

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

ボラニコ[®]錠 10mg
40mg*

Voranigo[®] Tablets

新発売

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

*40mg錠は薬価基準未収載

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。

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]

CONTENTS

適正使用に関するお願い	3
ボラニゴの作用機序	4
治療スケジュールと注意事項	5
投与患者の選択	6
投与に際しての注意事項	9
投与方法	10
注意を要する副作用	12
参考：国際共同第Ⅲ相試験（AG881-C-004試験：INDIGO試験） ...	15

ボラニゴ[®]錠 10mg/40mg(一般名:ボラシデニブ クエン酸水和物)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す。

本剤は、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遺伝子変異陽性のグレード2の星細胞腫又は乏突起膠腫の治療薬として2024年8月に承認されています。

国内では、国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験:INDIGO試験)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製造販売承認を取得しました。

本冊子では、IDH1又はIDH2遺伝子変異陽性の神経膠腫の治療において、ボラニゴを適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与に際しての注意事項、投与方法、注意を要する副作用とその対処法について解説しています。

本剤の使用にあたっては、最新の電子添文並びに本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

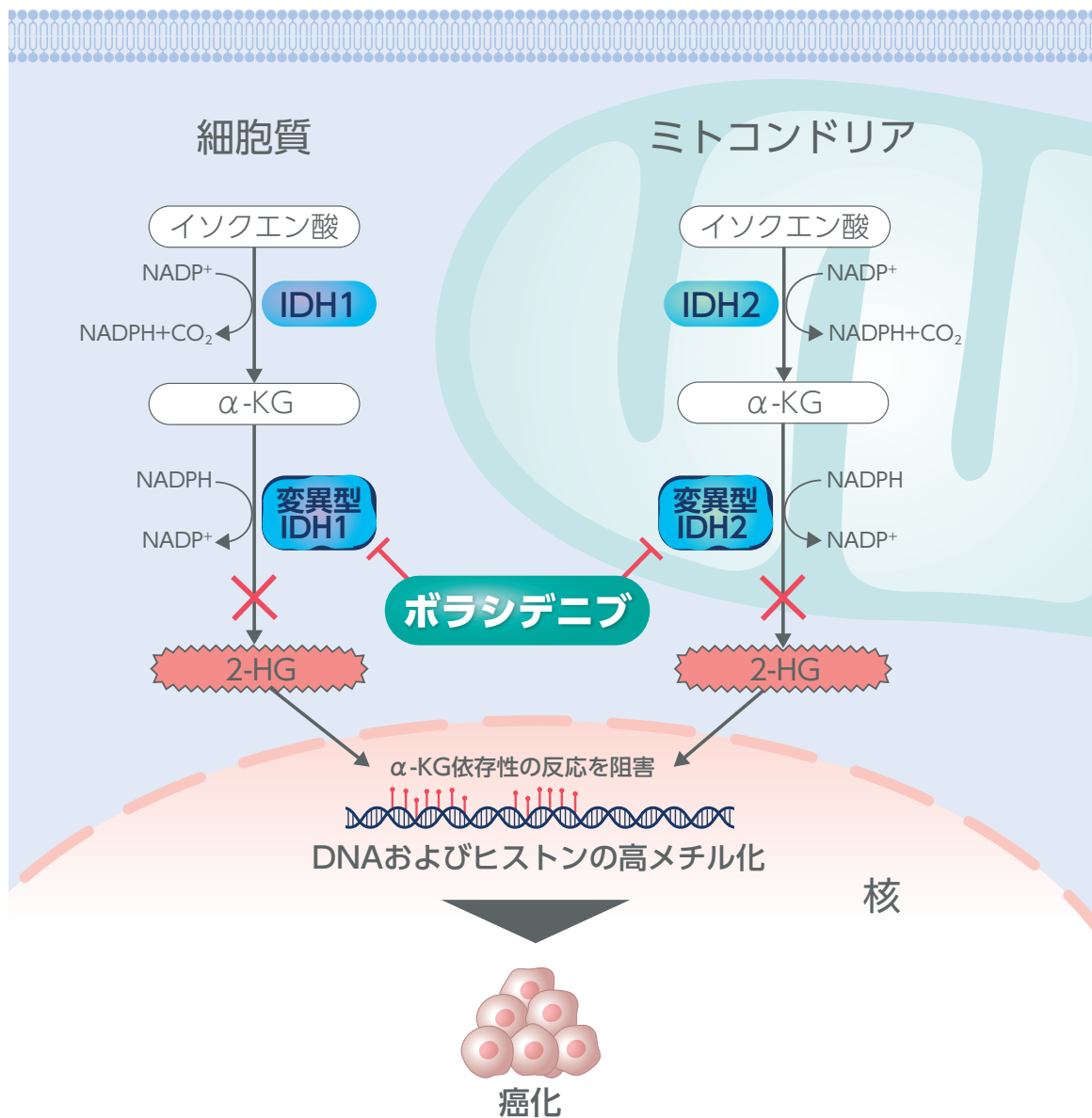
ボラニゴの作用機序

ボラニゴは変異型イソクエン酸脱水素酵素(IDH)1及びIDH2の阻害剤です。

変異型IDH1及びIDH2は α -ケトグルタル酸を2-ヒドロキシグルタル酸(2-HG)へ変換します。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ます。

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ます。

神経膠腫細胞(*IDH1/2* 遺伝子変異)



引用文献

- Mondesir J, et al. J Blood Med. 2016; 7: 171-180.
Clark O, et al. Clin Cancer Res. 2016; 22(8): 1837-1842.
Mellinghoff IK, et al. Nat Med. 2023; 29(3): 615-622.

- 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



適正使用に
関するお願い

ボランイゴの
作用機序

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

参考

投与患者の選択

>>1. 効能又は効果

IDH1又はIDH2遺伝子変異陽性の神経膠腫

- 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してください。
- 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してください。
- 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、電子添文「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ってください。

>>2. 禁忌

次の患者には本剤を投与しないでください。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者

>>3. 特定の背景を有する患者に関する注意

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ります。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ません。

【参考】Child-Pugh分類

