ボラシデニブ　クエン酸水和物

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）

2.5　臨床に関する概括評価

日本セルヴィエ株式会社

目次

目次 2
表一覧 6
1.　製品開発の根拠 10
1.1　予定される効能・効果及び提案する投与に関する推奨事項 10
1.2　関連する科学的背景 10
1.2.1　*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の概要 10
1.2.2　*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の現在の治療法 11
1.2.3　*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の臨床転帰に対する悪性度及び画像特性の影響 12
1.2.4　非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫におけるアンメットニーズ 13
1.2.5　小児患者における *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫 14
1.2.6　日本と海外における神経膠腫の治療体系の違い 15
1.3　ボラシデニブ臨床開発プログラムの概要 16
1.4　規制当局との主な連絡内容の要約 17
2.　生物薬剤学に関する概括評価 17
2.1　製剤 17
2.2　バイオアベイラビリティ 18
2.3　胃酸分泌抑制薬の影響 18
2.4　食事の影響 18
2.5　生物薬剤学的概要 19
3.　臨床薬理に関する概括評価 19
3.1　薬物動態 19
3.2　薬力学 20
3.3　PK に対する内因性因子の影響 21
3.3.1　人種 21
3.3.2　肝機能障害 21
3.3.3　腎機能障害 22
3.3.4　その他の内因性因子 22
3.4　PK に対する外因性因子の影響 23
3.4.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響 23
3.4.1.1　CYP1A2 阻害薬 23
3.4.1.2　CYP1A2 誘導薬 23
3.4.1.3　胃酸分泌抑制薬 23
3.4.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響 24
3.4.2.1　P-gp 及び BCRP 基質に対する阻害能 24
3.4.2.2　CYP 酵素に対する誘導能 24
3.4.2.3　ラモトリギン（UGT1A4 基質） 24
3.4.3　ホルモン避妊薬との相互作用の可能性 24
3.4.4　一般に神経膠腫に対して処方される併用薬と相互作用が生じる可能性：臨床 DDI リスク評価 24
3.5　曝露-反応関係の概要 25
3.6　濃度-QTc 解析の要約 26
4.　有効性の概括評価 26
4.1　AG881-C-004 試験 26
4.1.1　試験デザイン 26
4.1.2　有効性評価の評価項目 34

4.1.3　統計解析法 34
4.1.4　有効性の結果 35
4.1.4.1　被験者の内訳 35
4.1.4.2　無作為化時点での層別因子 35
4.1.4.3　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 36
4.1.4.4　ボラシデニブ投与に対する奏効の評価 36
4.1.5　日本人被験者のサブセット 40
4.1.5.1　試験デザイン 40
4.1.5.2　有効性評価の評価項目 40
4.1.5.3　統計解析法 41
4.1.5.4　有効性の結果 41
4.2　その他の有効性評価試験 45
4.2.1　AG881-C-002 試験 45
4.2.1.1　患者集団 45
4.2.1.2　有効性評価の評価項目 45
4.2.1.3　有効性の結果 46
4.2.2　AG120-881-C-001 試験 47
4.2.2.1　患者集団 47
4.2.2.2　有効性評価の評価項目 47
4.2.2.3　有効性の結果 47
4.3　ピボタル第 III 相試験の頑健性 48
4.4　有効性に関する結論 49

5.　安全性の概括評価 51
5.1　データの統合 52
5.2　安全性評価方法 53
5.3　全体的な曝露量 53
5.4　用量変更 53
5.5　被験者の内訳 54
5.6　人口統計学的特性及びベースライン特性 54
5.7　有害事象 54
5.7.1　有害事象の概要 54
5.7.2　比較的よくみられた有害事象 55
5.7.3　発現頻度が高いグレード 3 以上の有害事象 55
5.7.4　発現頻度が高い治験薬と関連のある有害事象 55
5.7.5　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象 56
5.7.6　治療中の死亡 56
5.7.7　全死因による死亡 56
5.7.8　重篤な試験治療下で発現した有害事象 56
5.7.9　重篤で治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象 56
5.7.10　その他の重要な有害事象 57
5.7.10.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 57
5.7.10.2　治験薬の投与中断に至った有害事象 57
5.7.10.3　治験薬の用量減量に至った有害事象 57
5.7.11　注目すべき有害事象 57
5.7.12　重要な潜在的リスク 59
5.7.13　その他の臨床的に注目すべき有害事象 60
5.8　臨床検査評価 60
5.8.1　血液学的検査 60

5.8.2　血液生化学的検査 60
5.8.3　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察所見 61
5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性 61
5.9.1　内因性要因 61
5.9.1.1　性別、人種、民族、ベースラインの腎機能障害、ベースラインの肝機能障害及び組織学的サブタイプ 61
5.9.1.2　年齢 62
5.9.2　外因性要因 62
5.9.3　ボラシデニブ曝露量に対する食事の影響 63
5.9.4　薬物相互作用 63
5.9.4.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響 63
5.9.4.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響 63
5.9.5　生殖能、妊娠及び授乳時の使用 64
5.9.6　過量投与 65
5.9.7　薬物乱用 65
5.9.8　離脱症状及び反跳現象 65
5.9.9　自動車運転及び機械操作に対する影響 65
5.10　日本人被験者のサブセット 65
5.10.1　被験者の内訳 65
5.10.2　薬物への曝露 66
5.10.3　有害事象 66
5.10.3.1　有害事象の概要 66
5.10.3.2　比較的よくみられた有害事象 66
5.10.3.3　発現頻度が高いグレード 3 以上の有害事象 66
5.10.3.4　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象 66
5.10.3.5　治療中の死亡 67
5.10.3.6　全死因による死亡 67
5.10.3.7　重篤な試験治療下で発現した有害事象 67
5.10.3.8　重篤で治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象 67
5.10.3.9　その他の重要な有害事象 67
5.10.3.10 治験薬と関連のある注目すべき有害事象 68
5.10.3.11 重要な潜在的リスク 68
5.10.3.12 その他の臨床的に注目すべき有害事象 69
5.10.4　臨床検査値の評価 69
5.10.4.1　血液学的検査 69
5.10.4.2　血液生化学的検査 69
5.10.5　バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見 69
5.11　副作用 69
5.11.1　CCDS のボラシデニブの副作用案 70
5.11.2　本邦の添付文書のボラシデニブ副作用案 70
5.12　安全性に関する結論 70

6.　ベネフィットとリスクに関する結論 72

7.　参考文献 76

8.　付録 81
8.1　規制当局との主要な協議の概要 81
8.2　神経膠腫におけるボラシデニブの開発（AG881-C-004 試験）に関する CHMP の助言に対する申請者の対応について 85
8.3　AG881-C-004 試験に関連する診断システム性能試験のバリデーション戦略の概要 88

8.4　予定される ADR 一覧でさらなる解析を実施した TEAE を除外する申請者の設定根拠 93
8.5　National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Central Nervous System Cancers, 2024 .. 98

表一覧

表 1:1　臨床試験における *IDH* 変異を有する乏突起膠腫及び星細胞腫患者における全生存期間及び無増悪生存期間 12
表 1:2　日本及び米国における神経膠腫の治療の比較 15
表 1:3　ボラシデニブの臨床薬理試験及び臨床試験 16
表 4:1　AG881-C-004 試験の主な適格性基準の根拠 32
表 4:2　ボラシデニブ群の人口統計学的及びベースライン特性［AG881-C-004 試験：JAS（N=16）、国際共同試験の IA2 対象集団 FAS（N=168）］ 44
表 6:1　ベネフィット-リスクの枠組み：ボラシデニブ 73
表 8:1　FDA との主要な協議の概要 81
表 8:2　EMA との主要な協議の概要 83
表 8:3　神経膠腫におけるボラシデニブの開発（AG881-C-004 試験）に関する CHMP の助言に対する申請者の対応について 85
表 8:4　評価対象の潜在的バリアントの一覧 89
表 8:5　[redacted] 91
表 8:6　92
表 8:7　92
表 8:8　93

略語リスト

略語	定義	
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion	吸収、分布、代謝、排泄
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
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-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	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-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of last measurable concentration	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{avg}	area under the plasma concentration-time curve at steady state based on the actual average dose up to the time of an event, up to the end of treatment or up to the study data cutoff in case a subject did not experience an event	平均投与量に基づいて、イベント発生時、イベント未発生被験者で投与終了時、又はイベント未発生被験者で試験データカットオフ時までの定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{eot}	area under the plasma concentration-time curve at steady state based on the actual average dose across the treatment duration until end of treatment	平均投与量に基づいて、投与終了までの投与期間中の定常状態における血漿中濃度-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-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
BOR	best overall response	最良総合効果
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CHMP	Committee for Human Medicinal Products	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,avg}$	maximum plasma concentration at steady state based on the actual average dose up to the time of an event, up to the end of treatment or up to the study data cutoff in case a subject did not experience an event	平均投与量に基づいて、イベント発生時、イベント未発生被験者で投与終了時、又はイベント未発生被験者で治験データカットオフ日までの定常状態における最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
DS	drug substance	原薬

略語	定義	
EANO	European Association of Neuro-Oncology	―
ECG	electrocardiogram	心電図
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
F1	early phase formulation (uncoated) (Formulation 1)	開発初期の製剤（素錠）（Formulation 1）
F2	intended commercial formulation (film-coated) (Formulation 2)	市販予定製剤（フィルムコーティング錠）（Formulation 2）
FA	Final Analysis	最終解析
FACT-BR	Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain	―
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
FWB	functional wellbeing	―
GBS	Guillain-Barré syndrome	ギラン・バレー症候群
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQOL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IA2	second interim analysis	2回目の中間解析
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸脱水素酵素
IDH1	isocitrate dehydrogenase 1	イソクエン酸脱水素酵素 1
IDH2	isocitrate dehydrogenase 2	イソクエン酸脱水素酵素 2
I.R.I.S	Institut de Recherches Internationales Servier	―
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
INR	international normalized ratio	国際標準比
iPSP	initial pediatric study plan	―
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合解析
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合解析
JAS	Japan Analysis Set	日本解析対象集団
JPI	Japan Product Information	本邦の添付文書
KPS	Karnofsky Performance Scale	―
LGG	low-grade glioma	低悪性度神経膠腫
LPPS	Lansky Play Performance Scale	―
MAA	Marketing Authorization Application	販売承認申請
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MHLW	Ministry of Health, Labour, and Welfare	厚生労働省
mR	minor response	最小奏効
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	―
NDA	New Drug Application	新薬の承認申請
NE	not evaluable/estimable	評価不能／推定不能
NTI	narrow therapeutic index	治療域が狭い
ODD	Orphan Drug Designation	希少疾病用医薬品指定
ODxTT	Oncomine DxTarget Test	―

略語	定義	
OR	objective response	客観的奏効
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCV	procarbazine, CCNU, vincristine	PCV 療法
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein	P 糖タンパク質
PIP	Paediatric Investigation Plan	小児医薬品開発計画
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
Pop PK	population PK	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PWB	physical wellbeing	—
QD	once daily	1 日 1 回
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の補正式による QT 間隔
ΔQTcF	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 Criteria-Low Grade Glioma	—
RI	renal impairment	腎機能障害
RT	radiation therapy	放射線療法
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性の概要
SD	stable disease	安定
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TGR	tumor growth rate	腫瘍増殖率
TMZ	temozolomide	テモゾロミド
TTNI	time to next intervention	次介入開始までの期間
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1.　製品開発の根拠

1.1　予定される効能・効果及び提案する投与に関する推奨事項

ボラシデニブ（一般名：ボラシデニブ　クエン酸水和物、治験成分記号：S095032、AG-881 又は AGI-23088）は、変異型イソクエン酸脱水素酵素-1（IDH1）及びイソクエン酸脱水素酵素-2（IDH2）タンパク質を阻害する、脳移行性の強力かつ可逆的なファースト・イン・クラスの経口薬である。

Voranigo は、感受性 *IDH1* 又は *IDH2* 変異が検出された、生検、亜全摘出又は肉眼的全摘出を含む手術後の成人及び 12 歳以上の青年患者におけるグレード 2 の星細胞腫又は乏突起膠腫の治療薬として米国において承認されている。

Voranigo の販売承認申請（MAA）は現在、欧州医薬品庁（EMA）によって審査中であり、その適応は、*IDH1* R132 又は *IDH2* R172 変異を有するグレード 2 の星細胞腫又は乏突起膠腫に対する単剤療法として、12 歳以上かつ体重 40kg 以上の青年患者及び成人患者のうち、外科的介入のみを受け、放射線療法及び化学療法を直ちに必要としない患者を対象としている。

日本での最初の製造販売承認申請では、ボラシデニブの予定される効能・効果は *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫である。

ボラシデニブの推奨用量は 40 mg の 1 日 1 回（QD）経口投与である。体重が 40 kg 未満の 12 歳以上の患者については、推奨用量は 20 mg QD の経口投与である。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必要がある。

1.2　関連する科学的背景

1.2.1　*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の概要

神経膠腫は、中枢神経系（CNS）のグリア細胞から発生する神経上皮腫瘍と定義される、最も一般的な原発性悪性脳腫瘍である。神経膠腫には星細胞腫、乏突起膠腫又は上衣腫があり、典型的には悪性である [1)]。

