[AG881-C-002試験³⁾(神経膠腫のみ)、AG120-881-C-001試験²⁾及びAG881-C-004試験¹⁾]で得られた352例(非日本人被験者317例及び日本人被験者35例)の本剤のPKデータに基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

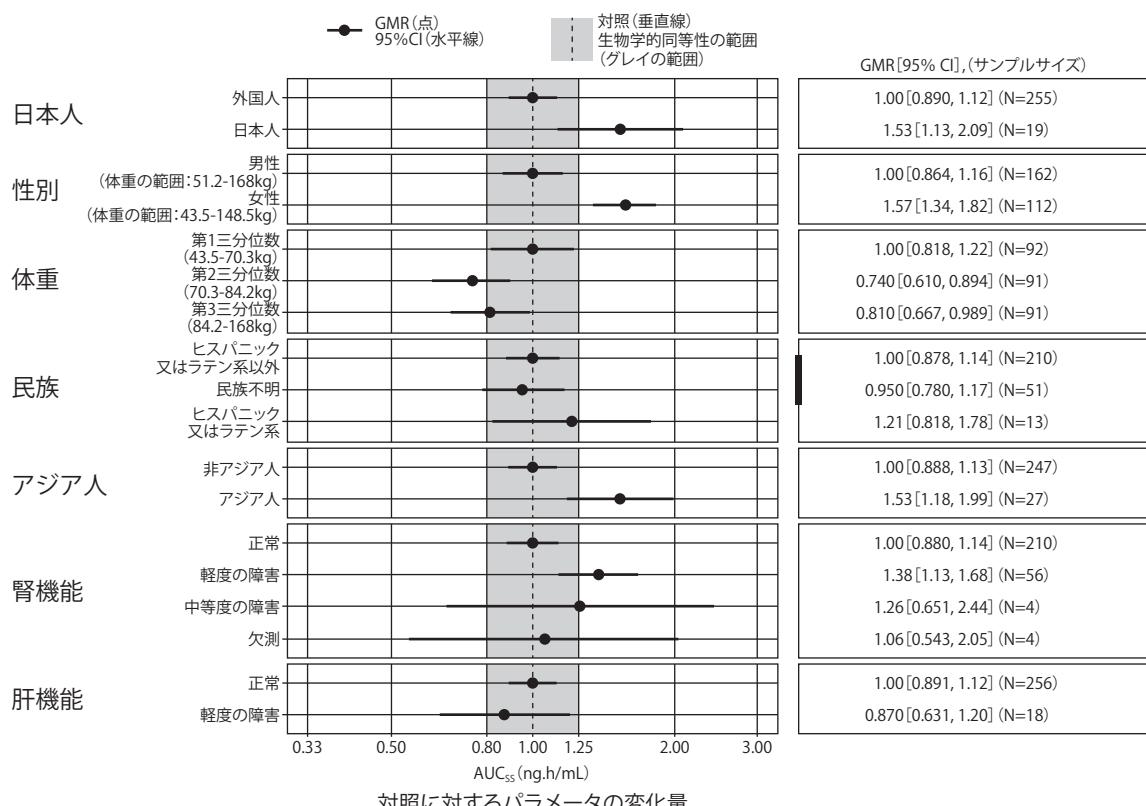
(2) パラメータ変動要因

ボラシデニブを経口投与したときの血漿中濃度-時間プロファイルは、吸収速度定数(K_a)、CL/F、V2/F、見かけのコンパートメント間クリアランス(Q4/F)及び絶対的バイオアベイラビリティ(F)について個体間の変動を伴う遅延時間、一次吸収過程及び一次消失過程の3コンパートメントモデルにより記述された。フィルムコーティング錠投与時と比べた素錠投与時の相対的バイオアベイラビリティの比は0.666であり、また、錠剤の含量(フィルムコーティング錠40 mg錠×1錠とフィルムコーティング錠10 mg錠×4錠)は、ボラシデニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

民族はCL/Fの有意な予測因子であり、ヒスパニック系又はラテン系の被験者はその他の被験者(ヒスパニック系又はラテン系以外あるいは民族不明)と比べ、CL/Fが31.8%低かった。性別及び人種はV2/FとCL/Fの有意な予測因子であり、女性被験者は男性被験者に比べてV2/Fが36.9%、CL/Fが36.8%低く、日本人は外国人に比べてV2/Fが37.2%、CL/Fが34.8%低かった。

また、性別及び人種により、ボラシデニブの曝露量が明らかに高くなることが示され、 AUC_{ss} 、 C_{trough} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、男性と比較して女性でそれぞれ1.57、1.67及び1.53、日本人対外国人でそれぞれ1.53、1.57及び1.67であった。

定常状態におけるボラシデニブの AUC に対して種々の共変量が及ぼす影響 (多変量解析)



VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

絶対バイオアベイラビリティ(外国人データ)

海外第I相試験(AG881-C-005試験)¹⁸⁾において、健康男性被験者5例に本剤50 mg(¹⁴C標識体を含有するカプセル剤)を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティの平均値は34%であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

1) 脳腫瘍-血漿中濃度分配比(外国人データ)

海外第I相試験(AG120-881-C-001試験)²⁾において、進行固形癌患者に本剤50 mg(素錠)を1日1回投与したときの、脳腫瘍-血漿中濃度分配比は1.6であった。

2) 脳移行性(*in vivo*)¹⁹⁾

ボラシデニブの脳内移行は、マウス、ラット及びサルを用いた評価を含めた複数の試験で評価した。いずれの動物種でも一貫して良好な脳透過性が認められた。

マウス、ラット及びサルで観察されたボラシデニブの脳/血漿中濃度比

種、系統	投与量及び投与方法	脳/血漿中濃度比の範囲 (測定方法)※
BALB/cヌードマウス	50, 150 mg/kg 単回経口投与	0.624～0.720 (AUC)
ICR SCIDマウス	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg 12時間間隔で3回経口投与	0.95～1.96 (AUC)
Sprague Dawleyラット	0.3, 3, 50 mg/kg 単回経口投与	1.11～1.42 (AUC)
	0.3, 3, 50 mg/kg/日 1日1回5日間反復経口投与	1.18～1.48 (AUC)
Sprague Dawleyラット	0.2, 2, 10 mg/kg/日 1日2回7日間反復経口投与	1.36～2.40 (最終投与後24時間時点の濃度)
Sprague Dawleyラット	30, 100 mg/kg/日 1日2回7日間反復経口投与	1.12～1.27 (最終投与後12時間時点の濃度)
Sprague Dawleyラット	3, 10, 30, 100 mg/kg/日 1日1回28日間反復経口投与	0.935～1.13 (最終投与後24時間時点の濃度)
Sprague Dawleyラット	雄: 5, 15, 50 mg/kg/日 雌: 5, 12, 38 mg/kg/日 1日1回13週間反復経口投与	0.431～1.12 (最終投与後24時間時点の濃度)
カニクイザル	1, 10, 50, 100 mg/kg/日 1日1回7日間反復経口投与	1.63～3.01 (最終投与後24時間時点の濃度)
カニクイザル	3, 10, 40 mg/kg/日 1日1回28日間反復経口投与	1.25～2.43 (最終投与後24時間時点の濃度)
カニクイザル	2, 6, 20 mg/kg/日 1日1回13週間反復経口投与	0.711～2.12 (最終投与後24時間時点の濃度)