評点	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度(I・II)	昏睡(Ⅲ以上)
腹水	なし	軽度	中度量以上
血清ビリルビン値(mg/dL)*	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dL)	3.5超	2.8~3.5	2.8未満
プロトロンビン時間活性値(%) 国際標準比(INR)**	70超 1.7未満	40~70 1.7~2.3	40未満 2.3超

*:血清ビリルビン値は、胆汁うっ滞(PBC)の場合は、4.0mg/dL未満を1点とし、10.0mg/dL以上を3点とする。

**：INR:international normalized ratio

各項目のポイントを加算し、その合計点で分類する

class A	5~6点
class B	7~9点
class C	10~15点

(Pugh RN et al. Br J Surg 1973; 60: 646-649を参考に作成)

「日本消化器病学会, 日本肝臓学会編: 肝硬変診療ガイドライン2020, 改訂第3版, p.141, 2020, 南江堂」より許諾を得て転載。

生殖能を有する者

- 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してください。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してください。
- 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してください。
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、前立腺及び精嚢萎縮)が認められ、精巣精細管変性は完全には回復しませんでした。

妊婦

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないでください。
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、吸収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)が認められました。

授乳婦

- 授乳しないことが望ましいです。ヒトでの乳汁移行に関するデータはありませんが、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ります。

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ません。AG881-C-004試験は12歳以上を対象として実施されましたが、18歳未満の患者は本剤群に組み入れられませんでした。

投与患者の選択

>> 4. 併用禁忌

本剤はCYP1A2により代謝されます。

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)	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。

>> 5. 併用注意

本剤はCYP1A2により代謝されます。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します。

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	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 フェントイン、リファンピシン、カルバマゼピン等	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(デソゲストレル・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、レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール等)等	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	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	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、フェントイン等	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	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、リパーロキサバン等	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。