グレード 2 及び 3 のびまん性神経膠腫の新規症例は、年間約 4,000 例にのぼる [2)]。欧州における神経膠腫の年間発症率は、10 万人あたり新規症例約 5.35 例 [3)] から 5.58 例 [4)] と推定されている。欧州における全体的な有病率は、1 万人あたり約 2.6 例である [3),5)] 日本では、2016 年から 2019 年までの全国がん登録によると、神経膠腫患者数は 4,537 例である [6)]。

IDH1 変異はグレード 2 及び 3 のびまん性神経膠腫で最も頻度の高い遺伝子事象であり、症例の約 80%に発現するが、*IDH2* 変異は約 4%に発現する [7)]。認められた *IDH1* 変異の 90%超は *IDH1* R132H であり、通常は免疫組織化学検査を用いて検出される。一方、非標準 *IDH1*（R132C/G/L/S）及び *IDH2*（R172K/W/G）は、*IDH1* R132H に比べはるかにまれである [8)]。*IDH* 変異は腫瘍形成の初期に発現し、びまん性神経膠腫の疾患を定義づける特徴である [7)]。*IDH* 変異は新生形態による酵素活性をもたらし、α-ケトグルタル酸（α-KG）が還元されて 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）が形成され、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型（NADPH）を消費し、細胞が酸化ストレスを受けやすい状態にする [9)]。*IDH* 変異により腫瘍代謝産物である 2-HG が蓄積し、

デオキシリボ核酸（DNA）のヒドロキシメチル化、遺伝子発現、細胞分化、及び腫瘍免疫微小環境に広範な変化が生じる[10)-11)]。

IDH 変異を有するびまん性神経膠腫は若年患者で診断されることが最も多い（小児集団における *IDH* 変異の有無については 1.2.5 項で詳述する）。診断時の年齢の中央値は、乏突起膠腫患者では 45 歳、星細胞腫患者では 38 歳である[12)]。これらの若年患者は通常、神経膠腫に関連しない重大な併存疾患に罹患していない。しかし、痙攣発作、頭痛、疲労、記憶の変化、認知機能低下、又は腫瘍の位置に応じたその他の神経機能障害など、腫瘍又は治療に関連する複数の症状が認められる。これらの症状の多くは、神経膠腫のびまん性かつ浸潤性の増殖、又は手術、放射線療法（RT）、化学療法及び抗てんかん薬などの治療による有害作用により経時的に悪化する[13)-14)]。

1.2.2　*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の現在の治療法

IDH 遺伝子変異陽性のびまん性神経膠腫は、機能温存の上で最大限の切除術を行っても、治癒不能な疾患である。グレード 2 の *IDH* 遺伝子変異陽性のびまん性神経膠腫に対して承認された治療法はなく、使用される治療法のほとんどはグレードのより高い腫瘍に対する治療法が適用されている[13)，15)]。初回診断時の *IDH* 遺伝子変異陽性のびまん性神経膠腫に対する現在の治療戦略には、機能温存の上で最大限の腫瘍の切除術、その後の RT 及び／若しくは化学療法、又は代替の戦略として継続的な磁気共鳴画像法（MRI）撮影による積極的な経過観察が含まれる[16)-17)]。

術後の積極的な経過観察は、直ちに化学放射線療法を必要としないグレード 2 の *IDH* 変異を有する神経膠腫患者に対する標準治療の選択肢である。この戦略の目標は、進行のエビデンス及び／又は臨床的悪化のエビデンスが認められるまで、より毒性の高いレジメン（例、RT 及び化学療法）の実施を延期することである。

グレード 2 の高リスク神経膠腫及びグレード 3 のびまん性神経膠腫患者を含む前向き無作為化比較対照試験では、アジュバント化学療法及び RT は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の改善と関連していることが認められた。アジュバント RT 及び化学療法による治療は延命効果をもたらすが、治癒的とはみなされない。アジュバント療法でよく使用される化学療法剤は、テモゾロミド（TMZ）又は PCV［プロカルバジン、lomustine（CCNU）、ビンクリスチン］である。さらに、これらの治療は *IDH* 変異を特異的に標的とせず、複数の短期毒性及び長期毒性と関連している[18)-20)]。これらの治療には神経毒性のリスクがあり、最も頻度の高い長期合併症は放射線壊死、化学療法に伴う白質脳症及び認知障害である[21)]。DNA を損傷する作用機序により、化学療法及び RT は体細胞変異も誘発し、アルキル化療法誘発性の高頻度変異又は放射線誘発性の細胞周期の変化を引き起こす可能性がある。これらの治療誘発性の変化は、より侵襲的な表現型をもたらし、利用可能な治療に抵抗性を示すようになり、予後を悪化させる可能性がある[19)-20)，22)]。

疾患進行を遅延又は防止することにより、RT や化学療法などのより毒性の強い治療の使用を延期できる可能性があり、*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の発症初期を標的とする別の治療法に対する緊急のアンメットニーズが存在する。

1.2.3　*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の臨床転帰に対する悪性度及び画像特性の影響

IDH 遺伝子変異陽性神経膠腫では、患者の転帰を決定する上で画像特性が極めて重要である。かつて神経膠腫は病理組織学的悪性度で分類されていた（グレード 1～4）。しかし、世界保健機関（WHO）分類 [23)-24)] の最近の更新に基づき、現在では *IDH* 変異の存在を含む分子特性によっても分類されている。WHO 分類は日本で広く用いられており、治療戦略の検討も日本でよく用いられている [6)]。

例えば、乏突起膠腫は組織学的にグレード 2 又は 3 と分類され、*IDH* 変異の存在によって分類され、1p19q 共欠失の存在によって定義される。これに対し、星細胞腫は *IDH* 変異の存在及び 1p19q 共欠失の欠如と定義され、組織学的にはグレード 2、3 又は 4 に分類される [24)]。グレード 4 の *IDH* 遺伝子変異陽性星細胞腫は、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2A/B（CDKN2A/B）ホモ接合性欠失の存在によっても分類される。

IDH 遺伝子変異陽性神経膠腫患者の予後に対する病理組織学的悪性度の影響は、重大な議論の対象である。1994 年から 2007 年の間に実施された複数の大規模共同研究では、高リスクと判断されたグレード 2 の神経膠腫患者及びグレード 3 の退形成性神経膠腫患者を対象として、アジュバント療法（外科的切除から 4～12 週間後）における化学療法と放射線療法の併用を評価した。報告された OS 及び PFS の転帰は、*IDH* 変異を有するグレード 2 又はグレード 3 の腫瘍を有する患者で同等であった [15)，25)-26)]（表 1:1）。

表 1:1　臨床試験における *IDH* 変異を有する乏突起膠腫及び星細胞腫患者における全生存期間及び無増悪生存期間

	***IDH*-mutant Oligodendroglioma**		***IDH*-mutant Astrocytoma**	
	Grade 2	**Grade 3**	**Grade 2**	**Grade 3**
Overall Survival (years)	13.9 [a]	13.2 [b]	6.9 [a]	5.5 [b]
		14.2 [c]		8.4 [c]
				8.2 [d]
Progression-Free Survival (years)	10.2 [a]	9.8 [b]	3.9 [a]	2.8 [b]
		13.1 [c]		4.2 [c]
				6.4 [d]

出典：[15)，25)-26)]

a. RTOG9802 試験
b. RTOG9402 試験
c. EORTC 26951 試験
d. EORTC 26053-22054 試験

試験間比較は慎重に解釈する必要があるが、グレード 2 の高リスク患者及びグレード 3 の全腫瘍患者におけるアジュバント療法後の OS 及び PFS の類似性は、RT 及び／又は化学療法を直ちに必要としないグレード 2 及びグレード 3 の侵襲性の低い腫瘍を有する患者に外挿できる [27)-28)]。また、*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫のグレード評価の技術的側面は、*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫では正式に検証されていない病理組織学的特性 [24)，29)] に基づいている。グレード評価に使用し

た病理組織学的特性の予後的価値は、研究によって裏付けられていないため、*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫では、グレード 2 とグレード 3 の間に予後の差がないことが示唆される [30) -31)]。

複数の研究から、MRI での造影増強など画像上の特徴は、*IDH* 変異を有する神経膠腫患者の転帰の判定においてより重要な役割を果たす可能性がある [32)]。神経膠腫では、MRI の造影増強により、悪性血管新生の領域が描写され、また、組織病理学的に腫瘍細胞密度の増加、細胞増殖の亢進、微小血管過形成、及び壊死を示す領域の像が示される。ほとんどの *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫は、最初に MRI で非造影病変として認められる [33)]、これらの非造影病変の神経膠腫のサブセットでは、最小、びまん性、非進行性、非結節性の増強が認められるが、より侵襲性の高い腫瘍性状を示すものではない。したがって、これらの腫瘍は主に非造影病変を有する腫瘍と呼ばれる [34)]。

IDH 阻害薬の第 I 相試験では、イボシデニブ及びボラシデニブのいずれも、非造影病変を有する神経膠腫被験者において、選択的臨床効果を示した [35) -36)]。AG881-C-002 第 I 相用量漸増試験でボラシデニブは、神経膠腫を含む進行固形癌患者を対象に評価され、グレードにかかわらず、非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫で有効性を示した。AG881-C-002 試験に登録され、ボラシデニブの投与を受けたグレード 3 の腫瘍を有する被験者 22 例のうち、5 例（22.7%）が治験担当医師の評価により非造影の腫瘍を有していた。非造影のグレード 3 の腫瘍を有する被験者では、非造影のグレード 2 の腫瘍を有する被験者（N=17）と同等の治療期間、最良腫瘍縮小効果、奏効期間が認められたが、造影病変を有するグレード 3 の腫瘍を有する被験者では転帰が不良であった。非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫に対するボラシデニブのこの選択的活性は、術前及び術後にボラシデニブを投与した周術期試験（AG120‐881-C-001 試験）でも認められた [37)]。

病理組織学的悪性度分類の主観的性質グレード化、グレード 2 及びグレード 3 の腫瘍を有する患者におけるアジュバント療法後の報告された OS 及び PFS の類似性、予後に関する非造影画像の特徴の重要性、及び第 I 相試験での非造影の腫瘍を有する被験者におけるボラシデニブの臨床効果を総合すると、大部分が非造影病変を有するグレード 2 の *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫患者を対象とした AG881-C-004 試験の結果は、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス [38)] に基づき、大部分が非造影病変を有するグレード 3 の *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫患者に一般化できると考える。

1.2.4　非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫におけるアンメットニーズ

現在利用可能な治療法に伴う潜在的な毒性を遅らせるため、高リスクの臨床的又は画像的特徴のない *IDH* 変異を有する神経膠腫患者は、積極的な経過観察を行う watch-and-wait 療法の期間に移行し、継続的な MRI 及び臨床評価により疾患をモニタリングすることが多い [17) ,39)]。この治療アプローチに関する考慮は日本でも一般的である [6)]。

非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫患者は、造影病変を有する神経膠腫患者と比較して予後が良好で生存率が高いと考えられるが、すべての非造影病変を有する神経膠腫は最終的に進行し、造影増強が認められ、より侵襲性の高い病型に移行する [40)]。手術、RT 及び／又は

化学療法による治療にもかかわらず、非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫患者は、疾患の過酷な性質の結果として、余命が短くなる [15),26),41),28)]。

IDH 変異は本疾患の早期の遺伝的要因であるため、変異酵素の抑制を標的とした機序により、疾患経過の早期（RT 又は化学療法前）に介入する機会が得られ、疾患進行とより侵襲性の高い治療が必要となるのを遅らせることができる。ボラシデニブは、強力かつ選択的で可逆的な脳移行性の IDH1 変異及び IDH2 変異タンパク質に対する二重阻害薬であり、*IDH1* 変異及び *IDH2* 変異を有するびまん性神経膠腫患者の治療に対する標的治療薬候補となっている。

1.2.5　小児患者における *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫

IDH 変異は、急性骨髄性白血病（AML）などの血液悪性疾患だけではなく、神経膠腫、胆管癌、軟骨肉腫など、様々な種類の固形癌の成人及び小児集団で様々な発現率で報告されている。

成人型びまん性神経膠腫は小児患者及び青年に発現するが、2021 年の WHO の CNS 腫瘍分類では小児型びまん性神経膠腫とは区別される [42)]。成人型びまん性神経膠腫は、青年期早期に生じることもあれば、成人期に発症することもある；診断時期にかかわらず、これらの神経膠腫には同様の性状が認められる。青年期（12 歳以上 18 歳未満）に発現した *IDH* 遺伝子変異陽性の乏突起膠腫及び星細胞腫は、成人集団の疾患に類似しており、臨床経過も類似している（緩徐な増殖及び良好な予後）[43)-45)]。

IDH 変異陽性成人型びまん性神経膠腫の発症率は、小児及び青年期の患者では低い。多施設共同試験では、851 例中 76 例が 10～21 歳（中央値 16.8）で、*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫を有していた（その大部分はグレード 1 又は 2）。これら 76 例中、*IDH1* 変異が計 68 例（89.5%）、*IDH2* 変異が計 8 例（10.5%）に認められた。10 歳未満の小児患者における *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の発症率は極めてまれである [46)]。