※ データは、本試験で評価されたすべての用量における脳/血漿中濃度比の範囲であり、必ずしも試験された最高用量から最低用量までの範囲を反映するものではない。

注意：本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果及び2. 効能又は効果に関する注意」の項を参照のこと。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性¹⁹⁾

雄のSprague Dawleyラットにボラシデニブ0.3、3、50 mg/kgで単回経口投与又は1日1回5日間反復経口投与したとき、単回投与又は反復投与のいずれでも、血漿及び脳中のボラシデニブAUC_{0-24hr}において0.3及び3 mg/kgの経口投与用量間では用量比に応じた増加が認められ、3及び50 mg/kgの経口投与用量間では用量比を下回る増加が認められた。

ボラシデニブAUC_{0-24hr}の脳/血漿比は0.3～50 mg/kgの経口投与用量間で同様で、単回投与で1.11～1.42、反復投与で1.18～1.48であった。ボラシデニブAUC_{0-24hr}のCSF/血漿比は、単回投与では0.015(3及び50 mg/kgのデータから算出)、反復投与では0.015～0.02であった。

ボラシデニブは、ラットにおいて良好な脳透過性を示したが、CSF中のボラシデニブ濃度は低かった。

(5) その他の組織への移行性

1) 赤血球分配(*in vitro*)²⁰⁾

ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの血液を用いてボラシデニブの赤血球移行を検討した結果、ボラシデニブの赤血球分配係数(KRBC/PL)は、いずれも0.5を下回り、血中での赤血球移行が小さく、ボラシデニブは主に血漿中に留まることが示された。

2) 組織分布(*in vivo*)²¹⁾

雄Long-Evans系ラットを用いて、300 μ Ci/kgを含有する[¹⁴C]ボラシデニブを300 mg/kgの用量で単回経口投与したときの[¹⁴C]ボラシデニブ由来の放射能の組織分布を、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて評価したところ、[¹⁴C]本剤由来の放射能は速やかに吸収され、組織に分布し、体内から緩やかに消失した。投与後504時間の時点での評価した組織の約63%が定量下限を上回り、皮膚、内分泌、分泌組織並びに消化管及び代謝/排泄系の組織において[¹⁴C]ボラシデニブ由来の放射能の分布が最も大きかった。中枢神経系で認められた放射能濃度は低く、放射能のAUC_{0-inf}の脳/血漿中比は0.76であった。また、眼球血管膜などのメラニン含有組織への放射能の大幅な分布は認められず、[¹⁴C]ボラシデニブ由来の放射能はメラニンに結合しないことが示された。有色皮膚における[¹⁴C]ボラシデニブ由来の放射能に対する曝露量は、投与開始後の初めの時点では非有色皮膚の曝露量と比較してわずかに多かったが、AUC_{0-inf}は有色及び非有色皮膚間で同程度であった。

(6) 血漿蛋白結合率(*in vitro*)²¹⁾

本剤のヒト血漿蛋白結合率は96.5～97.4%であった。

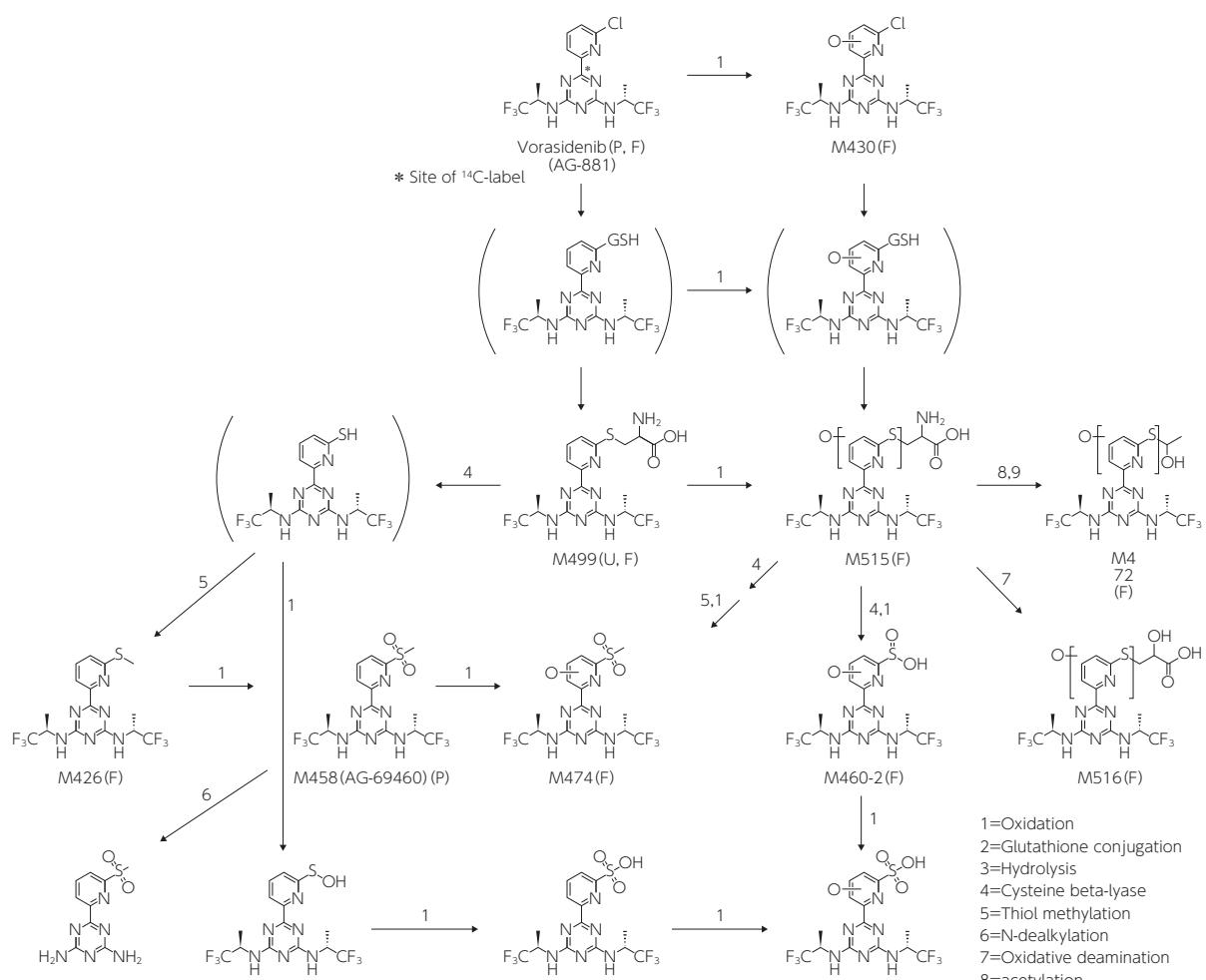
VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路(外国人データ)

