ボラニゴ®錠 10mg
ボラニゴ®錠 40mg
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本セルヴィエ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本セルヴィエ株式会社

（別紙様式２）

ボラニゴ®錠 10mg、ボラニゴ®錠 40mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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
製造販売業者	日本セルヴィエ株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和8年4月8日	

1.1. 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	悪性転化	重度の肝機能障害患者における使用
	生殖発生毒性	小児患者における使用
1.2　有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
製造販売後臨床試験
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本セルヴィエ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2025 年 9 月 19 日	薬効分類	87429
再審査期間	10 年	承認番号	ボラニゴ錠 10mg： 30700AMX00228000 ボラニゴ錠 40mg： 30700AMX00229000
国際誕生日	2024 年 8 月 6 日		
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		
含量及び剤形	1 錠中にボラシデニブ 10mg 又は 40mg を含有するフィルムコーティング錠		
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。		
効能又は効果	*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫		
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。		
備考			

変更の履歴	
前回提出日：	令和 8 年 1 月 27 日
変更内容の概要：	1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」市販直後調査の実施状況を変更（軽微な変更） 2. 製造販売後臨床試験計画書の製造販売後調査等管理責任者承認署名書に記載の住所、連絡先、責任者名の変更及び記載整備（軽微な変更） 3. 医療関係者向け資材の改訂（軽微な変更）
変更理由：	1. 市販直後調査を開始したため 2. 移転及び組織体制変更のため 3. 販売開始に伴う改訂

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
肝機能障害
重要な特定されたリスクとした理由： *IDH1* 又は *IDH2* 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ボラシデニブ 40mg 1 日 1 回投与した、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照国際共同第 III 相試験（AG881-C-004 試験）では、治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された肝機能障害の発現割合が本剤投与群の方がプラセボ群と比較して高かった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加が［36.5%（61/167 例）対 11.0%（18/163 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加が［24.6%（41/167 例）対 5.5%（9/163 例）］、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（以下、γ-GTP）増加が［13.2%（22/167 例）対 3.1%（5/163 例）］、血中アルカリホスファターゼ（以下、ALP）増加が［3.6%（6/167 例）対 1.2%（2/163 例）］、血中ビリルビン増加が［2.4%（4/167 例）対 2.5%（4/163 例）］、抱合ビリルビン増加が［0.6%（1/167 例）対 0.6%（1/163 例）］、低アルブミン血症、自己免疫性肝炎、肝不全及び肝壊死が各［0.6%（1/167 例）対 0%］に認められた。本剤投与群において、Grade 3/4 の ALT 増加が 9.6%（16/167 例）、Grade 3/4 の AST 増加が 4.2%（7/167 例）、Grade 3/4 のγ-GTP 増加が 2.4%（4/167 例）、Grade 3/4 の血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加が各 0.6%（1/167 例）に認められた。プラセボ群では Grade3/4 のγ-GTP 増加が 0.6%（1/163 例）に認められ、Grade 3/4 の ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加は認められなかった。 本試験の日本人被験者では、治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された肝機能障害として、ALT 増加が 68.8%（11/16 例）、AST 増加が 56.3%（9/16 例）、γ-GTP 増加が 31.3%（5/16 例）、血中 ALP 増加及び血中ビリルビン増加が各 6.3%（1/16 例）に認められた。Grade 3/4 の ALT 増加は 25.0%（4/16 例）、Grade 3/4 の AST 増加は 18.8%（3/16 例）、Grade 3/4 のγ-GTP 増加は 6.3%（1/16 例）に認められた。 神経膠腫患者を対象に実施された 3 試験（AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験）の併合解析において、ボラシデニブ 40mg 1 日 1 回投与を受けた神経膠腫集団（N=244）では、治験担当医師により本剤との因果関係が否定できないと判断された肝機能障害として、ALT 増加が 33.2%（81/244 例）、AST 増加が 22.5%（55/244 例）、γ-GTP 増加が 11.1%（27/244 例）、血中 ALP 増加が 2.5%（6/244 例）、血中ビリルビン増加が 1.6%（4/244 例）、低アルブミン血症が 0.8%（2/244 例）、自己免疫性肝炎、肝不全、肝壊死、抱合ビリルビン増加、国際標準比増加が 0.4%（1/244 例）に認められた。Grade 3/4 の ALT 増加が 8.2%（20/244 例）、Grade 3/4 の AST 増加が 3.7%（9/244 例）、Grade 3/4 のγ-GTP 増加が 1.6%（4/244 例）、Grade 3/4 の自己免疫性肝炎、肝不全、肝壊死、抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加が 0.4%（1/244 例）に認められた。 ※ 肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」に該当する PT 及び MedDRA PT の「血中アルブミン減少」、「免疫性胆汁うっ滞」を集計した。

	プラセボ群に比べ本剤投与群で発現割合が高く、日本人においても認められていることから重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 • 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、この情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を行う。 【選択理由】 臨床試験で得られた肝機能障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。