過去の有病率と一致して、AG881-C-004 試験には 18 歳未満の被験者 1 例が登録された。上述のとおり、*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫と診断された 12 歳以上 18 歳未満の患者と 18 歳以上で診断された患者との間に、疾患の自然経過に明確な臨床的な差はない [44),46)]。したがって、成人集団における AG881-C-004 試験のデータは、若年被験者に対して一般化可能であると考えられる。AG881-C-004 試験では、ボラシデニブに無作為化された被験者 168 例のうち、5 例が 17～21 歳で初めて *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫と診断された。これらの被験者の自然経過は、若年で診断された患者における自然経過を反映すると考えられる【AG881-C-004 Primary CSR_Listing 16.2.4.1】。

小児又は青年患者に発現する成人型神経膠腫における *IDH* 変異の希少性を考慮すると、この対象集団での試験は実施可能とは考えられない。AG881-C-004 試験では、低悪性度神経膠腫の疫学、12～18 歳の患者と 18 歳以上の患者とに発現する成人型びまん性神経膠腫の性状と反応における予測される生物学的類似性、及び青年患者と成人患者において同様の薬物曝露を裏付けるデータ [47)] を考慮し、12 歳以上の被験者を組み入れ可能とした。さらに、成人集団から得たデータは、これらの若年被験者に対して一般化可能であると考えられる。

1.2.6　日本と海外における神経膠腫の治療体系の違い

日本及び米国における神経膠腫の治療を以下に比較して示す。

表 1:2　日本及び米国における神経膠腫の治療の比較

	日本	米国
星細胞腫、*IDH* 変異	グレード 2 とグレード 3 で治療体系は同じ。 （詳細は本表の下に記載）	*IDH* 変異陽性の場合は IDH 阻害薬。 グレード 2 とグレード 3（それぞれ GLIO-4、GLIO-5）で治療体系は異なる。
乏突起膠腫、*IDH* 変異、1p19q 共欠失	グレード 2 とグレード 3 で治療体系は同じ。 （詳細は本表の下に記載）	*IDH* 変異陽性の場合は IDH 阻害薬。 グレード 2 とグレード 3（それぞれ GLIO-2、GLIO-3）で治療体系は異なる。
出典	臨床・病理脳腫瘍取扱い規約 2023 年 10 月（第 5 版）、日本脳神経外科学会、日本病理学会 脳腫瘍診療ガイドライン 成人脳腫瘍編 2024 年版、日本脳腫瘍学会、日本脳神経外科学会	NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers, 2024

上記の内容を示す本邦の診療ガイドラインの記述を以下に示す。

臨床・病理脳腫瘍取扱い規約 2023 年 10 月（第 5 版）日本脳神経外科学会、日本病理学会

脳脊髄腫瘍種類別治療法：グレード 2/3 神経膠腫

歴史的に神経膠腫の治療戦略は、腫瘍細胞と正常組織の特徴に基づいた WHO グレード I/II の低悪性度神経膠腫とグレード III/IV の悪性神経膠腫に分けて立案され、新治療法開発は悪性神経膠腫が対象であった。

2010 年代には、*IDH* 変異が経時的加齢の基盤的な遺伝子異常であることが判明し、乏突起膠腫の 1p19q 遺伝子共欠失とともに、分子生物学的分類が提唱され、グレード 2/3 の神経膠腫とグレード 4 の膠芽腫の総称となった。WHO 2016 分類では、*IDH* 変異を含む分子マーカーが腫瘍分類に組み入れられた。WHO 2021 分類では、分子マーカーが基本となり、腫瘍のグレードはアラビア数字で表記されるようになった。2020 年代になり、治療は低悪性度神経膠腫 [31)] とグレード 4 の膠芽腫に分けて行われている。

脳腫瘍診療ガイドライン 成人脳腫瘍編 2024 年版

現在、グレード 2/3 の神経膠腫に対して高いエビデンスで有効性が確認されている化学療法レジメンは、TMZ 単剤療法とプロカルバジン＋lomustine（CCNU）＋ビンクリスチンの 3 剤併用療法（PCV 療法）である。ただし、lomustine は本邦では承認されていないため、lomustine を同じニトロソウレア系薬剤であるニムスチン（ACNU）に変更した PAV 療法が代替レジメンとすることが一般的である。悪性星細胞腫及び乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対するプロカルバジンは、ニムスチン及びビンクリスチンとの併用療法を行う場合に適応となる薬剤として承認されて

いる。PAV 療法と PCV 療法が同様の効果を示すかどうかについて直接比較する試験は本邦では不可能であり、かつ存在しないが、PAV 療法は実臨床で一般的に使用されており、Iwadate ら及び Sasaki らの報告では、乏突起膠腫の治療において PCV に準ずると思われる効果が期待できることが示唆されている。

したがって、本邦では、グレード 2/3 の神経膠腫に対する化学療法は、TMZ 単剤療法と PAV 療法が中心となるレジメンであると考えられる [48),49)]。

NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers, 2024

NCCN ガイドラインを 8.5 項に示した。

1.3　ボラシデニブ臨床開発プログラムの概要

ボラシデニブの臨床開発プログラムは 2015 年 6 月に開始された。ボラシデニブの臨床薬理試験及び臨床試験の概要を表 1:3 に記載する。

表 1:3　ボラシデニブの臨床薬理試験及び臨床試験

試験番号／進捗状況	試験課題名又は内容	モジュール 2 の該当項
臨床薬理試験		
AG881-C-005	ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄	モジュール 2.7.2
AG881-C-006	ラモトリギンの PK に対するボラシデニブの影響	モジュール 2.7.2
AG881-C-007	ヒトでの相対バイオアベイラビリティ、ボラシデニブの PK に対する食事（高脂肪、高カロリー食）の影響及びオメプラゾールの影響	モジュール 2.7.2
AG881-C-008	日本人及び非アジア人の健康被験者における PK	モジュール 2.7.2
PKH-95032-008	中等度又は軽度の肝機能障害患者における PK	モジュール 2.7.2
PKH-95032-009	ボラシデニブの PK に対する食事（低脂肪食）の影響 ボラシデニブの PK に対するシプロフロキサシンの影響	モジュール 2.7.2
臨床試験		
AG881-C-004	*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 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	モジュール 2.7.3（試験デザイン及び有効性の主なエビデンス） モジュール 2.7.4（安全性及び忍容性）
AG881-C-004 日本人被験者	*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 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	モジュール 2.7.3（日本人被験者における有効性のエビデンス） モジュール 2.7.4（日本人被験者における安全性及び忍容性）
AG881-C-002	*IDH1* 及び／又は *IDH2* 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 AG-881 を経口投与し、安全性、薬物動態、薬力学及び臨床効果を検討する第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験	モジュール 2.7.3（試験デザイン及び有効性のエビデンス） モジュール 2.7.4（安全性及び忍容性）
AG120-881-C-001	*IDH1* 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に AG-120 及び AG-881 を評価する第 I 相、多施設共同、無作為化、比較対	モジュール 2.7.3（試験デザイン及び 2-HG 減少の機序の証明、有効性のエビ

試験番号／進捗状況	試験課題名又は内容	モジュール 2 の該当項
	照、非盲検、周術期試験	デンス） モジュール 2.7.4（安全性及び忍容性）
AG881-C-001	血液悪性疾患患者を対象とした第 I 相、非盲検、用量漸増試験	モジュール 2.7.4（安全性及び忍容性）

1.4　規制当局との主な連絡内容の要約

ボラシデニブの臨床開発プログラムは、FDA 及び EMA との協議及びコミュニケーション並びに両当局から得た助言に基づいて実施されている。規制当局との主要な協議の概要は、付録として 8.1 項に記載する。本概要には、[redacted]。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、ボラシデニブの希少疾病用医薬品指定（ODD）申請書が厚生労働省（MHLW）に提出された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開催された[redacted]を経て、ボラシデニブが ODD の要件を満たしていることが確認された。[redacted]。

ボラシデニブの[redacted]相談に対する相談資料は 20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日に提出され、[redacted]相談は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに実施された。

[redacted]

2.　生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学試験及び関連する分析法の要約を【2.7.1】に記載する。

2.1　製剤

ボラシデニブの臨床開発プログラムを支援するために、2 種類の即放錠の製剤が開発された。Formulation 1（F1、素錠、含有量：5 mg、25 mg、100 mg）及び Formulation 2（F2、フィルムコーティング錠、含有量：10 mg、40 mg、50 mg）。F2 は、ピボタル臨床試験（AG881-C-004）で使用された製剤であり、市販予定の製剤組成である。日本人被験者を対象とした 2 試験（AG881-C-008 試験、AG881-C-004 試験）では F2 が使用された。F1 と F2 の組成比較の概要は【2.7.1_表 1:3】に記載する。

臨床試験 AG881-C-001、AG881-C-002 及び AG120-881-C-001 では、F1 を用いてボラシデニブの臨床開発を開始し、第 III 相 AG881-C-004 試験の開始用量として 50 mg が選択された。その後、フィルムコーティングされた Formulation 2（F2）は、製剤量の範囲（10 mg、40 mg 及び 50 mg）で[redacted]となるように[redacted]する目的で開発され、臨床開発プログラムに導入された【2.7.1_1.2.2】。AG881-C-004 試験では F2 を用いた 40 mg の用量が導入され、本試験

の被験者には、40 mg を 1 錠及び 10 mg を 4 錠の 2 種類が投与された。日本人及び非アジア人の健康被験者を対象にボラシデニブの薬物動態（PK）を評価する第 I 相試験である AG881-C-008 試験では、F2 を用いた 10 mg 及び 50 mg が使用された。F2 の 10 mg 錠及び 40 mg 錠は市販予定製剤である【2.7.1_1.2.3】。

F2 の 10 mg 錠及び 40 mg 錠の組成及び製造工程、並びに利用可能な溶出データ及び臨床データに基づき、10 mg を 4 錠及び 40 mg 錠を 1 錠には、生物学的同等性があると考えられる【2.7.1_[1.2.3, 2.6]】。溶出試験結果の比較より、溶出プロファイルに類似性を示しており、臨床プログラムで使用した臨床製剤と市販予定製剤との間に、十分なブリッジングがあることを示している【2.7.1_[1.3, 2.6]】。

2.2　バイオアベイラビリティ

経口吸収に関する情報は、^{14}C-ADME 単回投与試験（AG881-C-005 試験）から推定した。[^{14}C]ボラシデニブを粉末カプセル剤として単回経口投与した場合と、微量の[$^{13}C_3{}^{15}N_3$]を単回静脈内併用投与した場合のボラシデニブの絶対バイオアベイラビリティは 34.1%であった。

AG881-C-007 試験では、F2 の相対バイオアベイラビリティが評価された。F2 は F1 と比較して、ボラシデニブの $AUC_{0\text{-inf}}$（136%）及び最高血漿中濃度（C_{max}）（164%）が増加した。ピボタル試験である AG881-C-004 試験では、F2 のボラシデニブ 40 mg QD が選択された。この含有量が、F1 の推奨用量である 50 mg QD で観察された曝露量［血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）］と同程度の曝露量に達すると予測されたためである【2.7.1_2.2.1】。

2.3　胃酸分泌抑制薬の影響

プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール（40 mg QD）と併用してボラシデニブ 50 mg（F2）を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を評価し、ボラシデニブの PK に対する胃内 pH の影響を検討した。オメプラゾール（40 mg QD）の反復投与は、血漿中ボラシデニブの AUC に著しい影響を及ぼすことはなく、オメプラゾールを併用しない場合と比較して、ボラシデニブの C_{max} を 28%低下させた。したがって、ボラシデニブは、胃酸分泌抑制薬とともに服用することができる【2.7.1_[2.2.2, 3.1.1.2]】。

2.4　食事の影響

食事の影響の程度、ボラシデニブの全身曝露量の変動、及び食事の種類の違いによる影響を評価するために、ボラシデニブの全身曝露量に対する食事の影響を評価した。ボラシデニブの PK に及ぼす食事の影響を、高脂肪食及び低脂肪食を摂取した場合と絶食時とで比較した【2.7.1_[2.3.1, 2.3.2]】。

高脂肪食（F2 50 mg）及び低脂肪食（F2 40 mg）摂取下でボラシデニブを単回経口投与した場合の総曝露量（AUC）は同程度であった（すなわち、それぞれ 1.38 倍及び 1.40 倍の増加）。また、低脂肪食が C_{max} に及ぼす影響（2.32 倍の増加）は、高脂肪食（3.14 倍の増加）よりも小さかった【2.7.1_3.1.1.1】。

ただし、すべての試験でボラシデニブを空腹時投与したため、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必要がある【2.7.2_1】。