海外第I相試験(AG881-C-005試験)¹⁸⁾において、健康な男性被験者5例に本剤50mg(¹⁴C標識体を含有するカプセル剤)を単回経口投与したところ、中程度の代謝を受けた。糞中で最も多くみられた代謝物としてM515、M460-1、M499、M516/M460-2及びM472/M476が同定され、投与された放射能に対する各代謝物の割合は約2~5%であった。尿中で最も多くみられた代謝物はM266(N-脱アルキル化-AG-69460又はAGI-69460)であり、投与された放射能に対する割合は平均2.54%であった。尿中及び糞中のその他の放射能成分はいずれも1%未満であった。プールしたAUC_{0-72hr}血漿及びAUC_{96-336hr}血漿では、ボラシデニブ未変化体は総放射能のそれぞれ66.2%と29.4%、代謝物M458(AG-69460又はAGI-69460)ではそれぞれ9.10%と43.9%を占めた。代謝物の構造に基づくと、[¹⁴C]ボラシデニブは、酸化及びGSH抱合、次に、グルタチオン(GSH)加水分解を受け、システイニル抱合体を形成する。

ヒトに投与したときに推定されるボラシデニブの代謝経路



(2) 代謝に関する酵素(CYP等)の分子種、寄与率(*in vitro*)²²⁾

ボラシデニブと遺伝子組換えCYP450酵素との培養実験から、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及び/又はCYP3A4/5の寄与が示された。

ボラシデニブは主にCYP1A2により代謝され、肝代謝クリアランスに53～90%寄与することが示された。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3Aの寄与は限定的であること、CYP分子種以外の代謝経路が最大30%寄与する可能性があることが示された。

ボラシデニブは、臨床で確認された濃度において、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5への顕著な阻害作用を示さなかつたが、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5及びUGT1A4の誘導薬であると考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率²³⁾

血漿中の主な代謝物としてデスクロロ-メチルスルホン産物(AGI-69460)が同定された。AGI-69460は薬理活性のある代謝物であり、代表的な細胞株(TS603、IDH1R132H変異、及びHT1080、IDH1R132C変異)における2-HG阻害のIC₅₀値は、AGI-69460がそれぞれ6.71nMと264nM、ボラシデニブがそれぞれ0.117nMと47.0nMであり、AGI-69460のIC₅₀値は、ボラシデニブのIC₅₀値のそれぞれ、57.3倍と5.62倍であった。

AG881-C-004試験¹⁾において、定常状態のトラフ濃度におけるAGI-69460の未変化体ボラシデニブに対するモル比(幾何平均値)は1.17であった。

AGI-69460の標的全体への寄与度は、試験対象集団の中で最も頻度の高いIDH1遺伝子変異(全患者の85.8%、日本人患者の93.8%)であるIDH1R132H変異において、全サイクルを通じて平均10%未満(範囲:6.75～13.8%)、発現頻度の少ないIDH1R132C変異(頻度4.5%)において、全サイクルを通じて平均52.4%(範囲:42.5～62.0%)と推定された。

7. 排泄(外国人データ)

海外第I相試験(AG881-C-005試験)¹⁸⁾において、健康な男性被験者5例に本剤(¹⁴C標識体を含有するカプセル剤)を単回経口投与したとき、投与1,056時間後までに投与量の84.7%が糞中、4.52%が尿中に排泄された。投与408時間後までに糞中に排泄された未変化体は投与量の55.5%であり、尿中に未変化体は検出されなかつた。

8. トランスポーターに関する情報(*in vitro*)²²⁾

ボラシデニブは、P糖タンパク質(P-gp)、乳癌耐性タンパク質(BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1又はOATP1B3の基質ではない。また、P-gpの阻害薬ではないが、BCRPの阻害薬であることが示された(IC₅₀: 1.22 μM)。

ボラシデニブは、7.5 μM(検討した最高濃度)までの濃度で、胆汁酸塩排出ポンプ(BSEP)、多剤耐性関連タンパク質(MRP)2、MRP3、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター(OAT)1、OAT3及び有機カチオントランスポーター(OCT)2に対して、25 μM(検討した最高濃度)までの濃度で、多剤排出輸送体(MATE)1及び2-Kタンパクに対して50%を超える阻害率を示さなかつた。

VII. 薬物動態に関する項目

ボラシデニブの代謝物であるAGI-69460は、P-gp、BCRP、OATP1B1又はOATP1B3の基質ではない。また、AGI-69460はP-gp、OATP1B1、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3又はOCT2の阻害薬ではなく、BCRP及びOATP1B3の阻害薬である。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 青年(12歳以上18歳未満)

「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項を参照のこと。

(2) 腎機能障害患者(外国人データ)¹⁷⁾

国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験)¹⁾の母集団薬物動態解析において、腎機能が正常な患者(eGFRが90mL/min/1.73m²以上)(210例)に対する軽度(eGFRが60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満)及び中等度(eGFRが30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害を有する患者(それぞれ56例及び4例)におけるボラシデニブの定常状態におけるAUCの幾何平均値の比はそれぞれ1.38及び1.26と推定された。

(3) 肝機能障害患者(外国人データ)