>>1. 患者又は家族への説明

本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与してください。

>>2. 投与開始前後の注意事項

●定期的に肝機能検査(ALT、AST、総ビリルビン等)を行ってください。

●肝機能障害があらわれることがあるため、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してください。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ってください。

【参考】AG881-C-004試験における肝機能のモニタリングに関する規定

スクリーニング時、及び28日間を1サイクルとしてサイクル2までは1日目及び15日目、サイクル3からサイクル36までは各サイクルの1日目、それ以降は奇数サイクルの1日目、最終投与後7日以内に肝機能検査を実施していました。

適正使用に
関するお願い

ボランゴの
作用機序

治しスケジュールと
注意事項

投与患者の選択

投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

参考

投与方法

>>1. 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。

体重40kg未満の場合:20mg

体重40kg以上の場合:40mg

なお、患者の状態により適宜減量する。

- 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ません。

服用時間

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ります。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よう指導してください。



【参考】AG881-C-004試験における服用時間に関する規定

本剤は1日1回、できるだけ所定の時間に服用することとし、所定の時間に服用しなかった場合は以下のとおり規定していました。

6時間以内であれば可能な限り早めに服用し、翌日から所定の時間に服用する。6時間を超えた場合、その日は服用せず、翌日から所定の時間に服用すること。

>> 2. 休薬、減量及び中止の目安

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ってください。

肝機能障害が発現した場合

程度*	処置
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。

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

上記以外の副作用が発現した場合

程度*	処置
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	—

>> 3. 薬剤交付時の注意

- 本剤は吸湿性があるため、分包せずボトルで提供してください。
- 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導してください。
 - ・ 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。

適正使用に
関するお願い

ボランゴの
作用機序

治すメカニズムと
注意事項

投与患者の選択

投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

参考

注意を要する副作用

>>1. 肝機能障害

肝不全、肝炎(自己免疫性肝炎を含む)、肝機能障害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ってください。

発現状況

肝機能障害の副作用発現状況

MedDRA 基本語	国際共同第Ⅲ相試験 (AG881-C-004試験)			
	外国人コホート(SAS)※1 167例		日本人コホート(JAS)※2 16例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
ALT増加	61 (36.5)	16 (9.6)	11 (68.8)	4 (25.0)
AST増加	41 (24.6)	7 (4.2)	9 (56.3)	3 (18.8)
GGT増加	22 (13.2)	4 (2.4)	5 (31.3)	1 (6.3)
血中ALP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
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
低アルブミン血症	1 (0.6)	0	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

※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

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

発現時期及び転帰

● AG881-C-004試験の外国人コホートにおける肝機能障害

本剤投与開始から初回発現までの期間中央値は、57.0日(範囲:1~555日)でした。65例に296件発現した肝機能障害のうち、転帰が回復であったものは269件で、回復までの期間中央値は29.0日(範囲:2~537日)でした。

● AG881-C-004試験の日本人コホートにおける肝機能障害

本剤投与開始から初回発現までの期間中央値は、43.0日(範囲:15~169日)でした。11例に71件発現した肝機能障害のうち、転帰が回復であったものは65件で、回復までの期間中央値は23.0日(範囲:3~211日)でした。

肝機能障害に関連した重篤な副作用症例の概要

項目	症例1	症例2
発現事象	肝不全 (Grade 3)	自己免疫性肝炎 (Grade 4)
発現日 ^{*1}	246日目	123日目
投与中止	228日目 (最終投与 227日目) 肝不全は最終投与後に発現	123日目 (最終投与110日目) ^{*2}
経過・臨床検査値の推移	投与中:ALT増加 (Grade 2及び4)、AST増加 (Grade 3及び4) 248日目:肝壊死 (Grade 4) 249日目:低アルブミン血症 (Grade 2) 251日目:ALT増加 (Grade 4)、AST増加 (Grade 3)、総ビリルビン増加 (Grade 2)、ALP増加 (Grade 1)	43日目:ALT増加及びAST増加 (Grade 1) 110日目:ALT増加及びAST増加 (Grade 3) 123日目:ALT増加及びAST増加 (Grade 4)、総ビリルビン増加 (Grade 1) 133日目:総ビリルビン増加 (Grade 2)
転帰	283日目:AST増加、ALP増加及び総ビリルビン増加 (Grade 1)、ALT増加 (Grade 2) 回復 291日目:肝不全及び肝壊死消失 324日目までに肝臓の臨床検査値はすべて Grade 1又は正常に回復	134日目:自己免疫性肝炎回復 (後遺症あり) ^{*3} ALT増加及びAST増加はデータカットオフ時点 ^{*4} ではGrade 1で継続