2.5　生物薬剤学的概要

- 健康被験者及び神経膠腫患者を対象とした複数の試験において、市販予定製剤である10 mg 錠及び 40 mg 錠の両含量の PK の特徴を十分に明らかにした。
- F2 の選択用量である 40 mg QD 投与では、血漿中 AUC 曝露量に関して、F1 の推奨用量である 50 mg QD 投与で観察された曝露量と同程度の曝露量に達すると予測された。
- F2 の 40 mg を 1 錠及び 10 mg を 4 錠服用した場合の曝露量は同程度であり、溶出プロファイルと一致している。
- オメプラゾール（40 mg QD）の反復投与は、ボラシデニブの血漿中 AUC に影響を及ぼすことはなく、ボラシデニブの C_{max} を 28%低下させた。
- 低脂肪食摂取後、絶食時と比較して血漿中 C_{max} が 2.32 倍増加し、AUC がわずかに増加した（約 40%）。
- 高脂肪食摂取後、絶食時と比較して血漿中 C_{max} が 3.14 倍増加し、AUC がわずかに増加した（約 40%）。

3.　臨床薬理に関する概括評価

内因性及び外因性因子並びに提案する適応症に対する曝露-反応関係に関して、ボラシデニブの推奨用量を裏付けるために、適切な臨床薬理試験及びファーマコメトリクス解析を実施した。ボラシデニブの臨床薬理試験の概要を、【2.7.2_1.3】に示す。

ボラシデニブの臨床薬理に関する詳細な概要を【2.7.2】に示す。

3.1　薬物動態

提案する対象集団に対して、吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）の特性は十分に明らかにされている。

吸収

健康被験者におけるボラシデニブの PK は神経膠腫の被験者と同様であった【臨床薬理に寄与する試験の一覧については、2.7.2_表 2:2 を参照】。

ボラシデニブは単回経口投与後、速やかに吸収される。神経膠腫を有する被験者にボラシデニブ 10～200 mg QD を単回投与又は反復投与したとき、用量に比例した PK が示された（AG881-C-002 試験）。F1 製剤 50 mg QD 投与では、約 2 週間連続して投与すると血漿中濃度は定常状態に達し、平均蓄積量は、C_{max} が 3.83 倍、AUC が 4.43 倍であった（AG881-C-002 試験）【2.7.2_1.4.1.1】。

分布

ボラシデニブは 0.2～10 μM（又は 82.9～4.15 × 10^3ng/mL）の範囲でヒト血漿タンパク質との結合率が高く（約 97%）、結合率は濃度に依存しない。40 mg QD 投与後の幾何平均 $C_{max,ss}$（定常状態）は 172 ng/mL であり、10 μM （4147 ng/mL）はこの約 24 倍に相当する。［$^{13}C_3{}^{15}N_3$］ボラシデニブ 0.1 mg のマイクロドーズで静脈内投与後の分布容積（V_d）の幾何平均値は 1,110 L であり、ボラシデニブを絶食下で経口投与したときの見かけの分布容積（V_d/F）の幾何平均値は 3.92 × 10^3 から 5.47 × 10^3 L の範囲であった。グレード 2 又はグレード 3 の神経膠腫被験者（AG120-881-C-

001 試験）では、F1 のボラシデニブ 50 mg を QD 投与したところ脳移行性があることが示され、切除した脳腫瘍中ボラシデニブ濃度と血漿中ボラシデニブの濃度比は 1.69 であった。

In vitro 試験である AG881-N-067 試験では、代謝物 AGI-69460 のヒト血漿タンパク結合率を測定したが、非結合型の平均値は 13.0%であった。*Ex-vivo* での血漿タンパク結合率の結果は、健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者に 20 mg を単回経口投与した場合の *in vivo* の結果で確認されており、非結合型 AGI-69460 の平均値は 11.4%～13.9%であった【2.7.2_3.1.2】。

代謝

最も多く認められる 7 種類の糞中代謝物（投与量の 2%～5%）は、最初の酸化及び／又はグルタチオン抱合、その後グルタチオン部分の加水分解、さらに下流の代謝の産物である。尿中では、脱塩素、グルタチオン抱合、加水分解、酸化及び両アミン部分の脱アルキル化後の N-脱アルキル化メチルスルホン産物が最も多く認められる代謝物であった。血漿中では、デスクロロ-メチルスルホン産物（AGI-69460）が主な代謝物として同定され、血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}72hr}$）及び $AUC_{96\text{-}336hr}$ の総放射能に対する割合は、約 9.10%及び 43.92%であった（AG881-C-005 試験）。AGI-69460 はおそらく、肝代謝経路と肝外代謝経路の組み合わせにより形成されるボラシデニブのデスクロロ-グルタチオン抱合体の下流代謝物であり、チオールへの加水分解、チオメチル化及び以降のメチルスルホンへの酸化が関与する。AGI-69460 の生成は遅く AG881-C-005 試験（単回投与）での試料の採取スケジュールは、同代謝物の PK プロファイルを正確に評価するために最適ではなかったため、第 III 相試験（AG881-C-004 試験）及び第 II 相臨床薬理試験（PKH-95032-008 試験及び PKH-95032-009 試験）で血漿中 AGI-69460 濃度を測定し、AGI-69460 の特性を適切に評価した【2.7.2_3.1.3】。

AGI-69460 は薬理学的活性を示すが、細胞アッセイではボラシデニブよりも効力が弱い。*IDH1* 変異試験では、TS603（*IDH1*-R132H）細胞モデル及び HT1080（*IDH1*-R132C）細胞モデルにおける AGI-69460 の 50%阻害濃度（IC_{50}）値は、それぞれ 6.71 nM 及び 264 nM であり、これらの同じモデルにおけるボラシデニブの IC_{50} 値 0.12 nM 及び 46.97 nM の 57.3 倍及び 5.62 倍であった（AG881-N-068）【2.7.2_2.2.2.1】。

排泄

［$^{13}C_3{}^{15}N_3$］ボラシデニブの静脈内投与により測定した、ボラシデニブの総血漿クリアランスの幾何平均値は 24.8 L/h である。ボラシデニブ経口投与後の平均消失半減期（$t_{1/2}$）の範囲は 185～303 時間であった（AG881-C-007 試験、AG881-C-008 試験、PKH-95032-009 試験）。AG881-C-005 試験では、44 日間にわたり、投与量の放射能の 89.2%が回収され、糞中では 84.7%、尿中では 4.52%であった。未変化体の大半は糞中に回収されたが（55.5%）、尿中に未変化体は検出されなかった【2.7.2_3.1.4】。

3.2　薬力学

AG120-881-C-001 試験（F1 を使用）では、大部分が非造影病変を有するグレード 2 及びグレード 3 の *IDH1*-R132H 遺伝子変異陽性神経膠腫被験者において、ボラシデニブ非投与対照群と比較

して、ボラシデニブ 50 mg QD 投与後の切除腫瘍における腫瘍中 2-HG 濃度が 92.6%低下した【2.7.2_2.2.2.4.1】。

AGI-69460 は、ボラシデニブと比較して非結合型の血漿中トラフ濃度が 4～9 倍高い代謝物である。試験対象集団で最も頻度の高い *IDH1* 変異（頻度 85.8%）である *IDH1*-R132H において、AGI-69460 の標的全体への潜在的な寄与度は、全サイクルを通じて平均 10%未満と評価した（範囲：6.75%～13.8%）【2.7.2_2.2.2.1】。

3.3　PK に対する内因性因子の影響

3.3.1　人種

ボラシデニブの PK に対する人種の影響を評価するため、専用の臨床薬理試験（AG881-C-008 試験）を実施した。本試験は日本人（アジア人）及び非アジア人の健康被験者を対象に実施し、10 mg 及び 50 mg の単回投与後の血漿中ボラシデニブ曝露量が日本人と非アジア人で同程度であることが示され【2.7.2_2.2.1.1】、人種はボラシデニブ曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

さらに、日本人被験者のデータを含む母集団薬物動態（pop PK）解析により、ボラシデニブの PK に対する人種（日本人対非日本人）の影響を評価した【AG881-C-004-PPK-JAPAN】。Pop PK モデルでは、人種（日本人対非日本人）がボラシデニブの PK の予測因子であることが示されたものの、日本人被験者で確認された血漿中濃度対時間プロファイルは、AG881-C-004 試験（海外データ）で既に確認されていた曝露量の範囲内にあり、pop PK モデルで予測された定常状態の曝露量は、神経膠腫を有する非日本人と日本人の被験者間で重複していた。これらの結果から、人種はボラシデニブ曝露量に影響を及ぼさないという結論が確認された【2.7.2_3.2.1】。

人種の影響に関する詳細な情報は、その他の内因性因子（3.3.4 項）に記載する。

3.3.2　肝機能障害

肝機能障害がボラシデニブの PK に及ぼす影響に特化した試験（PKH-95032-008 試験）を実施した。これは、糞中排泄がボラシデニブの主な排泄経路であったためである（糞中総放射能回収率 84.7%）【2.7.2_3.2.2】。ピボタル試験である AG881-C-004 試験では、選択基準として、十分な肝機能［血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが ULN 以下、並びにアルカリホスファターゼが ULN の 2.5 倍以下］を有する被験者が登録に適格であると規定した【AG881-C-004 CSR_添付資料 16.1.1】。

ボラシデニブ 20 mg の単回経口投与後のボラシデニブの総曝露量又は遊離型（非結合型）曝露量に関して、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）による臨床的に意義のある変化（$AUC_{0\text{-}t}$ が 26.0%増加）は認められなかった（PKH-95032-008 試験）。ボラシデニブの PK が 10～200 mg で用量に比例し、時間依存的ではないことを考慮すると、20 mg 単回投与の結果（すなわち、AUC が 26.0%増加）を 40 mg 単回投与（推奨用量）及び 40 mg QD の反復投与した場合に外挿できる。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び B）を有する被験者では用量調整は不要である【2.7.2_3.2.2】。

曝露量（AUC_{avg} 及び $C_{max,avg}$）のアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びビリルビンに対する統計学的に有意な影響は認められず（全グレード及びグレード 2 以上）、曝露－反応関係から、中等度の肝機能障害で認められた曝露量のわずかな変化が安全性及び有効性に有害な影響は予測されないことが示されたが、ボラシデニブ投与前及び投与期間中に肝機能検査のモニタリングを実施する必要がある【2.7.2_3.2.2】。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者はこの試験から除外されたため、これらの患者におけるボラシデニブの PK 及び安全性は検討されていない。重度の肝機能障害を有する患者にボラシデニブを投与しないこと。

3.3.3　腎機能障害

腎排泄はわずかであるため（尿中総放射能回収率 4.52%）、腎機能障害（RI）がボラシデニブの PK に及ぼす影響に特化した臨床薬理試験は実施していない【2.7.2_3.2.3】。AG881-C-002 試験及び AG881-C-004 試験では、選択基準として、十分な腎機能（血清クレアチニンが ULN の 2.0 倍以下又はクレアチニンクリアランスが 40 mL/分超）の被験者が登録に適格であると規定した【AG881-C-004 CSR_添付資料 16.1.1】。

軽度又は中等度の RI の影響に関して、最終母集団薬物動態（pop PK）モデルを用いたシミュレーションにより検討したところ、軽度から中等度の RI において、AUC_{ss}、C_{trough} 及び C_{max} に関して曝露量がわずかに増加したが（約 20%～40%）【2.7.2_3.2.3】、この結果は性別などの他の因子による交絡を受けた可能性がある。曝露-反応関係（用量範囲：10～300 mg）【2.7.2_2.3.3】が平坦であることを併せると、曝露量のこれらのわずかな変化が、軽度又は中等度の RI を有する被験者の安全性及び有効性に有害な影響を及ぼすとは考えられない。したがって、軽度又は中等度の RI（血清クレアチニンが ULN の 2.0 倍以下又はクレアチニンクリアランスが 40 mL/分超）を有する患者に対して、用量調整は不要である【2.7.2_3.2.3】。重度 RI 又は末期 RI を伴う場合のボラシデニブの PK は不明である。ボラシデニブは、重度又は末期の RI 患者には慎重に投与する必要がある。

3.3.4　その他の内因性因子

年齢、人種、肝酵素（アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、アルブミン、ビリルビン及び推算糸球体濾過量（eGFR）は、pop PK 解析に基づくと、ボラシデニブの曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。Pop PK モデルでは、2 つの共変量、民族（ヒスパニック系又はラテン系 vs ヒスパニック系又はラテン系以外あるいは民族不明）及び性別が見かけのクリアランスの有意な予測因子であり、性別が見かけの中央コンパートメント分布容積の有意な予測因子であった。曝露-反応関係も考慮すると、各共変量がボラシデニブの曝露量に及ぼす影響の程度では、安全性及び有効性に影響を及ぼすとは予測されない【2.7.2_3.2.4】。

青年（12 歳以上 18 歳未満）の患者集団におけるボラシデニブの曝露量を最終 pop PK モデルを用いてシミュレーションした。このモデルでは、体重に対して、見かけのクリアランス及び見かけの分布容積パラメータの指数を適用してアロメトリックにてスケーリングした。

シミュレーションでは、F2 を用いた 40 mg QD の成人曝露量が、体重 40 kg 以上の青年患者に対し用量調節を行わなかった場合（すなわち、40 mg QD）の曝露量と一致する可能性があることが示された。曝露量マッチングアプローチに基づくと、体重が 40 kg未満の青年被験者には20 mg QD の投与が推奨される【2.7.2_2.3.4】。