海外第Ⅰ相試験(PKH-95032-008試験)²⁴⁾において、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)を有する被験者9例と肝機能が正常な健康成人11例に本剤20 mg(フィルムコーティング錠)を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者に対する中等度の肝機能障害患者におけるボラシデニブのAUC_{0-t}の幾何平均値の比は1.26であった。

本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中ボラシデニブの薬物動態パラメータの統計学的比較 (肝機能障害の影響)

パラメータ	肝機能正常被験者 (n=11)	中等度肝機能障害患者 (n=9)	幾何平均値の比(%) [90%CI]
AUC _{0-t} (hr·ng/mL) ^{※1}	1390	1750	125.97 [90.01, 176.28]
C _{max} (ng/mL) ^{※2}	38.2	38.5	100.66 [68.87, 147.12]

※ 1 肝機能正常被験者 n = 9、中等度肝機能障害患者 n = 8

※ 2 肝機能正常被験者 n = 8、中等度肝機能障害患者 n = 9

11. その他

該当資料なし

注意：本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果及び2. 効能又は効果に関する注意」の項を参照のこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[解説]

本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者 [10.1、16.7.2 参照]

[解説]

2.1 医薬品の一般的な注意として設定した。

2.2 ラット及びウサギを用いた胚・胎児毒性試験において、吸收胚数及び着床後胚損失率高値(ラット及びウサギ)、並びに内臓奇形(腎臓及び精巣位置異常)(ラット)が認められていることなどから設定した。

2.3 強いCYP1A2阻害剤であるフルボキサミンにより、本剤の曝露量が増加し、本剤の副作用が増強されるおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関する注意」の項を参照のこと。

4. 用法及び用量に関する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関する注意」の項を参照のこと。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.1 参照]

[解説]

本剤投与により肝機能検査値の上昇など肝機能障害の発現割合が高いことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 C)

本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

[解説]

本剤は主に肝代謝により消失することに加え、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験が実施されていないことから、注意喚起のため本剤のCCDS及び米国添付文書に基づき設定した。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2箇月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。[9.5、10.2 参照]

9.4.2 男児及び生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量の24.7倍以上に相当する用量で、雄性生殖器への影響（精巣精細管変性及び萎縮、精巣上体内腔細胞残屑、前立腺及び精囊萎縮）が認められ、精巣精細管変性は完全には回復しなかった。

[解説]

9.4.1「医薬品の投与に関する避妊の必要性等に関するガイドラインについて(令和5年2月16日付 薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号)」を踏まえ、本剤の遺伝毒性リスクはないものの消失半減期の5倍が44日間となることから2ヵ月と設定した。加えて、「医薬品の投与に関する避妊の必要性等に関するガイドラインに係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)」の一部改正等について」(令和5年2月16日事務連絡)に基づき、設定した。

9.4.2 ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、雄性生殖器への影響（精巣精細管変性及び萎縮、精巣上体内腔細胞残屑、前立腺及び精囊萎縮）が認められ、精巣精細管変性は完全には回復しなかったことから設定した。

(5)妊娠

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラット及びウサギを用いた胚・胎児毒性試験において、臨床曝露量のそれぞれ10倍（ウサギ）及び101倍（ラット）に相当する用量から、吸收胚数及び着床後胚損失率高値（ラット及びウサギ）、並びに内臓奇形（腎臓及び精巣位置異常）（ラット）が認められた。[2.2、9.4.1、9.6 参照]

[解説]

医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について(平成31年1月17日付事務連絡、令和5年2月17日最終改正)について参照し、本剤のCCDSに基づき設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

[解説]

本剤のCCDS、米国添付文書及び医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について(平成31年1月17日付事務連絡、令和5年2月17日最終改正)に基づき設定した。乳汁移行に関するデータはないものの、本剤の物理化学的性質[フリーボンドの分子量:414.7、酸塩基解離定数(pKa):2.63、分配係数logD pH7.4 (octanol/water):4.27]を考慮すると、乳汁中に排泄される可能性がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。AG881-C-004 試験は12歳以上を対象として実施されたが、18歳未満の患者は本剤群に組み入れられなかつた。

[解説]

本剤では12歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していないことから、医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について(平成31年1月17日付事務連絡、令和5年2月17日最終改正)に基づき設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、CYP1A2 により代謝される。また、本剤は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A に対する誘導作用並びに BCRP に対する阻害作用を有する。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス、デプロメール）[2.3、16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがある。	フルボキサミンマレイン酸塩が CYP1A2 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

[解説]

本剤の生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果に基づき設定した。本剤を投与可能な最低用量である1日1回10 mgに減量した場合でも、フルボキサミンとの併用時の曝露量は、国際共同第III相試験(AG881-C-004試験)¹⁾において臨床的有用性が示された用量である本剤40 mg 投与時の曝露量の約1.8倍となることが予測され、当該曝露量における安全性は不明であることから、併用禁忌として設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害剤 シプロフロキサシン、ベムラフェニブ、メキシレチン等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP1A2 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A2 誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン等 [16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱されるおそれがあるため、CYP1A2 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP1A2 を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
タバコ（喫煙）	本剤の有効性が減弱されるおそれがある。	喫煙による CYP1A2 の誘導により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、デキサメタゾン、経口避妊薬（デソゲスト렐・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、レボノルゲスト렐・エチニルエストラジオール等）等 [9.4.1、16.7.2 参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2B6 の基質となる薬剤 シクロホスファミド、エファビレンツ、メサドン等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2B6 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 レパグリニド、パクリタキセル、モンテルカスト等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2C8 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン、フルルビプロフェン、フェニトイン等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2C9 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 イホスファミド、タモキシフェンクエン酸塩、オメプラゾール等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2C19 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン、リバーロキサバン等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

[解説]

本剤の臨床薬理試験成績及び生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果に基づき設定した。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4)食事・併用薬の影響」の項を参照のこと。

8. 副作用

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。

[解説]

AG881-C-004試験¹⁾の臨床試験成績を踏まえ設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝不全 (0.6%)、肝炎 (自己免疫性肝炎を含む) (0.6%)、肝機能障害 (40.7%) [7.3、8. 参照]

[解説]