重要な潜在的リスク	
悪性転化	
	重要な潜在的リスクとした理由： 神経膠腫の自然経過において、時間経過により疾患及び Grade の悪化が認められる。悪性転化は AG881-C-004 試験において評価され、本剤又はプラセボの投与中止後の手術から採取された組織に基づき、組織学的に確認された Grade 3 又は 4 の乏突起神経膠腫又は星細胞腫を「悪性転化」と定義した。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。 また、悪性腫瘍に関連する有害事象も評価された。AG881-C-004 試験において MedDRA HLGT の「悪性および詳細不明の神経系新生物 NEC」に該当する事象は認められなかった。 悪性転化は対象患者における自然経過において認められる事象で、本剤投与により悪性転化が促進されるリスクは明らかでないと考えるものの、プラセボ群に比べ本剤投与群において多く認められたことから重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動

	【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、この情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として電子添文の「その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。 【選択理由】 悪性転化に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
生殖発生毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： ラット又はウサギの非臨床胚・胎児発生毒性試験では、ボラシデニブは母体毒性、早期吸収又は後期吸収、胎児の低体重、骨化遅延及びラット（腎臓及び精巣）において内臓奇形と関連していた。 ラットを用いた反復投与毒性試験では、雌雄の生殖器に対する影響がみられた。雌では発情周期消失／萎縮を伴う卵巣、子宮及び膣に対する影響、雄では精巣上体、精嚢／前立腺及び精巣で所見がみられた。 動物を用いた試験の結果に基づき、胚・胎児及び生殖器の所見が認められたため重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、この情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として電子添文の「禁忌」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意喚起する。 【選択理由】 生殖発生毒性に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。

重要な不足情報	
重度の肝機能障害患者における使用	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 中等度の肝機能障害患者及び健康成人を対象とした試験において、中等度の肝機能障害による本剤の曝露量の増加が認められた。しかし、曝露－反応解析の結果を踏まえると、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要と考えられた。 重度の肝機能障害を有する*IDH1*又は*IDH2*遺伝子変異陽性の神経膠腫患者を対象に、本剤の薬物動態、安全性等を検討することを目的とした臨床試験（Pharmacokinetic Study of Vorasidenib in Severe Hepatically Impaired and Matched-Control Participants）の実施を計画中である。 重度の肝機能障害が本剤の曝露量に影響する可能性があり、現時点で当該患者に関する情報は不足していることから、重度の肝機能障害患者における使用を重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、この情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意喚起する。 【選択理由】 重度の肝機能障害患者における使用に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
小児患者における使用	
	重要な不足情報とした理由： 12歳以上の小児患者に本剤を投与した際の臨床試験成績及び本剤の曝露量に関する成績は得られていないが、実臨床においては 12 歳以上の小児に本剤が使用される可能性があるため重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 製造販売後臨床試験

	【選択理由】 本剤の小児患者における安全性、忍容性、有効性及び薬物動態データは限られているため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意喚起する。 【選択理由】 小児患者における使用に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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）
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
実施期間：販売開始から 6 か月 評価報告の予定時期：調査終了から 2 か月以内
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 Grade 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、薬物動態及び薬力学を評価するための試験
当該臨床試験は米国食品医薬品局による本剤の審査の過程において課せられたPost marketing requirementとして実施され、日本からの被験者は登録されない。 また、本試験は本邦における製造販売承認後に海外において実施される臨床試験であり、計画書に従い、ヘルシンキ宣言及び Council for International Organizations of Medical Sciences の国際倫理指針など国際的な倫理原則、 International Council for Harmonisation - Good Clinical Practice Guidelines 並びに Applicable laws and regulations に準拠して実施される。 【安全性検討事項】 重要な不足情報：小児患者における使用 【目的】 ＜主要目的＞ • 本剤の安全性及び忍容性の評価 • 本剤の成長及び発達に対する影響の評価 ＜副次的目的＞ • 治療として手術のみを受けた *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の 12 歳以上 18 歳未満の小児患者における治験担当医師の評価による無増悪生存期間（progression-free survival、以下、PFS）に基づく本剤の有効性の評価 • Response Assessment in Neuro-Oncology Low-Grade Glioma（以下、RANO LGG）基準に基づく治験担当医師の評価による本剤の臨床活性の評価 • 本剤及び循環代謝物である AGI-69460 の血漿中における薬物動態の評価 【評価項目】 • 安全性、忍容性の評価項目：有害事象、重篤な有害事象、投与中止若しくは死亡に至った有害事象、National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 による重症度 • 成長及び発達に対する影響の評価項目：身長、体重、タナー段階、初潮年齢、下垂体/性腺機能に関連する臨床検査、骨年齢 • 有効性評価項目：PFS