最終的に、pop PK 解析では年齢の影響は認められず、12 歳以上の被験者ではボラシデニブの PK に影響を及ぼすのは体重のみであると推測されるため、同じ体重である場合、アロメトリックスケーリングを適用した pop PK モデルによって、青年及び成人の両方で同じ曝露量が予測される。したがって、体重に基づくこの推奨事項は成人被験者にも適切であると考えられ、本申請【2.7.2_2.3.4.2】に記載された用量の推奨事項を支持するものである。

3.4　PK に対する外因性因子の影響

2つの外因性因子、すなわち食事及び薬物の影響を評価した。食事の影響は2.4項に記載する。AG881-C-007 試験、AG881-C-006 試験及び PKH-95032-009 試験で薬物間相互作用を評価した。さらに、ボラシデニブの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを開発し、*in vitro* での所見及び臨床試験データに基づき、ボラシデニブの薬物相互作用（DDI）を評価した【2.7.2_2.3.2】。

3.4.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響

他剤がボラシデニブに及ぼす影響については、【2.7.2_3.3.1】に詳細に記載する。

3.4.1.1　CYP1A2 阻害薬

3.4.1.1.1　シプロフロキサシン

ボラシデニブ（20 mg）の単回投与にシプロフロキサシンの反復投与（500 mg、1 日 2 回、14 日間）を併用したところ、ボラシデニブの PK に対する中程度の CYP1A2 阻害作用（2 倍以上 5 倍未満と定義）が認められ [50) -51)]、シプロフロキサシンを併用しないときと比較して、C_{max} は 1.29 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 2.53 倍に増加した（PKH-95032-009 試験）。

3.4.1.1.2　フルボキサミン

フルボキサミンとの併用投与により、ボラシデニブの定常状態における AUC が 7.18 倍、C_{max} が 5.70 倍に増加すると予測される。したがって、強い CYP1A2 阻害薬との併用は避け、強い CYP1A2 阻害薬ではない代替療法を検討する必要がある【2.7.2_3.3.1.1.2】。

3.4.1.2　CYP1A2 誘導薬

中程度の CYP1A2 誘導薬（フェニトイン及びリファンピシン）の併用投与により、ボラシデニブの定常状態における C_{max} が 30%、AUC が 40%減少すると予測される。したがって、中程度の CYP1A2 誘導薬ではない代替療法を検討する必要がある可能性がある【2.7.2_3.3.1.2】。

3.4.1.3　胃酸分泌抑制薬

プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール（40 mg QD）と併用してボラシデニブ 50 mg を単回経口投与したときの PK を評価し、胃内 pH の変化がボラシデニブの PK に影響を及ぼす可能性について検討した（AG881-C-007 試験）。オメプラゾール（40 mg QD）の反復投与は、血漿中ボ

ラシデニブの AUC に影響を及ぼすことはなく、ボラシデニブの C_{max} を低下させた（28%）。曝露-反応関係を考慮すると、曝露量のわずかな減少が安全性又は有効性に有害な影響を及ぼすことは予測されない【2.7.2_3.3.1.3】。

3.4.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響

3.4.2.1　P-gp 及び BCRP 基質に対する阻害能

PBPK モデリングの結果【AG881-C-META-PBPK】に基づくと、p 糖タンパク質（P-gp）又は乳癌耐性タンパク質（BCRP）の感度の高い基質にボラシデニブ 40 mg QD の反復投与を併用したとき、相互作用は予測されない【2.7.2_3.3.2.1】。

3.4.2.2　CYP 酵素に対する誘導能

ボラシデニブは、CYP3A4 の感度の高いプローブ基質（ミダゾラム）に対して強い誘導作用、CYP2B6（ブプロピオン）及び CYP2C19（S-メフェニトイン）の感度の高いプローブ基質に対して弱い誘導作用を示し、CYP2C8（レパグリニド）及び CYP2C9（S-ワルファリン）の感度の高いプローブ基質に対しては明らかな誘導作用を示さないと予測された（AG881-C-META-PBPK）【2.7.2_3.3.2.2】。

3.4.2.3　ラモトリギン（UGT1A4 基質）

ボラシデニブはラモトリギンの PK に有意な影響を及ぼさなかった。幾何平均値の比（GMR）は 100%に近く、90% CI は 80%～125%の許容範囲内であった（AG881-C-006 試験）。したがって、ボラシデニブとウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A4 の基質との間の臨床的に意味のある DDI は予測されず、併用可能である【2.7.2_3.3.2.3】。

3.4.3　ホルモン避妊薬との相互作用の可能性

ボラシデニブは強い CYP3A4 誘導薬である（【2.6.4_7.5】及び AG881-C-META-PBPK）。したがって、CYP3A4 の基質であるホルモン避妊薬をボラシデニブと併用した場合、血漿中濃度が低下する可能性があるため、別の避妊法（例：バリア避妊法）の使用を検討すること【2.7.2_3.3.3】。

3.4.4　一般に神経膠腫に対して処方される併用薬と相互作用が生じる可能性：臨床 DDI リスク評価

予想される DDI リスク評価を以下に要約する【2.7.2_3.3.4.1】。

- 強い CYP1A2 阻害薬（シプロフロキサシン）の併用投与により、ボラシデニブの AUC が 2.53 倍、C_{max} が 1.29 倍に増加した。強い CYP1A2 阻害薬（フルボキサミン）の併用投与により、ボラシデニブの定常状態における C_{max} 及び AUC が 5 倍超に増加すると予測される。したがって、強い CYP1A2 阻害薬とボラシデニブの併用は避け、強い CYP1A2 阻害薬ではない代替療法を検討すること。
- 中程度の CYP1A2 誘導薬（フェニトイン及びリファンピシン）の併用投与により、ボラシデニブの定常状態における C_{max} は 30%、AUC は 40%減少すると予測される。したがって、中程度の CYP1A2 誘導薬ではない代替療法の検討が必要となる可能性がある。

- CYP2C19 の感度の高い基質（S-メフェニトイン）及び CYP3A4 の感度の高い基質（ミダゾラム）とボラシデニブを併用すると、これらの感度の高い基質の全身曝露量がそれぞれ 35%及び 80%超減少すると予測される。したがって、CYP2C19（例：イホスファミド、タモキシフェン）及び CYP3A4（例：シクロスポリン、フェンタニル、エベロリムス、タクロリムス、シロリムス、カルバマゼピン）の感度の高い基質であり、かつ治療域が狭い（NTI）薬剤をボラシデニブと併用すべきではなく、これら 2 種類の CYP450 酵素の感度の高い基質ではない代替療法又は NTI 薬とはみなされない薬剤を用いる必要がある。
- ボラシデニブの併用投与により、ホルモン避妊薬の濃度が低下する可能性がある。したがって、ボラシデニブの投与を受ける被験者は、別の避妊法を検討する必要がある。

3.5　曝露-反応関係の概要

曝露量と安全性の関連性：AG881-C-002 試験、AG120-881-C-001 試験及び AG881-C-004 試験の被験者では、評価した安全性評価項目について、曝露量と事象のリスク増加との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。これらの評価項目には、発疹（全グレード及びグレード 3 以上）、胃腸症状（グレード 2 以上）、肝機能障害［アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍以上で、ビリルビンの ULN の 2 倍以上への増加（±10 日）を伴うものと定義される］、肝酵素値上昇（臨床検査値異常の新規発現又は悪化、全グレード及びグレード 2 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びビリルビン）並びに好中球減少症／白血球減少症（全グレード及びグレード 3 以上）が含まれた。例として、最も高頻度に発現した AE（全グレードのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）について、曝露量（AUC_{avg}）は 263～12,800 ng·h/mL の範囲であった【2.7.2_1.4.6.1】。

全グレードの疲労で統計学的に有意な関連性が認められ、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）として報告された疲労のリスクは、ボラシデニブの曝露量が増加するにつれて低下する。この観察所見の原因は不明である【2.7.2_2.3.3.1】。

曝露量と有効性の関連性：有効性の曝露-反応関係の解析には、ピボタル試験 AG881-C-004 試験のデータを用いた。この試験は、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の神経膠腫が残存又は再発した被験者を対象とし、有効性評価項目は PFS、客観的奏効（OR）［完全奏効（CR）+部分奏効（PR）+最小奏効（mR）］、CR+PR［すべて盲検下独立評価委員会（BIRC）が評価］及び次介入開始までの期間（TTNI）であった。解析の結果、曝露量（AUC_{eot} は 343～12,800 ng·h/mL）と 4 つの有効性評価項目との間に統計学的に有意な関連性は認められず、40 mg QD で投与したときの曝露-反応関係は平坦（曝露量と有効性との間に関連性が認められないことと定義）であることが示された。CR+PR の有効性評価項目の結果は、このカテゴリーのレスポンダー数が 2 例と少なかったことから限定的である【2.7.2_2.3.3.2】。

曝露-反応関係の解析は、海外データから得られた PK 曝露パラメータ並びに有効性及び安全性の評価項目を用いて実施したため、AG881-C-004 試験に組み入れられた日本人被験者のデータは

含まれていない。神経膠腫を有する日本人被験者の数は限られており（N=19）、神経膠腫を有する非日本人被験者の PK 曝露パラメータとも重複していることから、海外データに基づく曝露-反応関係の解析結果に変化はないものと予想される【2.7.2_2.3.3】。

3.6　濃度-QTc 解析の要約

Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）とボラシデニブ血漿中濃度との関係の解析は、以下の 3 つの試験データを用いて行われた：F1 を用いて 10 mg～1,100 mg QD 投与後の血漿中曝露量を検討した AG881-C-001 試験、AG881-C-002 試験、及び AG120-881-C-001 試験。ベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）とボラシデニブ血漿中濃度関係の解析では統計学的に有意な傾きは認められず、Cycle 2 Day 1 の治療用量（50 mg QD F1）及び治療用量を超える用量（200 mg QD F1）投与時の幾何平均 C_{max} において ΔQTcF 予測値の 90%信頼区間（CI）の上限は 1 msec 未満であった【2.7.2_2.3.5】。

4.　有効性の概括評価

予定される効能・効果の主要有効性評価は、2回目の中間解析（IA2）のカットオフ時点（2022年9月6日）で無作為化されていた被験者の AG881-C-004 試験（4.1 項に記載するピボタル試験）の有効性データ、並びに AG881-C-002 試験（4.2.1 項に記載）及び AG120-881-C-001 試験（4.2.2 項に記載）の有効性データに基づく。

独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告【AG881-C-004 Primary CSR_11.1】に従い、2023 年 3 月 7 日に AG881-C-004 試験の盲検を解除した。被験者の投与群の割付けが明らかになり、試験盲検解除時にプラセボを投与されていた被験者には、一定の適格性基準を満たす場合、ボラシデニブ群へのクロスオーバーが選択肢として提供された。主要な有効性評価の結果に加えて、試験盲検解除時点（データカットオフ日：2023 年 3 月 7 日）における追加の有効性評価の結果を 4.1.4 項に示し、ボラシデニブの有効性に関するさらなる情報を提供する。

IA2 のデータカットオフ時点では、AG881-C-004 試験で日本人被験者が無作為化されていなかったため、4.1.1 項から 4.1.4 項に示す AG881-C-004 試験の有効性の要約に日本人被験者は含まれていない。日本人被験者を対象に別途実施された解析の結果は 4.1.5 項に示す。

4.1　AG881-C-004 試験

4.1.1　試験デザイン

AG881-C-004 試験は、前治療が手術のみであり、大部分が非造影病変で、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有し、WHO 分類 2016 年版によるグレード 2 の残存又は再発乏突起膠腫及び星細胞腫患者を対象とする、現在進行中のボラシデニブの第 III 相、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。全身化学療法又は RT を含むその他の前治療歴がなく、治験担当医師が化学療法又は放射線療法を直ちに必要としないと判断した患者を対象とした。

適格な被験者は、ボラシデニブ 40 mg QD 群又はボラシデニブに対応する経口投与のプラセボ群に 1：1 の割合で無作為に割り付けられ、中央画像判定の進行（PD）又は許容できない毒性が

確認されるまで、又は試験治療の同意撤回又はその他の中止基準に該当するまで 28 日サイクルで反復投与を受ける。治験実施医療機関が判定した 1p19q 状態（共欠失又は非共欠失）及び治験実施医療機関が評価したベースライン時の腫瘍の大きさ（最長径 2 cm 以上又は 2 cm 未満）に基づき層別化が行われた。中央画像判定で PD が確認された時点で、プラセボ群に無作為化されていた被験者については、治験担当医師が適切と判断し、かつ被験者が治験実施計画書に規定されたクロスオーバーの適格性基準を満たす場合、クロスオーバーによりボラシデニブの投与を受ける選択肢が与えられた。

主な試験デザインの特徴の概要は、【2.7.3_1.2.1】に記載する。試験デザインの詳細及び試験実施の根拠は、【AG881-C-004 Primary CSR_9】に記載する。

本試験の主要目的は、前治療が手術のみであった *IDH1* 又は *IDH2* 変異を有するグレード 2 の残存又は再発乏突起膠腫及び星細胞腫患者を対象に、BIRC が画像判定で評価した PFS に基づき、ボラシデニブの有効性をプラセボと比較して示すことであった。本試験の主な副次目的は、TTNI に基づき、ボラシデニブの有効性をプラセボと比較して示すことであった。【2.7.3_1.2.1.2】に要約したように、主要評価項目及び主な副次評価項目は、その試験計画段階で利用可能な文献に基づき想定された。