AG881-C-004試験¹⁾の臨床試験成績を踏まえ設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	1～5%未満
胃腸障害	悪心、下痢	便秘、腹痛	嘔吐、鼓腸、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、おくび、胃炎
一般・全身障害	疲労		無力症
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	注意力障害、痙攣発作
代謝および栄養障害		食欲減退	低リン血症、高血糖、高カリウム血症
臨床検査			血中乳酸脱水素酵素增加、血中尿素增加、血小板数減少
精神障害			不眠症、不安、錯乱状態
筋骨格系および結合組織障害			筋肉痛、背部痛
皮膚および皮下組織障害			脱毛症、多汗症、寝汗
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難
血管障害			高血圧
血液およびリンパ系障害			貧血

[解説]

AG881-C-004試験¹⁾の臨床試験成績を踏まえ設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆本剤投与における副作用発現状況一覧表(承認時)¹⁾

		国際共同第Ⅲ相試験 (AG881-C-004 試験)	
調査症例数		外国人コホート (SAS)	日本人コホート (JAS)
		167 例	16 例
副作用発現例数 (%)	全 Grade	109 (65.3)	13 (81.3)
	Grade 3 以上	22 (13.2)	4 (25.0)

SAS : 安全性解析対象集団、JAS : 無作為化されたすべての日本人患者のうち、割り付けられた群にかかわらず、ボラニゴを1回以上投与された患者

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	副作用発現例数 (%)			
	外国人コホート ^{※1}		日本人コホート ^{※2}	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査	70 (41.9)	19 (11.4)	11 (68.8)	4 (25.0)
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	61 (36.5)	16 (9.6)	11 (68.8)	4 (25.0)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	41 (24.6)	7 (4.2)	9 (56.3)	3 (18.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (13.2)	4 (2.4)	5 (31.3)	1 (6.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (3.6)	0	1 (6.3)	0
血中ビリルビン増加	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (6.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.2)	0	0	0
血中尿素増加	2 (1.2)	0	0	0
血小板数減少	2 (1.2)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
血中重炭酸塩減少	1 (0.6)	0	0	0
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.6)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.6)	0	0	0
好中球数減少	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
白血球数減少	1 (0.6)	0	0	0
体重減少	1 (0.6)	0	0	0
体重増加	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	51 (30.5)	1 (0.6)	2 (12.5)	0
悪心	25 (15.0)	0	2 (12.5)	0
下痢	20 (12.0)	1 (0.6)	0	0
便秘	11 (6.6)	0	0	0
腹痛	10 (6.0)	0	0	0
嘔吐	4 (2.4)	0	0	0
鼓腸	3 (1.8)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (1.8)	0	0	0
腹部膨満	2 (1.2)	0	0	0
上腹部痛	2 (1.2)	0	0	0
消化不良	2 (1.2)	0	0	0
おくび	2 (1.2)	0	0	0
胃炎	2 (1.2)	0	0	0

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	副作用発現例数 (%)			
	外国人コホート ^{※1}		日本人コホート ^{※2}	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腹部不快感	1 (0.6)	0	0	0
口内乾燥	1 (0.6)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.6)	0	0	0
口内炎	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (24.0)	1 (0.6)	1 (6.3)	1 (6.3)
疲労	35 (21.0)	1 (0.6)	0	0
無力症	6 (3.6)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.6)	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
発熱	0	0	1 (6.3)	0
神経系障害	26 (15.6)	0	0	0
頭痛	12 (7.2)	0	0	0
浮動性めまい	11 (6.6)	0	0	0
注意力障害	4 (2.4)	0	0	0
痙攣発作	2 (1.2)	0	0	0
味覚消失	1 (0.6)	0	0	0
失語症	1 (0.6)	0	0	0
平衡障害	1 (0.6)	0	0	0
味覚不全	1 (0.6)	0	0	0
不全片麻痺	1 (0.6)	0	0	0
傾眠	1 (0.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	22 (13.2)	0	0	0
食欲減退	9 (5.4)	0	0	0
低リン血症	7 (4.2)	0	0	0
高血糖	2 (1.2)	0	0	0
高カリウム血症	2 (1.2)	0	0	0
脱水	1 (0.6)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.6)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	10 (6.0)	0	0	0
不眠症	4 (2.4)	0	0	0
不安	2 (1.2)	0	0	0
錯乱状態	2 (1.2)	0	0	0
異常な夢	1 (0.6)	0	0	0
うつ病	1 (0.6)	0	0	0
爪咬癖	1 (0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (5.4)	0	0	0
脱毛症	2 (1.2)	0	0	0
多汗症	2 (1.2)	0	0	0
寝汗	2 (1.2)	0	0	0

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	副作用発現例数 (%)			
	外国人コホート ^{※1}		日本人コホート ^{※2}	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.6)	0	0	0
そう痒症	1 (0.6)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.6)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.2)	0	0	0
筋肉痛	3 (1.8)	0	0	0
背部痛	2 (1.2)	0	0	0
筋痙攣	1 (0.6)	0	0	0
腱炎	1 (0.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0
呼吸困難	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0
鼻漏	1 (0.6)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.8)	0	0	0
貧血	2 (1.2)	0	0	0
白血球減少症	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	3 (1.8)	0	0	0
高血圧	3 (1.8)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
肝不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
肝壊死	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (1.2)	0	1 (6.3)	0
細菌性結膜炎	1 (0.6)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.6)	0	0	0
歯肉炎	0	0	1 (6.3)	0
生殖系および乳房障害	2 (1.2)	0	0	0
無月経	1 (0.6)	0	0	0
月経障害	1 (0.6)	0	0	0
心臓障害	1 (0.6)	0	0	0
動悸	1 (0.6)	0	0	0

※ 1 MedDRA version 25.1、CTCAE version 5.0、データカットオフ日：2022年9月6日

※ 2 MedDRA version 26.1、CTCAE version 5.0、データカットオフ日：2024年3月14日

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は吸湿性があるため、分包せずボトルで提供すること。

14.1.2 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・ボトル包装のふたはチャイルドロックを施しているため、ふたを押しながらねじって開封すること。
- ・湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器で保管すること。
- ・容器から乾燥剤を取り出さず、使用の都度密栓すること。

[解説]

14.1.1 本剤は吸湿性を有することから設定した。

14.1.2 チャイルドロック機能を有するキャップであること及び本剤が吸湿性を有することから保管上の注意として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

因果関係は明らかではないが、AG881-C-004 試験において、本剤群の 6/168 例 (3.6%) 及びプラセボ群の 2/163 例 (1.2%) に悪性転化*が認められた。無作為化から悪性転化までの期間の中央値 [最小、最大] (箇月) は、本剤群で 16.6 [6.9, 22.5]、プラセボ群で 9.2 [9.0, 9.4] であった (2023 年 3 月 7 日データカットオフ)。