※1:本剤投与開始日から起算した発現時期

※2:ALT増加及びAST増加 (Grade 3)の発現により111日目から休薬していた

※3:ALT増加及びAST増加 (Grade 3)、ビリルビン増加 (Grade 2)

※4:データカットオフ日:2022年9月6日

適正使用に
関するお願い

ボランゴの
作用機序

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

参考

注意を要する副作用

対処法

投与開始前及び投与中

- 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してください。

【参考】AG881-C-004試験における肝機能のモニタリングに関する規定

スクリーニング時、及び28日間を1サイクルとしてサイクル2までは1日目及び15日目、サイクル3からサイクル36までは各サイクルの1日目、それ以降は奇数サイクルの1日目、最終投与後7日以内に肝機能検査を実施していました。

肝機能障害発現時

- 肝機能障害が発現した場合は、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止の対応を行ってください。

程度*	処置
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。

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

【参考】

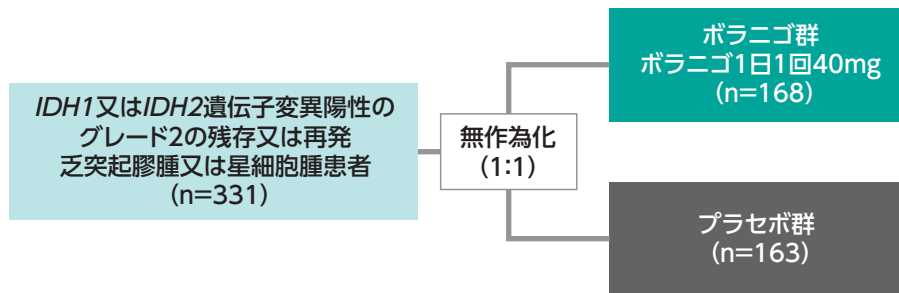
AG881-C-004試験では、ALT又はASTがULN超からULNの3倍以下の肝機能障害が発現した場合、用量を変更することなく、ULN以下になるまで週1回の肝機能検査を実施することを規定していました。

>>1. 国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験:INDIGO試験): 外国人コホート

試験概要

【目的】 前治療が手術のみであったIDH1又はIDH2遺伝子変異陽性のグレード2の神経膠腫患者を対象として、ボラニゴの有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価することを目的とした。

【試験デザイン】 第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験



【対象】 12歳以上かつ体重40kg以上の、手術歴があり※1、放射線療法又は化学療法による治療歴のないIDH1又はIDH2遺伝子変異陽性※2のグレード2※3の残存又は再発神経膠腫患者※4(直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を行う必要がある患者を除く※5)

- ※1:直近の手術(生検を含む)が無作為化より1年以上前(IDH遺伝子検査を目的とした生検を除く)かつ5年以内の患者が対象とされた。
- ※2:中央検査機関による検査によりIDH1 R132H/C/G/S/L変異又はIDH2 R172K/M/W/S/G変異を有することが確認された患者が対象とされた。
- ※3:WHO 2016脳腫瘍分類に基づく。
- ※4:非造影病変(MRI評価において造影剤で増強されない病変)を有する患者が組み入れられた。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、中央判定により最小、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された。
- ※5:脳幹浸潤病変、腫瘍による臨床的に重要な機能的障害又は神経認知障害(手術に起因する障害を除く)、コントロール不良の痙攣発作[日常生活活動に支障を来す持続性の発作を有し、かつ抗てんかん薬による3つ以上の治療(うち、少なくとも1つは抗てんかん薬の併用療法)に不応である発作]等、治験責任医師の評価に基づき高リスクの特徴を有する患者は除外することとされた。