最大の解析対象集団（FAS）に基づく PFS の 2 回の中間解析及び最終解析（FA）は、群逐次デザインにより事前に計画された。主要評価項目及び主な副次評価項目において頑健な解析及び解釈を行うために、事前に計画された IA2 は十分に高い情報分数でデザインされた。

試験デザイン並びに主要評価項目及び主な副次評価項目の設定根拠

1.2.2 項に概説したように、グレード 2 の *IDH* 変異を有する神経膠腫患者に対して承認された治療薬はない。非造影病変を有するグレード 2 の *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者に対する現在の標準治療の選択肢は積極的経過観察であり、これにより、繰り返される外科的切除、RT 及び化学療法に伴う既知の短期及び長期毒性を延期できる。これらの非根治的治療アプローチに伴う毒性は、悪性脳腫瘍以外は健康である若年成人が大部分を構成するこの患者集団において特に影響を与える。積極的経過観察により、毒性の強い治療を延期できるものの、潜在的な臨床的悪化の可能性を示す画像所見上の進行が明らかとなるまで、本疾患は増殖し正常な脳組織への浸潤は継続している。したがって本試験は、画像所見上の進行を遅らせ、ベースラインの神経認知、発作管理、並びに生活の質を維持し、毒性の高い治療による追加治療介入の必要性を遅らせる積極的経過観察の代替としてボラシデニブを評価するために、プラセボ対照試験としてデザインされた。

申請者は試験計画期間中に、[redacted]及び[redacted]について FDA 及び CHMP から異なる科学的助言を受けた（表 8:3）。[redacted]

[redacted]

主要評価項目

本ピボタル試験は、BIRC が本疾患の最も客観的かつバイアスのない評価として適用した標準化された画像効果判定基準に基づき、PFS を主要評価項目としてデザインした。主要評価項目である PFS は、無作為化日から画像判定で PD が最初に記録された日（BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って判定）又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。BIRC による改訂 RANO-LGG を用いた中央画像判定において PD が確認されなかった被験者又は死亡した被験者の PFS は、最終の疾患評価日で打ち切りとした。

画像判定での PD は改訂 RANO-LGG に基づき定義した。この改訂は、バイアスを最小限に抑えるために、標準的な RANO-LGG 基準に以下の変更を加えるものであった。

- BIRC の判定者が、臨床データ（手術日を除く）及び治験担当医師の評価を閲覧できないようにした
- 主観的な測定である臨床的悪化を評価基準から削除した
- 登録前及び治験期間中は神経膠腫の治療のためのステロイド使用（通常は症候性血管原性浮腫の影響を軽減するために使用）を禁止した。

本患者集団において画像判定での PD を伴わない臨床的進行がまれであることは、画像判定での PD を伴わない臨床的進行により盲検下での投与を中止した被験者が、無作為化された 331 例のうち、プラセボに無作為化された 1 例のみであったことを示す試験結果によってさらに裏付けられている。したがって、臨床的進行のみの症例を PFS イベントから除外しても、主要評価項目に有意な影響が及ぶことはなかった。

なお、*IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫がびまん性増殖パターンを示すため、RANO-LGG 基準を用いた場合、これらの腫瘍の画像判定による評価は特に困難となる [52)]。RANO-LGG を用いた評価における既知の課題を克服するため、本試験では複数の対策を講じた。画像取得は、BIRC 画像検査手順書及び治験実施医療機関固有の画像検査マニュアルの両方に定義された画像検査手順を用いて標準化した。さらに、専門性のレベルが読影者間の一致率に影響を及ぼす可能性があるため、腫瘍科の経験がある専門医研修を受けた神経放射線科医が BIRC により選定された。最後に、固定化継続読影方式を採用して主要評価項目の結果読影に用いた。この方式では可能な限り同じ読影者が同じ被験者のすべてのスキャンを評価する [52)]。

盲検下独立評価委員会の役割

これ以外で本試験に関与することのない独立した神経放射線科医で構成される BIRC（MedQIA, LLC）が、BIRC 画像検査手順書に従って以下を評価した。

- 本試験への組入れを目的とした画像判定による適格性（MRI で評価可能な測定可能な非造影病変、及び造影病変が存在する場合は最小、非結節性、測定不能であることの中央検査機関による確認）
- 標準化された固定化継続二重読影方式（すなわち、2 名の読影者＋必要に応じて判定）を用いた改訂 RANO-LGG（結果読影）に基づく腫瘍縮小効果
- TGR のための腫瘍量（二次腫瘍量読影）
- クロスオーバーの可否を決定するための中央画像判定による PD の確認（リアルタイムでの PD の確認）（読影者 1 名、判定なし）。

画像判定での疾患進行の中央検査機関による確認手順

治験担当医師による画像判定での PD 評価（治験実施計画書に概説）後、記録された画像判定での PD をメディカルモニター（治験治療に対して盲検化）がレビューし、それに伴って盲検独立読影者による進行の中央判定を開始した。

BIRC が中央画像判定で PD と確認し、治験薬の投与を中止した被験者は、投与群の割付けについて盲検解除した。盲検解除時にプラセボ群に無作為化されていたことが判明した被験者は、治験実施計画書に規定された特定の適格性基準を満たしている場合、ボラシデニブ群へのクロスオーバーが許可された。ボラシデニブ群に無作為化されていたことが判明した被験者は、中央画像判定で PD が確認された後にボラシデニブを継続することは許可されなかった。

主な副次評価項目

主な副次評価項目である TTNI は、画像判定での PD を遅延させるという臨床的意義を示すために選択された。この評価項目は、地域及び治療にあたる医師によって様々な診療パターンがあり、また個々の患者の意向が治療の決定及び次の介入のタイミングに影響を及ぼし得ることを主な理由として、癌領域における有効性を確立するための主要評価項目として利用されていない。介入の選択の有無及び介入の時期によらず、画像検査による腫瘍増殖の経時的な変化は介入を決定する中心的な要素であり、通常は臨床的な悪化が認められる前に用いられる。また、PD 時における次の介入の選択は治験担当医師及び患者の判断にも左右される。治験薬の投与中止後、クロスオーバーの選択肢を含め、患者にとってどの介入が適切かどうかの判断は、治療を担当する治験担当医師に委ねた。

TTNI は、無作為化からその後の最初の抗がん療法（プラセボ群に無作為化された後にクロスオーバーした被験者のボラシデニブを含む）の開始又は原因を問わない死亡までの期間と定義した。被験者がその後の抗がん療法を開始しなかった場合、又はデータカットオフ日までに死亡しなかった場合、TTNI は最後に生存が確認された日付で打ち切りとした。TTNI の解析は事前に規定された階層的検定手順及び α 消費関数を用いて行い、ボラシデニブの投与が追加介入の必要性の遅延と関連しているかどうかを適正に評価した。

その他の副次評価項目

ボラシデニブの臨床的ベネフィット（BIRC 及び治験担当医師による奏効評価）を、以下を含むその他の副次的な有効性評価項目及び臨床的評価項目によりさらに評価した。腫瘍量別の TGR、OR［最良総合効果（BOR）が CR+PR+mR］、CR+PR、奏効までの期間（TTR）、CR+PR までの期

間、奏効期間（DOR）、CR+PR 期間、OS、及び Functional Assessment of Cancer Therapy - Brain（FACT-Br）を用いた健康関連の生活の質（HRQOL）。その他の探索的臨床評価項目には、*IDH* 変異を有するグレード 2 の神経膠腫患者におけるボラシデニブの直接的な臨床的ベネフィットの可能性を完全に評価するため、神経認知機能及び痙攣発作活動性を含めた。

クロスオーバーの許容

本試験をデザインするにあたり、申請者は、臨床開発プログラム及び患者支援団体に関係する両分野の外部の臨床専門家に試験要素に関する助言を求めた。PD が中央で確認された時点でのプラセボ群からボラシデニブ群へのクロスオーバーは、プラセボ群に無作為化されて既に積極的な経過観察がなされ、一連の採血を含む多数の治験評価を受けている被験者に、進行時にボラシデニブの投与を受ける選択肢がなかったことに対する倫理的配慮として、臨床医及び患者／支援者からのフィードバックに基づき、本試験に追加された。

重要な点として、前述のとおり、次の介入に関する意思決定は極めて主観的かつ多数の要素に左右されることから、ボラシデニブ群へのクロスオーバーは必須ではなかった。プラセボ群に無作為化された被験者がクロスオーバーを許可されるためには、臨床的に安定しており、治験実施計画書に規定された適格性基準を満たしている必要があった。治験実施計画書では、盲検解除及びクロスオーバーの適格性評価の前に、治験担当医師が記録した画像判定での進行を、BIRC が中央で確認することが必要であった。BIRC が画像判定での PD を確認した場合にのみ、患者の治療割付けが治験担当医師に通知された。その後、プラセボを投与された被験者については、治験担当医師がクロスオーバーを含む考え得る最良の次の介入を検討した。ボラシデニブ群に無作為化された被験者は、中央の画像判定で PD が確認された後にボラシデニブを継続することは許可されなかった。

PFS、TTNI 及び OS に対するクロスオーバーの影響

PFS は、ボラシデニブの抗腫瘍活性及び臨床的ベネフィットを直接評価するための客観的な臨床的に意味のある評価項目であり、申請者は、BIRC による PD の中央判定を通じて、クロスオーバーが当該評価項目に及ぼす影響を最小限に抑えるための予防策を講じた。

TTNI は、無作為化からその後の最初の抗がん療法（プラセボ群に無作為化された後にクロスオーバーした被験者のボラシデニブを含む）の開始又は原因を問わない死亡までの期間と定義した。ボラシデニブ群へのクロスオーバーが認められた被験者は次の介入として記録されたが、申請者は、特定の介入の妥当性に関する意思決定は、治療担当医師による患者の評価に依存すると考えている。治験実施計画書では、進行が確認されてから事前に規定された期間内にクロスオーバーに移行する必要はないとしている。European Association of Neuro-Oncology（EANO）及び National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の治療ガイドラインのいずれも、*IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫に対し、PD 後に追加して watch-and-wait 療法の期間を設けることを推奨していない。したがって、中央判定で PD が確認され、クロスオーバーの候補者であった患者は、別の治療を開始すると予想された。この実施方法のパターンは、治験担当医師の評価による進行確認から後続治療開始までの期間中央値（1.68 カ月）及びボラシデニブへのクロスオーバーまでの期間

中央値（1.31 カ月）が比較的短いことに反映されている【5.3.5.3_有効性に関する統合解析（ISE）Table 14.2.2.1.2.d】。

データカットオフ時点で、77 例が次の介入を開始していた。そのうち 74 例が次の治療開始前に中央判定で PD が確認され、52 例がボラシデニブにクロスオーバーし、22 例が他の治療を受けた。このことは、進行後も経過観察を継続することは、本疾患において一般的な方法ではないという前提を裏付けている。

プラセボ群からクロスオーバーへ移行した被験者では、直近の手術からボラシデニブ投与開始までの期間中央値は 38 カ月であった【5.3.5.3_ISE Table 14.2.2.1.3.d】。クロスオーバー以外の別の介入を開始した被験者では、直近の手術から次の介入までの期間中央値は 39 カ月であった。特に、これらの中央値は、本患者集団における直近の手術から次の介入までの期間が約 36 カ月と予測された文献と同等であり、一致している [53) -55)]。このことはさらに、現行の実施方法が、当初の watch-and-wait アプローチ後に、進行後の介入を開始することを支持することを示している。

クロスオーバーを含むその後の治療は OS に影響を及ぼす。この疾患における生存期間は 10 年を超えると予測されており、この評価項目を、ボラシデニブの臨床的ベネフィットの指標として適時に評価することは現実的ではない。IA2 のデータカットオフ時点で、いずれの群でも死亡は報告されなかった。生存期間の追跡調査は、治験実施計画書に従って、最終被験者の無作為化後最長 5 年間、又は治験実施計画書に規定された基準【AG881-C-004 CSR_9.1】を満たすまで継続して収集する予定である。しかし、グレード 2 及びグレード 3 の神経膠腫のいずれにおいても、PFS の改善は、PCV 療法+ RT 併用と RT 単独を比較したアジュバント試験において OS と相関していることが示されている [56) -57)]。したがって、臨床的に意味のある PFS の延長は、グレード 2 及びグレード 3 の神経膠腫における病勢コントロールと臨床的ベネフィットの重要な指標となる。

患者集団

選択基準及び除外基準は、表 4:1 に概説するように、ピボタル第 III 相試験（AG881-C-004 試験）で適切な患者選択を確実に行えるようデザインされた。