* : 本剤又はプラセボの投与中止後の手術における病理組織学的検査で Grade 3 又は 4 と確認された場合を「悪性転化」と定義した。

[解説]

「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(令和3年6月11日付け薬生発0611第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、令和5年2月17日最終改正)に基づき設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量の 24.7 倍以上に相当する用量で、雌性生殖器への影響 (性周期消失、卵巣黄体減少及び閉鎖卵胞増加、子宮及び腔萎縮等) が認められた。

[解説]

本剤のCCDS並びに「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(令和3年6月11日付け薬生発0611第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知、令和5年2月17日最終改正)に基づき設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項を参照のこと。

(2) 安全性薬理試験^{25,26)}

ボラシデニブの心血管系、行動に及ぼす潜在的な影響を評価するため、*in vitro*及び*in vivo*の安全性薬理試験を実施した。

試験項目	動物種・細胞	用量・試験系/ 投与方法	結果
hERGカリウムチャネル (オートパッチクランプ アッセイ)	hERGカリウムチャネルを発現させたCHO細胞	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μ M <i>in vitro</i>	ボラシデニブのhERGに対するIC ₅₀ は30 μ M超であった
hERGカリウムチャネル (マニュアルパッチクラ ンプアッセイ)	hERGカリウムチャネルを発現させたHEK-293細胞	3.1, 12.3 μ M <i>in vitro</i>	ボラシデニブのhERGに対するIC ₅₀ は12.3 μ M超であった
クローンhERG カリウ ムチャネルに対する AGI-69460*の影響	hERGカリウムチャネルを発現させたHEK-293細胞	3, 10, 30 μ M <i>in vitro</i>	AGI-69460のhERGカリウム電流阻害作用のIC ₅₀ は算出できなかったが、30 μ M超と推定された
行動に及ぼす影響 (Irwin変法)	Sprague Dawley ラット(雌雄各15)	3, 10, 30, 100 mg/kg/日 1日1回28日間経口投与	自発運動、振戦、動搖性歩行、接触反応、攻撃性、瞳孔の直径、身づくろい、落涙、体温などのパラメータを評価した結果、行動学的、生理学的及び神経学的状態への影響は認められなかった
心血管系に及ぼす影 響	カニクイザル (雌雄各5)	3, 10, 40 mg/kg/日 1日1回28日間経鼻胃管 投与	3, 10 mg/kg/日:ECGへの影響は認められなかった 40 mg/kg/日:平均QTc間隔延長(雄のみ)

*ヒト循環血中のボラシデニブの主な代謝物

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁷⁾

動物種	投与量・投与方法	概略の致死量等
カニクイザル (雌雄各2/群)	3, 40, 80 mg/kg 経口投与	算出できず (最大投与量80 mg/kgで死亡なし)

(2) 反復投与毒性試験²⁶⁾

動物種	投与量・投与方法	無影響量	主な所見
Sprague Dawleyラット (雄5/群)	0.2, 2, 10 mg/kg/日 1日2回7日間経口投与	10 mg/kg/日	特になし
Sprague Dawleyラット (雄5/群)	30, 100, 300, 1000 mg/kg/日 1日2回7日間経口投与	30 mg/kg/日 (最大耐用量)	死亡、重度の一般状態の所見、臨床検査値に関連した変化、並びに体重と臓器重量及び摂餌量に対する影響
Sprague Dawleyラット (雌雄各3/群)	50, 100, 200, 400 mg/kg/日 7日間経口投与	100 mg/kg/日 (最大耐用量)	体重減少、摂餌量減少 活動性低下、前肢捻転、削瘦、衰弱、振戦、冷たい身体、種々の表面に黄色、赤及び/又は茶色の物質の付着、及び便の減少 副腎の暗赤色変色、腺胃部分の膨張(暗赤色領域がある場合もない場合もある)、脾臓及び/又は甲状腺の萎縮、盲腸の暗赤色領域、肝臓肥大、削瘦、及び/又は膀胱中の赤い液状内容物、胃の暗赤色変色、脾臓萎縮及び腎臓萎縮 皮膚緊張低下、四肢のほてり
Sprague Dawleyラット (雌雄各15/群)	3, 10, 30, 100 mg/kg/日 1日1回28日間経口投与	30 mg/kg/日 (最大耐用量)	動物の死亡/瀕死状態/ボラシデニブ投与に伴う体重減少/飢餓衰弱 腺胃/十二指腸の潰瘍と腹膜炎 肝細胞肥大、発情周期消失/雌生殖器の萎縮、中耳の好中球浸潤、皮膚表皮過形成、及び、消耗を示す顕微鏡所見(臓器及び皮下脂肪組織の萎縮)、並びに終末期ストレス(リンパ球枯渇/リンパ系臓器の壊死、及び胸腺と脾臓の肉眼的萎縮に関連する脾臓の赤色脾萎縮、並びに骨髄低細胞性)
Sprague Dawleyラット (雌雄各15/群)	5, 15, 50 mg/kg/日 1日1回13週間経口投与	15 mg/kg/日 (最大耐用量)	死亡、体重減少、骨格筋萎縮及び/又は腎尿細管変性
カニクイザル (雄3/群)	1, 10, 50, 100 mg/kg/日 1日1回7日間経口投与	50 mg/kg/日 (最大耐用量)	軽度から重度の振戦、運動失調、眼球振盪、瞳孔の異常な拡大、顔領域の赤み、食欲不振及び体重減少
カニクイザル (雌雄各5/群)	3, 10, 40 mg/kg/日 1日1回28日間経口投与	3 mg/kg/日 (最大耐用量)	一般状態の変化(振戦、運動失調、平衡感覺障害、頭部傾斜) 軽度の肝細胞肥大(肝臓重量増加と血清生化学検査パラメータ値増加と相関)及び副腎皮質空胞化の軽度の減少
カニクイザル (雌雄各4/群)	2, 6, 20 mg/kg/日 1日1回13週間経口投与	6 mg/kg/日 (最大耐用量)	拡張型心筋症、二次性うつ血性心不全 肝臓重量増加とこれに相關した顕微鏡所見(肝細胞肥大、混合細胞浸潤及びクッパー細胞過形成) 肝細胞肥大に関連する肝酵素値の変化

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験²⁸⁾

細菌を用いた本剤及びAGI-69460(本剤の代謝物)の*in vitro*復帰突然変異試験において、変異原性は認められなかった。*In vitro*哺乳類細胞小核試験において、本剤は遺伝毒性を示さず、ラット骨髓小核試験においても小核誘導は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生に関する試験(*in vivo*)²⁹⁾