【解析対象集団】 データカットオフ日:2022年9月6日(データカットオフ時点において、日本人患者は組み入れられていなかった)

最大の解析対象集団(FAS) 331例:ボラニゴ群168例、プラセボ群163例

安全性解析対象集団(SAS) 330例:ボラニゴ群167例、プラセボ群163例

【投与方法】 ボラニゴ40mg又はプラセボを28日間のサイクルで1日1回連続経口投与した。

安全性

副作用は、ボラニゴ群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、主なものは、ALT増加16例(9.6%)、AST増加7例(4.2%)、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、内訳は、ALT増加、自己免疫性肝炎、肝不全が各1例であった。

本剤の投与中止に至った副作用は、6例(3.6%)に認められ、内訳は、ALT増加5例、AST増加3例、GGT増加、自己免疫性肝炎が各1例であった。副作用による死亡は、認められなかった。

適正使用に
関するお願い

ボラニゴの
作用機序

治
ス
ケ
ジ
ュ
ル
と
注
意
事
項

投
与
患
者
の
選
択

投
与
に
際
し
て
の
注
意
事
項

投
与
方
法

注
意
を
要
す
る
副
作
用

参
考

>> 2. 国際共同第Ⅲ相試験(AG881-C-004試験:INDIGO試験): 日本人コホート

試験概要

【目的】 前治療が手術のみであったIDH1又はIDH2遺伝子変異陽性のグレード2の神経膠腫患者を対象として、ボラニゴの有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価することを目的とした。

【試験デザイン】 第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

本邦における本試験は、安全性導入期の完了後、無作為化期が開始された。本試験の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:安全性導入期で用量制限毒性を評価した後、ボラニゴ40mg又はプラセボ1日1回経口投与に1:1で無作為に割り付けた。日本人患者16例が無作為化期に登録された(ボラニゴ群7例、プラセボ群9例)。無作為化された日本人患者の投与割り付けの盲検化が解除され、プラセボ群の患者は、ボラニゴ投与にクロスオーバーする機会が与えられた。プラセボ群9例全員がボラニゴ投与にクロスオーバーした。

【対象】 18歳以上の、手術歴があり^{*1}、放射線療法又は化学療法による治療歴のないIDH1又はIDH2遺伝子変異陽性^{*2}のグレード2^{*3}の残存又は再発神経膠腫患者^{*4}(直ちに放射線療法又はアルキル化剤を含む化学療法を行う必要がある患者を除く^{*5})

※1:直近の手術(生検を含む)が無作為化より1年以上前(IDH遺伝子検査を目的とした生検を除く)かつ5年以内の患者を対象とされた。

※2:中央検査機関による検査によりIDH1 R132H/C/G/S/L変異又はIDH2 R172K/M/W/S/G変異を有することが確認された患者を対象とされた。

※3:WHO 2016脳腫瘍分類に基づく。

※4:非造影病変(MRI評価において造影剤で増強されない病変)を有する患者が組み入れられた。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、中央判定により最小、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された。

※5:脳幹浸潤病変、腫瘍による臨床的に重要な機能的障害又は神経認知障害(手術に起因する障害を除く)、コントロール不良の痙攣発作[日常生活活動に支障を来す持続性の発作を有し、かつ抗てんかん薬による3つ以上の治療(うち、少なくとも1つは抗てんかん薬の併用療法)に不応である発作]等、治験責任医師の評価に基づき高リスクの特徴を有する患者は除外することとされた。

【解析対象集団】 データカットオフ日:2024年3月14日

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(JAS):16例

【投与方法】 ボラニゴ40mg又はプラセボを1日1回経口投与した。中央画像判定による進行又は許容できない有害事象が発現しない限り28日サイクルで反復投与した。

安全性

副作用は、16例中13例(81.3%)に認められた。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、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、ALT増加、AST増加及び倦怠感であった。