表 4:1　AG881-C-004 試験の主な適格性基準の根拠

適格性基準	根拠
• *選択基準：*12 歳以上かつ体重 40 kg 以上	本若年患者集団におけるボラシデニブの有効性の評価を可能にするため、12 歳以上の患者を対象とした。*IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫は青年後期に発現する可能性があり、成人と同様の管理及び予後をたどることから、これら患者の組入れが許可された。青年患者の組入れは、低悪性度神経膠腫（LGG）の疫学及び青年患者と成人患者における薬物曝露の類似性を支持するデータに基づいた[47)]。さらに、IDH は小児癌の成長又は進行に大きく関連するものとして FDA の小児分子標的リストに含まれていることから、本試験は、Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials[58)] の FDA ガイダンスとの整合性を考慮してデザインされた。体重 40 kg は、12 歳のおよその体重中央値であり、一般に薬物 PK 又は安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさない体重範囲の下限であるため、適格な体重として選択した[58)]。
• *選択基準：*組織学的に確定診断された *IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異を有するグレード 2 の乏突起膠腫又は星細胞腫（WHO 分類 2016 年版に基づく）で、残存病変又は再発病変を有する患者。 • *選択基準：*プレスクリーニング期間中に中央検査機関による検査により *IDH1*（IDH1-R132H/C/G/S/L 変異バリアント検査）又は *IDH2*（IDH2-R172K/M/W/S/G 変異バリアント検査）遺伝子変異状態にある疾患が確認され、治験実施医療機関の検査（例：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション、シーケンシング）により 1p19q 状態が入手可能である患者。	ボラシデニブは変異型 IDH1/2 阻害薬であるため、本分子の有効性の検証を行うためには、*IDH1* 又は *IDH2* 遺伝子変異陽性の神経膠腫の選択が不可欠であった。神経膠腫で最もよくみられる対立遺伝子である *IDH1*-R132H、及び *IDH1* 非 R132H 変異と *IDH2*-R172 変異を含む non-canonical な変異の両方を捕捉するためには、中央検査機関での IDH 変異の確認が必要であった。*IDH1*-R132H は通常、免疫組織化学検査で検査されるが、non-canonical な変異の検査は必ずしも行われるわけではない。FDA の要件（8.3 項）に従い、診断システムの開発を裏付けるため、中央検査機関での確認を行った。 さらに、乏突起膠腫（1p19q 共欠失）と星細胞腫（1p19q 共欠失なし）の間で治療に対する反応性に差があることが知られていることから、1p19q の状態は層別因子として必要とされ、両投与群でのバランスが保たれるようにした。

適格性基準	根拠
• *選択基準：*神経膠腫に対する手術（生検、亜全摘術、肉眼的全摘術）を少なくとも 1 回受けたことがあり、直近の手術は無作為化日の 1 年（-1 カ月）以上 5 年（+3 カ月）以内に行われ、化学療法や放射線療法を含む他の抗癌剤治療を過去に受けておらず、治験担当医師の見解では直ちに化学療法や放射線療法を必要としない患者。 • *選択基準：*Karnofsky Performance Scale（KPS）スコア（16 歳以上の被験者）又は Lansky Play Performance Scale（LPPS）スコア（16 歳未満の被験者）が 80%以上 • *除外基準：*原発巣又は腫瘍拡大による脳幹病変、治験担当医師の判断により腫瘍による臨床的に意義のある機能障害又は神経認知欠損（手術による障害は許容される）、又はコントロール不良の痙攣発作（日常生活動作を妨げる持続性の痙攣発作、及び少なくとも一つの併用レジメンを含む 3 ラインの抗てんかん薬レジメンの無効と定義）などの特徴が、治験担当医師により高リスクと評価された患者。	これらの適格性基準は、登録された被験者が直近の手術後の積極的な経過観察期間が既に 1 年以上経過しており、RT 又は化学療法に対する緊急の必要性を示す高リスク基準を満たさないことを保証するために設定された。 手術後の許容期間は、試験全体の仮定に影響を及ぼす可能性がある急速な増殖又は非常に緩徐な増殖の腫瘍のいずれかの登録を避けるために設定した。また、患者集団がプラセボ対照試験に適格な臨床的に安定している患者で構成されることも確認された。
• *選択基準：*スクリーニング時に BIRC が確認した MRI 評価可能、測定可能、造影剤で増強されない疾患を有する患者（2D T2 強調 MRI 又は 2D T2 強調 fluid attenuated inversion recovery MRI、スライス厚 4 mm 以下でスライス間ギャップなしで評価）。測定可能な非造影病変は、1 cm × 1 cm 以上（二方向）の標的病変が一つ以上あることと定義する。最小、非結節性、測定不能な造影病変であることが BIRC により中央判定され、直近の 2 回のスキャン（スクリーニング時のスキャンを含む）間で変化がない造影は許容される。	この基準は、大部分が非造影病変を有するグレード 2 の *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者であることを確認するために設定された。また、BIRC による再測定が可能となるように、ベースライン時に測定可能病変を有することが確認された。初期の試験結果に基づくと、ボラシデニブは、画像検査によってより侵襲的な腫瘍の徴候（すなわち、結節性、進行性の造影病変）を示さない大部分が非造影な腫瘍において予備的有効性を示した。したがって、この基準により、ボラシデニブが最も頑健な予備的有効性を示した被験者を適切に選択した。

選択基準及び除外基準の完全な一覧は、【AG881-C-004 治験実施計画書第 4.0 版_4.2, 4.3】にそれぞれ記載されている。

18 歳未満の被験者の登録

グレード 2 及びグレード 3 の神経膠腫の疫学、並びに青年患者及び成人患者における同程度の薬物曝露量を裏付けるデータ[47)]を考慮して、ピボタル第 III 相試験に 12 歳以上の被験者の登録を認めた。他の選択基準及び除外基準に加え、12 歳以上かつ体重が 40 kg 以上の被験者を対象とすることで、このサブグループの試験適格性を担保した。

米国では、小児患者における成人型神経膠腫を含むグレード 2 及びグレード 3 の神経膠腫の年齢調整年間発症率は 100,000 人あたり 0.53 人未満である[2)]。この集団では、*IDH1/2* 変異の予測有病率は 3%～4%の範囲であり、小児 *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫の発症率は非常にまれであるこ

とを示している。申請者は、これらの被験者を特定する可能性を高めるため、本試験の実行可能性評価及び試験実施段階において誠意に取り組んできた。

実行可能性評価期間中、申請者は、米国を含む22ヵ国の治験実施医療機関候補252カ所から、12カ月間平均で診察した18歳未満の患者数に関する情報を収集した。申請者は、小児神経腫瘍学の専門センターでありカナダ脳腫瘍コンソーシアムの一部である、カナダの [redacted] にも連絡したが、登録予測が非常に低かったため、同院は本試験への参加を拒否した。実行可能性評価に基づき、年間平均で18歳未満の患者10名以上診察する治験実施医療機関3施設、年間平均で18歳未満の患者3名以上を診察する12施設を含めた。

世界各地での試験の開始準備中、各国の規制要件を考慮して、ドイツ及び日本では小児患者の組入れは行わないこととした。したがって、これらの国で選択された治験実施医療機関はいずれも、国別の治験実施計画書の改訂【AG881-C-004 CSR 治験実施計画書_20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付第[redacted]版（ドイツのみ）及びAG881-C-004 CSR 治験実施計画書_20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付第[redacted]版（本邦のみ）】に基づき、18歳未満の患者を登録できなかった。

試験実施の開始時、治験実施医療機関への試験開始時来院時に、参加治験実施医療機関は12歳以上の被験者を特定することの重要性についてトレーニングを受けた。さらに、20[redacted]年[redacted]月に実施された世界各地の治験実施医療機関への電話連絡では、AG881-C-004試験に小児患者を組み入れることを強調し、これらの患者を特定することの重要性を強調した。

IA2のデータカットオフ時点で、18歳未満の被験者2例が特定され、1例は中央検査機関で*IDH*検査による確認を行うのに十分な腫瘍組織がないため、スクリーニング前に不適格と判断された。2人目の被験者は無作為化の時点で1[redacted]歳であり、主要有効性解析の対象となった。この被験者はプラセボ群に無作為化された。試験の盲検解除後、被験者にはクロスオーバーしてボラシデニブの投与を受ける選択肢が提示されたが、この時点で被験者は既に18歳であった。

4.1.2　有効性評価の評価項目

BIRCの評価によるPFSの主要評価項目、TTNIの主な副次評価項目、及びその他の副次的有効性評価項目及び探索的有効性評価項目の概要を、4.1.1項及び【2.7.3_1.2.1.2】に示す。試験の目的及び評価項目の完全な一覧は、【AG881-C-004 Primary CSR_8】に記載する。

4.1.3　統計解析法

ピボタル第III相試験の統計手法の概要を【2.7.3_1.2.1.5】に示す。

主要有効性評価項目：主要有効性解析では、ハザード比（HR）0.6を90%以上の検出力で検出するよう片側層別ログランク検定を用いてPFS期間を2投与群間で比較した。

主な副次的有効性評価項目：HR 0.636を80%以上の検出力で検出するよう片側層別ログランク検定を用いてTTNIを2投与群間で比較した。

BIRCの評価によるPFS及びTTNIの両方について、ログランク検定では1p19q状態及びベースラインの腫瘍の大きさにより層別化した。無作為化時の層別因子により層別化したCox比例ハザードモデルを用いて、PFS及びTTNIのHR及び95% CIを推定した。検定方法の詳細は、【AG881-C-004 試験 統計解析計画書（SAP）_6.2.1】に記載する。

中間解析：本試験は、事前に規定した3回の解析による群逐次デザインに従う。IA1（PFSイベント約55件で無益性）、IA2（PFSイベント約123件で優越性及び無益性）、FA（PFSイベント約164件でFA）。有効性の境界を決定するγファミリー（-24）α消費関数、及び無益性の境界（non-binding）を決定するγファミリー（-5）β消費関数を用いる。事前に規定した中間解析で有効性の境界を超えると本試験で判定された場合、FAは不要であり、IA2を最終解析とみなす。

4.1.4　有効性の結果

IA2のデータカットオフ日は、2022年9月6日であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、独立データモニタリング委員会（IDMC）はIA2データレビューミーティングを開催した。本試験は事前に計画したIA2で主要評価項目及び主な副次評価項目を満たし、有効性が早期に示されたためIDMCの勧告に従い、2023年3月に盲検を解除した。したがって、IA2の結果を最終版とみなす。IA2のデータカットオフ日時点で、観察された情報分数は主要評価項目で82%（PFSイベント164件中135件）、主な副次評価項目で51%（TTNIイベント152件中77件）であった。試験盲検解除時点（データカットオフ日：2023年3月7日）の追加の有効性評価結果を4.1.4.4.1.1項（BIRCの評価によるPFS）及び4.1.4.4.3項（全生存期間）に示す。

本邦での最初の被験者はIA2のデータカットオフ日（2022年9月6日）後である2022年12月[redacted]日に無作為化されたため、4.1.1項から4.1.4項に示すAG881-C-004試験の有効性の要約には日本人被験者は含まれていない。日本人被験者を対象に別途実施された解析の結果は4.1.5項に示す。

4.1.4.1　被験者の内訳

合計331例の被験者を、ボラシデニブ群（N=168）又はプラセボ群（N=163）に1：1の割合で無作為に割り付けた。ボラシデニブ群の1例が治験薬投与前に同意を撤回した。中間解析のデータカットオフ時点で、プラセボ群（58.3%）よりもボラシデニブ群（78.0%）で投与を継続していた被験者の方が多かった。両群全体で最も頻度が高かった投与中止理由は、中央判定によるPDであり、ボラシデニブ群（14.3%）よりもプラセボ群（36.2%）で多く認められた【2.7.3_2.1.1.1】。

4.1.4.2　無作為化時点での層別因子

ベースライン時の1p19q共欠失状態及び腫瘍の大きさの層別因子は、投与群間で類似しており、バランスは良好であった。

染色体1p19q共欠失状態：ウェブ自動応答システム（IWRS）による無作為化の時点で、ボラシデニブ群及びプラセボ群の被験者のそれぞれ52.4%及び51.5%が1p19q共欠失状態であった【2.7.3_2.1.1.3】。1p19q共欠失状態のデータは、eCRFから入手した場合と同じであった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.1.2.2】。

ベースライン時の腫瘍の大きさ：無作為化の時点で、ボラシデニブ群及びプラセボ群の被験者のそれぞれ82.7%及び84.0%で、腫瘍の大きさの最長径が2 cm以上であった【2.7.3_2.1.1.3】。

4.1.4.3　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

ピボタル第 III 相試験に登録された試験対象集団は、対象患者集団の人口統計学的特性を反映している。ベースライン特性は本試験の両群でバランスが取れており、若年［ボラシデニブ群及びプラセボ群の年齢の中央値はそれぞれ41歳（範囲：21～71歳）及び39歳（範囲：16～65歳）］及びその他の点では健康（1 例を除く全被験者で KPS 80%超）な患者集団を反映していた【2.7.3_[表 2:2, 表 2:3]】。両群全体で、被験者は、最後の手術から無作為化までの期間【AG881-C-004 CSR_Table 14.1.9】で示されるように、中央値 2.4 年間の積極的な経過観察を受けており、大半（85.8%）が *IDH*-R132H 変異を有する腫瘍を有していた【2.7.3_表 2:3】。