妊娠したSprague Dawleyラットに器官形成期を通して本剤10、25、75 mg/kg/日を反復経口投与したところ、母動物に対する毒性は75 mg/kg/日の投与でみられ、無毒性量は25 mg/kg/日と判断した。

同腹仔では25 mg/kg/日及び75 mg/kg/日の投与で胎児毒性がみられ、早期吸収と内臓奇形(75 mg/kg/日の投与で腎臓と精巣の位置異常)の発現率が高かった。すべての投与群で用量に依存した胎児重量減少と骨化遅延が生じた。胚胎児発生毒性に関する無毒性量は10 mg/kg/日と判断した。

妊娠したNew Zealand Whiteウサギに器官形成期を通して本剤2、6、18 mg/kg/日を反復経口投与したところ、すべての投与群で体重が減少し、高用量群(18 mg/kg/日)で母動物に対する毒性がみられ、母動物に対する毒性の無毒性量は6 mg/kg/日と判断した。

同腹仔では直接の胎児毒性はみられず、6 mg/kg/日の投与で胎児重量減少と骨化遅延、18 mg/kg/日の投与で後期吸収発現率のわずかな上昇が観察され、母動物に対する毒性の重度と一致した。胚胎児発生毒性に関する無毒性量は6 mg/kg/日と判断した。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 聴覚毒性試験(*in vivo*)³⁰⁾

Sprague Dawleyラットに本剤3、10、30、100 mg/kg/日を1日1回28日間連続経口投与したところ、本剤30及び100 mg/kg/日投与群で、肉眼所見として側頭骨の茶色い病巣、卵円窓の異物、及び鼓室部の浮腫が生じたが、これらに相関する顕微鏡所見はなかった。本剤10、30、100 mg/kg/日投与群では、有害ではなく可逆的な顕微鏡所見として、中耳及び耳管の上皮におけるわずかな好中球浸潤(中耳炎)が認められた。聴性脳幹反応、耳鏡検査、シトコクレオグラム、卵形嚢有毛細胞の密度、脳、蝸牛神経及びらせん神経節の肉眼的又は顕微鏡的病理所見に、本剤に関連する影響はみられなかった。

2) 光毒性試験(*in vitro*)³¹⁾

ボラシデニブは、BALB/c 3T3マウスの線維芽細胞を用いた*in vitro*ニュートラルレッド取り込み光毒性試験で、光毒性の可能性を示さなかった。

3) 不純物の試験³²⁾

原薬中の3種類の規格設定不純物(AGI-29361、AGI-29360及びAGI-23089)の変異原性について、2種類の(Q)SARモデルで評価したところ、すべて陰性であった。

原薬製造に用いる出発物質、中間体、中間体及び原薬で観察された不純物又は潜在的な不純物、試薬、溶媒又は触媒、及び原薬自体についても、変異原性の可能性について、2種類の(Q)SARツールを使用し、*in silico*分析を実施した。変異原性アラートが2種類の不純物AGI-29365及びAGI-64635で確認されたが、変異原性を評価する試験を実施したところ、陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:ボラニゴ錠 クエン酸水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間:36箇月

3. 包装状態での貯法

貯法:室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド:あり

ぐすりのしおり:あり(作成予定)

その他の患者向け資材:あり(作成予定)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2024年8月6日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボラニゴ錠 10mg	2025年9月19日	30700AMX00228000		
ボラニゴ錠 40mg	2025年9月19日	30700AMX00229000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年間(2025年9月19日～2035年9月18日)(希少疾病用医薬品)

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ボラニゴ錠10mg				
ボラニゴ錠40mg				

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文獻

1. 引用文献

- 1) 社内資料:国際共同第III相試験(AG881-C-004試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.5)
- 2) 社内資料:海外第I相試験(AG120-881-C-001試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 社内資料:海外第I相試験(AG881-C-002試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.4)
- 4) 社内資料:海外第I相試験(AG881-C-007試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.8)
- 5) 社内資料:中枢神経移行性及び腫瘍中2-HGの抑制 (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.4.1)
- 6) 社内資料:薬物濃度とQT間隔の関連性 (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.3.5)
- 7) 社内資料:海外第I相試験(AG881-C-001試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 8) Mondesir J et al. J Blood Med 2016; 7: 171-180 (PMID:27621679)
- 9) Clark O et al. Clin Cancer Res. 2016; 22(8): 1837-1842 (PMID: 26819452)
- 10) Mellinghoff IK et al. Nat Med. 2023; 29(3): 615-622 (PMID: 36823302)
- 11) 社内資料:効力を裏付ける試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.2.2)
- 12) 社内資料:海外第I相試験(AG881-C-008試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.9)
- 13) 社内資料:薬物動態特性(AG881-C-004試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 14) 社内資料:海外第I相試験(PKH-95032-009試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.1.4)
- 15) 社内資料:生理学的薬物速度論モデリング (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.3.2)
- 16) 社内資料:海外第I相試験(AG881-C-006試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.6.7)
- 17) 社内資料:母集団薬物動態 (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 18) 社内資料:海外第I相試験(AG881-C-005試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2)
- 19) 社内資料:脳内移行 (2025年9月19日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 20) 社内資料:赤血球分配 (2025年9月19日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 21) 社内資料:血漿蛋白結合及び組織分布 (2025年9月19日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 22) 社内資料:薬物動態学的薬物相互作用 (2025年9月19日承認、CTD2.6.4.7)
- 23) 社内資料:代謝物の活性(AG881-C-004試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1)
- 24) 社内資料:海外第I相試験(PKH-95032-008試験) (2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1.5)
- 25) 社内資料:安全性薬理試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.2.4)
- 26) 社内資料:反復投与毒性試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.3)
- 27) 社内資料:単回投与毒性試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.2)
- 28) 社内資料:遺伝毒性試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.4)
- 29) 社内資料:胚胎児発生毒性 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.6.2)
- 30) 社内資料:聴覚毒性試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.7.1)
- 31) 社内資料:光毒性試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.7.2)
- 32) 社内資料:不純物の試験 (2025年9月19日承認、CTD2.6.6.7.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性の神経膠腫に対し、米国、カナダ、豪州、スイス、イスラエル、アルゼンチン、ブラジルなど9の国又は地域で承認されている(2025年8月時点)。