本剤の投与中止に至った副作用は、2例(12.5%)に認められ、いずれもALT増加であった。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。

>> 3. AG881-C-004試験 (INDIGO試験) におけるIDH遺伝子変異の種類別の有効性: 外国人コホート

適正使用に
関するお願い

ボラニゴの
作用機序

治療スケジュールと
注意事項

投与患者の選択

投与に際しての
注意事項

投与方法

注意を要する
副作用

参考

IDH遺伝子変異種類別のPFS (2回目の中間解析結果)^{※1}

	IDH1遺伝子変異陽性		IDH2遺伝子変異陽性	
	ボラニゴ群	プラセボ群	ボラニゴ群	プラセボ群
例数 ^{※2}	163	152	5	11
イベント数(%)	44(27.0)	84(55.3)	3(60.0)	4(36.4)
中央値[95%CI] (箇月)	27.7[17.0, -]	11.1[11.0, 11.5]	14.3[2.8, -]	-[5.6, -]
ハザード比[95%CI] ^{※3}	0.35[0.24, 0.51]		1.61[0.35, 7.33]	

-:推定不能

※1:データカットオフ日:2022年9月6日、盲検下独立中央判定

※2:外国人コホートにおけるFAS

※3:非層別Cox比例ハザードモデル

抗悪性腫瘍剤

薬価基準記載

ボラニコ錠 10mg Voranigo® Tablets 40mg*

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

*40mg錠は薬価基準未記載

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号	87429
------------	-------

	10mg	40mg
承認番号	30700AMX00228000	30700AMX00229000
薬価基準記載年月	2026年3月	—
販売開始年月	2026年3月	—

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・経験を有する医師のもとで、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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

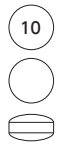
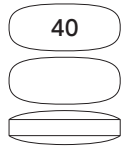
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者[10.1、16.7.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成分	含量(mg)	
	ボラニコ錠10mg	ボラニコ錠40mg
有効成分	ボラシデニブ クエン酸水和物(ボラシデニブとして)	12.5 (10) 50.1 (40)
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	

3.2 製剤の性状

販売名	ボラニコ錠10mg	ボラニコ錠40mg
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	
外形		
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
識別コード	10	40

4. 効能又は効果

IDH1又はIDH2遺伝子変異陽性の神経膠腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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。
- 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。
- 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]

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 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]
- 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、休業、減量又は中止の対応を行うこと。[8、11.1.1、11.2参照]

休業、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業し、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業し、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業し、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業し、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	—

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

9.4 生殖機能を有する者

- 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の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]
- 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存、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回復しなかった。

9.5 妊婦

妊婦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、吸収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]

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。

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3A1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]

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。

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、ペムラフェニブ、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(デソゲストレル・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、レボノルゲステレル・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、エファピレンツ、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 ワルファリン、フルビプロセム、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 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 イボスファミド、タモキフェンクエン酸塩、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、サラソール、リパーロキサパン等 [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。

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 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]

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

- その他、詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂に十分にご留意ください。

臨床検査			血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、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

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、分封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。

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。

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、雌性生殖系への影響(性周期消失、卵巣黄体減少及び閉鎖卵胞増加、子宮及び陰萎縮等)が認められた。

21. 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。

22. 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)
薬価未収載品

25. 保険給付上の注意

本剤10mg錠は、厚生労働省告示第91号(令和8年3月17日付)に基づき、2027年3月末日までは、投薬は1回30日分を限度とされている。

2026年4月改訂(第3版)

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

日本セルヴィエ株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

大手町フィナンシャルシティグランキューブ

TEL 0120-841-002

月～金 9:00～17:00(祝日、弊社休業日を除く)

<https://nihonservier.co.jp>

日本セルヴィエ株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2
大手町フィナンシャルシティグランキューブ