- 臨床活性評価項目：治験担当医師の RANO LGG 基準を用いた評価による OR、CR+PR+mR、TTR、Time to CR+PR+mR、DoR 及び Duration of CR+PR+mR
（略語　CR; complete response、DoR; duration of response、mR; minor response、OR; objective response、PR; partial response、TTR; time to response）
- 薬物動態の評価：血漿中の本剤及び代謝物 AGI-69460

【実施計画】

＜試験デザイン＞

試験の相　：第 II 相
介入モデル：単群試験
対照群　　：なし
介入割り付け方法：非盲検試験
対象　　：*IDH* 遺伝子変異を有する Grade 2 の神経膠腫を有する小児患者
対象の年齢：12 歳以上 18 歳未満
対象症例数：少なくとも 10 例
施設数　　：多施設

＜試験期間＞

- 開始：2026 年第 1 四半期予定（最初の被験者の最初の来院日）。
- 終了：2033 年第 2 四半期予定（最後の被験者の最終来院日）。
- 試験期間：スクリーニング期間、治療期間、安全性フォローアップ期間及び約 5 年間又はタナー段階 V に達するまでのいずれか遅い方までの長期フォローアップ期間より構成される。
- 被験者の試験期間：最初の本剤投与から約 5 年間、若しくは、死亡、同意の撤回、追跡不能又は治験依頼者による試験の終了のいずれか早い方までとし、以下の条件に従う：
  - 初回投与時にタナー段階 V でない被験者は、5 年間又はタナー段階 V に達するまでのいずれか遅い方まで追跡調査を継続する（ただし、早期死亡、同意の撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験の終了が無い場合に限り）。
  - 初回投与時にタナー段階 V にある被験者は、5 年間追跡調査の対象となる（ただし、早期死亡、同意の撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験の終了が無い場合に限り）。

【実施計画の根拠】

IDH 遺伝子変異を伴うびまん性神経膠腫は、50 歳未満の成人において最も一般的な悪性脳腫瘍であり、現在の治療法は治癒に至らない。以前は小児神経膠腫における *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異は稀であると考えられていたが、最近の研究において、幅広い頻度（1% から 20%）で生じることが示され、特に思春期において高い割合で発生している。また、長期的な結果は、小児の *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異神経膠腫の臨床的な腫瘍の進行や反応は成人と類似していることを示唆している。

第 III 相試験（AG881-C-004 試験）では、本剤は Grade 2 の *IDH* 遺伝子変異を有する神経膠腫患者において、プラセボと比較して PFS を有意に改善し、次の介入までの時間（Time to next intervention）を遅らせた。試験では、本剤を投与された参加者において主に低グレードの有害事象が認められたが、ALT 及び AST の上昇に関しては、Grade 3 以上の有害事象がプラセボを投与された参加者よりも本剤を投与された参加者により多く認められた。

本剤の小児患者における安全性、忍容性、有効性及び薬物動態のデータは限られているため、この集団における本剤のさらなる調査が必要である。

【対象症例数の設定根拠】

対象症例数の設定については統計的考慮ではなく、臨床的考慮に基づいて決定した。正式な統計的仮説検定は行わず、データについては記述統計を用いて要約する。小児の *IDH* 遺伝子変異神経膠腫の有病率は稀であるため、本試験においては少なくとも 10 例の参加者で十分であると決定された。

【試験期間の設定根拠】

本試験は 2026 年第 1 四半期に開始される予定であり、被験者の登録に約 2 年を要すると見込まれる。被験者は本剤の初回投与後 5 年間、若しくは死亡、同意の撤回、追跡不能、又は試験終了まで追跡される。さらに、被験者が本剤の初回投与時にタナー段階 V に達していない場合、被験者はタナー段階 V に達するまで追跡される。この期間は小児集団における本剤の安全性及び忍容性を評価し、本剤が成長及び発達に与える影響を評価するために十分な期間であると考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時：調査単位期間内に入手した最新の治験安全性最新報告の内容を踏まえて安全性情報について包括的な検討を行う。
- 製造販売後臨床試験の報告書作成時：治験総括報告書で報告された安全性及び有効性について包括的に評価する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを実施する。

- 成人と小児の間で、安全性プロファイル及び薬物動態に明確な差異が生じた場合、添付文書及び医療従事者向け資材の改訂要否を検討する。また、新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査
実施期間：販売開始から 6 か月 評価報告の予定時期：調査終了から 2 か月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
【安全性検討事項】 肝機能障害 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・対処のための情報を提供する。 【具体的な方法】 • 納入時に医薬情報担当者（MR）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に有害事象の発現件数と販売量の推移を確認する。その結果からリスク最小化計画の改訂が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が特定された場合、並びに電子添文が改訂された場合には、資材の改訂、提供方法の改善、追加資材の作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から6か月後	実施中	調査終了後2か月以内
製造販売後臨床試験	10例/10例	• 安全性定期報告時 • 最終報告書作成時	計画中	試験終了後1年以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の計画
なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から6か月後	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中