注) 日本の電子添文における「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」の項の記載は以下のとおりである。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

IDH1 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫

6. 用法及び用量

通常、成人には、ボラシデニブとして 40mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

通常、12 歳以上の小児には、ボラシデニブとして体重に応じて以下を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

40kg 未満 : 20mg

40kg 以上 : 40mg

なお、患者の状態により適宜減量する。

海外での承認状況（2025 年 9 月時点）

米国の承認状況について、米国添付文書（2025 年 4 月改訂）より引用した。

国 名	米国
販 売 名	VORANIGO
剤 形・規 格	Tablets: 10 mg and 40 mg.
承 認 年 月	2024年8月
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>VORANIGO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with Grade 2 astrocytoma or oligodendrogloma with a susceptible isocitrate dehydrogenase-1 (<i>IDH1</i>) or isocitrate dehydrogenase-2 (<i>IDH2</i>) mutation, as detected by an FDA-approved test, following surgery including biopsy, sub-total resection, or gross total resection.</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Recommended Evaluation Before Initiating VORANIGO</p> <p>Before initiating VORANIGO, evaluate blood chemistry and liver laboratory tests.</p> <p>2.2 Patient Selection</p> <p>Select patients with Grade 2 astrocytoma or oligodendrogloma for treatment with VORANIGO based on the presence of <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i> mutations in tumor specimens.</p> <p>Information on FDA-approved tests for detection of <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i> mutations in Grade 2 astrocytoma or oligodendrogloma for selecting patients for treatment with VORANIGO is available at: https://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.</p>

XII. 参考資料

用法及び用量	2.3 Recommended Dosage and Administration
	<i>Recommended Dosage</i>
	<i>Adult Patients</i>
	The recommended dosage of VORANIGO in adult patients is 40 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.
	<i>Pediatric Patients 12 Years and Older</i>
	The recommended dosage of VORANIGO in pediatric patients 12 years and older is based on body weight:
	· Patients weighing ≥ 40 kg: 40 mg orally once daily
	· Patients weighing < 40 kg: 20 mg orally once daily
	Continue treatment with VORANIGO until disease progression or unacceptable toxicity.
	<i>Administration</i>
Swallow VORANIGO tablets whole with water with or without food.	
Do not split, crush or chew tablets.	
<i>Missed Dose</i>	
Take VORANIGO tablets at about the same time each day. If a dose is missed, take the missed dose as soon as possible within 6 hours. If a dose is missed by more than 6 hours, skip the missed dose and take the next dose at the scheduled time.	
<i>Vomiting</i>	
If vomiting occurs after taking a dose, do not take a replacement dose, and take the next dose at the scheduled time on the following day.	

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する記載

注) 日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2箇月間において避妊する必要及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。[9.5、10.2 参照]

9.4.2 男児及び生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量の 24.7 倍以上に相当する用量で、雄性生殖器への影響（精巣精細管変性及び萎縮、精巣上体内腔細胞残屑、前立腺及び精囊萎縮）が認められ、精巣精細管変性は完全には回復しなかった。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラット及びウサギを用いた胚・胎児毒性試験において、臨床曝露量のそれぞれ 10 倍（ウサギ）及び 101 倍（ラット）に相当する用量から、吸收胚数及び着床後胚損失率高値（ラット及びウサギ）、並びに内臓奇形（腎臓及び精巣位置異常）（ラット）が認められた。[2.2、9.4.1、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

米国
(2025年4月改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, VORANIGO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on VORANIGO use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal embryo-fetal development studies, oral administration of vorasidenib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused embryo-fetal toxicity at ≥ 8 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study, vorasidenib was administered to pregnant rats via oral gavage at dose levels of 10, 25, and 75 mg/kg/day during the period of organogenesis (gestation days 6 to 17). Embryo-fetal toxicity (higher incidence of early resorptions, and visceral malformations of kidney and testes) occurred in rats at the maternally toxic dose of 75 mg/kg/day (approximately 170 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose). Malformation of heart occurred in a rat at a dose of 25 mg/kg (approximately 97 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose). Dose-related delayed ossification of bones and short ribs associated with decreased fetal body weights was observed at 10 and 25 mg/kg/day in the absence of maternal toxicity and at 75 mg/kg/day. The dose of 10 mg/kg/day is ≥ 45 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose.

In an embryo-fetal development study, oral administration of vorasidenib to pregnant rabbits at dose levels of 2, 6, and 18 mg/kg/day during the period of organogenesis (gestation days 6 to 19) resulted in maternal toxicity at all doses (≥ 1.5 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose) and caused higher incidence of late resorptions at 18 mg/kg/day as well as decreased fetal weights and delayed ossification at doses ≥ 6 mg/kg/day (≥ 8 times the human exposure based on the AUC at the highest recommended dose).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of vorasidenib or its metabolites in human milk, their effects on the breastfed child, or on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breastfed children from VORANIGO, advise women not to breastfeed during treatment with VORANIGO and for 2 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal embryo-fetal toxicity studies, VORANIGO can cause fetal harm when administered to pregnant women.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to starting VORANIGO.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective nonhormonal contraception during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose. VORANIGO can render some hormonal contraceptives ineffective.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VORANIGO and for 3 months after the last dose.

Infertility

Based on findings in animals, VORANIGO may impair fertility in females and males of reproductive potential. The effects on female and male fertility were not reversible in rats.

XII. 参考資料

オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D(2025年8月)

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2025年9月19日時点)

(2) 小児等に関する記載

注) 日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。AG881-C-004 試験は12歳以上を対象として実施されたが、18歳未満の患者は本剤群に組み入れられなかった。

米国 (2025年4月改訂)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of VORANIGO have been established in pediatric patients aged 12 years and older for the treatment of Grade 2 IDH1- or IDH2-mutant astrocytoma or oligodendrogloma. Use of VORANIGO for this indication in this age group is supported by evidence from an adequate and well-controlled study of VORANIGO in adult and pediatric patients with additional population pharmacokinetic data demonstrating that age had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of vorasidenib. In addition, the course of IDH1- or IDH2-mutant astrocytoma or oligodendrogloma is sufficiently similar between adults and pediatric patients to allow extrapolation of pharmacokinetic data in adults to pediatric patients. The exposure of vorasidenib in pediatric patients 12 years and older is predicted to be within range of exposure observed in adults at the recommended dosages. The safety and effectiveness of VORANIGO have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age for any indication.
-------------------	--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資材「ボラニゴ適正使用ガイド」