4.1.4.4　ボラシデニブ投与に対する奏効の評価

4.1.4.4.1　主要評価項目：無増悪生存期間

IA2 のデータカットオフ日時点で、追跡調査期間の中央値（95% CI）は、ボラシデニブ群で 13.7 カ月（11.2 カ月、14.1 カ月）、プラセボ群で 14.1 カ月（11.1 カ月、15.2 カ月）であった。ボラシデニブ群は、プラセボ群と比較して BIRC の評価による PFS を統計学的に有意に改善し、HR は 0.39（95% CI：0.27～0.56、P=0.000000067）であった。PFS 中央値は、ボラシデニブ群で 27.7 カ月［95% CI：17.0 カ月、評価不能／推定不能（NE）］、プラセボ群で 11.1 カ月（95% CI：11.0～13.7）であった。いずれのイベントも PD であり、いずれの群でも死亡は報告されなかった【2.7.3_2.1.2.1】。

治験担当医師の評価による PFS は、BIRC による評価である主要有効性解析と一致していた。治験担当医師の評価による PFS は、プラセボ群と比較してボラシデニブ群で改善し、HR は 0.35（95% CI：0.23, 0.54、P=0.000000243）であった。ボラシデニブ群では PFS 中央値が評価不能であった（95% CI の下限は 27.1 カ月）。プラセボ群の PFS 中央値は 14.1 カ月（95% CI：11.2～18.5）であった【2.7.3_2.1.2.3.2】。

感度分析：異なる打ち切り規則【2.7.3_1.2.1.5.3】の使用を含む事前に計画した感度解析により、PFS の主要解析【2.7.3_2.1.2.1】と一貫した結果が得られた。

サブグループ解析：PFS の結果は、解析したすべてのサブグループでボラシデニブ群の方が優れていた【2.7.3_図 2:2】。

対立遺伝子による PFS の解析：BIRC の評価による PFS は、*IDH1* R132H 変異陽性の腫瘍及び *IDH1* R132H 以外の変異陽性の腫瘍を有する被験者の両方で一貫してボラシデニブの方が優れていた。*IDH1* R132H 変異陽性の腫瘍を有する被験者では、PFS 中央値はボラシデニブ群（N=146）では 27.7 カ月であったのに対して、プラセボ群（N=138）では 11.1 カ月であり、HR は 0.34（95% CI：0.22、0.51）であった。*IDH1* R132H 以外の変異陽性の腫瘍を有する被験者では、PFS 中央値はボラシデニブ群（N=22）で 16.6 カ月、プラセボ群（N=25）で 11.1 カ月であり、HR は 0.72（95% CI：0.26、1.99）であった【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.2.1.1.5.d】。

4.1.4.4.1.1　主要評価項目：試験盲検解除時点までの BIRC の評価による無増悪生存期間

6 カ月間の追跡調査データを追加した試験盲検解除時点（2023 年 3 月 7 日）で、情報分数の 96%（158/164 PFS イベント）に相当する 158 件の PFS イベントが観測された。追跡調査期間の中央値はボラシデニブ群で 17.7 カ月（95%CI：16.7、19.4）、プラセボ群で 16.7 カ月（95%CI：16.4、19.9）であった【AG881-C-004 CSR Addendum 2_Table 14.2.1.1.1】。

ボラシデニブ群では、プラセボ群と比較して BIRC の評価による PFS が改善し、HR は 0.35（95%CI：0.25、0.49）であった。PFS 中央値は、ボラシデニブ群で評価不能（95%CI 下限値は 22.1 カ月）、プラセボ群で 11.4 カ月（95% CI：11.1、13.9）であった。全てのイベントは PD であり、いずれの群でも死亡は報告されなかった【2.7.3_2.1.2.1.1 表 2:5】。

4.1.4.4.2　主な副次評価項目：次介入開始までの期間

ボラシデニブ群では、プラセボ群と比較して TTNI が統計学的に有意に改善し（HR=0.26、95% CI：0.15～0.43、P=0.000000019）、次介入又は死亡のリスクが 74%低下した【2.7.3_2.1.2.2】。TTNI 中央値はプラセボで 17.8 カ月（95% CI：15.0～NE）であり、ボラシデニブでは到達しなかった。TTNI の 95% Hall-Wellner 信頼限界と Kaplan-Meier プロットを、【5.3.5.3_ISE Figure 14.2.2.1d】に示す。

サブグループ解析：TTNI の結果は、解析したすべてのサブグループでボラシデニブ群の方が優れていた【2.7.3_図 2:4】。

4.1.4.4.3　その他の副次的有効性評価項目

腫瘍増殖率

ボラシデニブ群に無作為化された被験者では、投与後の腫瘍量が 6 カ月ごとに平均 2.5%（TGR：-2.5%、95% CI：-4.7%～-0.2%）減少したのに対し、プラセボ群に無作為化された被験者では 6 カ月ごとに平均 13.9%（TGR：+13.9%、95% CI：11.1%～16.8%）増加したことから、ボラシデニブは腫瘍縮小を誘発し、プラセボを投与した被験者のデータは継続的な腫瘍増殖を示した【2.7.3_2.1.2.3.1】。

客観的奏効率及び奏効期間

ボラシデニブの投与により、持続的な客観的奏効が認められた。

ボラシデニブ群に無作為化された被験者の BIRC の評価による客観的奏効率（ORR）は 10.7%（95% CI：6.5%～16.4%）であり、BIRC の評価による PR が 2 例、mR が 16 例であった。ORR のオッズ比は 4.88（95% CI：1.56～15.25、P＝0.003）であった。プラセボ群では ORR が 2.5%（95% CI：0.7%～6.2%）であり，PR は報告されず，mR は 4 例であった。PR 及び mR に加えて、SD は、ボラシデニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 139 例及び 144 例であり、BOR として報告された。治験担当医師の評価による ORR は BIRC の評価と一致しており、ボラシデニブの方が優れていた【2.7.3_2.1.2.3.3】。

ボラシデニブ群で奏効を達成した被験者 18 例において、BIRC の評価による DOR 中央値は 16.6 カ月（95% CI：2.8～16.6）、プラセボ群（n=4）では DOR は NE であった。BIRC 評価において、

イベントが発生せずに継続した被験者数は、プラセボ群［4 例（2.5%）］よりもボラシデニブ群［15 例（8.9%）］で多かった【2.7.3_2.1.2.3.3】。

奏効までの期間

BIRC の評価による TTR の中央値（範囲）は、ボラシデニブ群で 11.0 カ月（3～17 カ月）、プラセボ群で 6.9 カ月（3～11 カ月）であった。これらの結果は治験担当医師の評価による TTR と一貫していた【2.7.3_2.1.2.3.4】。

全生存期間

データカットオフ時点で、いずれの投与群にも死亡した被験者はいなかった。OS 追跡調査期間の中央値は、投与群間で一貫しており、ボラシデニブ群 14.0 カ月（95% CI：12.9～15.4）、プラセボ群 14.3 カ月（95% CI：12.7～15.4）であった【2.7.3_2.1.2.3.5】。

盲検解除された 2023 年 3 月 7 日時点で、ボラシデニブ群（N=168）の 1 例がボラシデニブの最終投与 354 日後の OS 追跡調査期間中に疾患進行により死亡した。

健康関連 QOL（FACT-Br）

AG881-C-004 試験では、複数の HRQOL 測定のほか、一連の神経認知機能検査が実施された【AG881-C-004 Primary CSR_9.5.3】。

使用された主要な HRQOL 質問票は、physical wellbeing 及び functional wellbeing を含む複数のドメインから成る Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain（FACT-Br）であった。

ベースライン時の FACT-Br データは、ボラシデニブ群で 92.9%、プラセボ群で 87.7%から得られた【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.8.2.6】。

いずれの群の被験者も、FACT-Br 総スコア、physical wellbeing 及び functional wellbeing 下位尺度を含む下位尺度スコアが高かった【AG881-C-004 Primary CSR_[Table 14.2.8.2.2, Table 14.2.8.2.5]】。

これらの高いスコアは、米国での集団のスコアと同程度であり、脳腫瘍を含む癌患者の一般集団で観察されたスコアよりも高かった[59),60)]。

これらの所見は、疾患経過の初期にこれらの患者の生活の質が高いことが知られていることを反映している。

Cycle 13 までのすべての来院時において、評価のための来院を実施した被験者のうち質問票に回答した被験者の割合は、いずれの群でも 75.2%以上であった【5.3.5.3_ISE Table 99.1】。

FACT-Br 総スコアは、Cycle 13 までの両群で同程度に一貫しており（FACT-Br 総スコアは 200 点満点であり、スコアの範囲は、ボラシデニブ群で 161.0～169.0、プラセボ群で 161.0～165.0）、HRQOL が高いレベルで維持されていることが示された【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.8.2.6】。

さらに、physical wellbeing 下位尺度スコア（家族の介護に関する質問を含む）又は functional wellbeing 下位尺度スコア（仕事の能力に関する質問を含む）は、アンカーに基づく方法又は分布に基づく方法を用いた場合、プラセボ群と比較してボラシデニブ群で悪化は治療期間（中央値）を通じて認められなかった【AG881-C-004 Primary CSR_[Table 14.2.8.2.2, Table 14.2.8.2.5]】。

同様に、trial outcome index 及び brain cancer subscale【AG881-C-004 Primary CSR_[11.1.3.8, Table 14.2.8.2.7, Table 14.2.8.2.1]】を含む他の FACT-Br にも悪化は認められなかった。

EuroQol 5 次元、5 レベル質問票からのデータも同様の所見を示し、プラセボ群と比較してボラシデニブ群に悪化は認められなかった【AG881-C-004 Primary CSR_Table 14.2.10.1】。

ベースライン時の神経認知機能に関しては、予想された通り、これらの患者は、規範的データと比較して精神運動機能、注意、実行機能、作業記憶に軽度の障害を示したが、プラセボ群との比較及びボラシデニブ群のベースラインとの比較において悪化は認められなかった【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.4.1】。結論として、これらのデータから、患者の生活の質及び神経認知がボラシデニブ投与中も保持され、ボラシデニブの臨床的ベネフィットは患者の生活の質又は神経認知の悪化を犠牲にするものではないことを示している。

4.1.4.4.4　探索的有効性評価項目

悪性転化までの期間

悪性転化までの期間に関するデータは【2.7.3_2.1.2.3.7】に詳述する。

悪性転化は、グレード 2 の神経膠腫の自然経過の一部である。AG881-C-004 試験では、悪性転化の定義として、グレード 2 からグレード 3 又はグレード 4 への変化を含む保守的な定義が用いられた。

悪性転化率にはばらつきがあることが知られており、25～75%の範囲で、星細胞腫の方が乏突起膠腫よりも悪性転化率が高い [20), 61)-65)]。悪性転化率はアルキル化剤で治療した患者で最も高かったが、手術のみを受けた患者でも 25%以上の割合で自然発生的な悪性転化が起こった。星細胞腫を有する被験者を対象とした単一施設の試験では、初回診断から悪性転化までの期間の中央値は、グレード 2 からグレード 3 で 47.5 カ月、グレード 2 からグレード 4 で 46.9 カ月であった [61)]。他の試験においても悪性転化率及び悪性転化までの期間は同様であったことが報告されている [20), 61)-65)]（。

全体として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、ボラシデニブ投与後に悪性転化が認められた被験者 15 例において、初回診断から悪性転化までの期間は 25.9～102.1 カ月であり、星細胞腫の被験者でより頻繁に認められたが、いずれも文献と一致している【5.3.5.1 Outputs for M2 ducuments Table 14.2.9.2, Listing 16.2.4.7.2.1】。しかしながら、AG881-C-004 試験における悪性転化率は文献で報告されているものよりも著しく低かった。さらに、ボラシデニブにクロスオーバーした後に悪性転化が認められた 6 例うちの 2 例は、ボラシデニブの投与を受けた期間が 6 カ月未満であり極めて短かったことから、これらの悪性転化はボラシデニブの投与開始前に起こっていたことが示唆される [61)]。これら被験者で観察された腫瘍の転化は、ボラシデニブへの曝露によるものではなく、これらの被験者における疾患の自然経過の一部として起こった可能性が高いと結論づけられた。

痙攣発作活動性

痙攣発作に関するデータから、本試験に登録された被験者のほとんどに痙攣発作の既往歴があり、痙攣発作のコントロールのために少なくとも 1 つの抗痙攣薬を使用していたことが示されている。ベースライン時に活動性の痙攣発作を報告した被験者の割合は両群で低く、Cycle 13 まで

痙攣発作を報告した被験者の数は概して低かった。プラセボ群と比較して、ボラシデニブ群では痙攣発作活動性に臨床的に意味のある改善又は悪化は認められなかった【2.7.3_2.1.2.3.7】。

神経認知機能

本解析では、ボラシデニブ又はプラセボの投与を受けた被験者において、Cycle 13 まで神経認知機能が維持されることが示されている【2.7.3_2.1.2.3.7】。

4.1.5　日本人被験者のサブセット

AG881-C-004 国際共同試験は 2020 年 1 月[redacted]日に開始された。日本における本試験開始の決定はその後に行われ、安全性導入期を含むものとした。安全性導入期は 2022 年[redacted]月[redacted]日に開始され、用量制限毒性（DLT）評価は 20[redacted] 年 [redacted] 月に完了した。安全性導入期の完了後、日本において無作為化期が開始され、最初の被験者が 2022 年 12 月 [redacted] 日に無作為化された。

日本での被験者は IA2 のデータカットオフ日（2022 年 9 月 6 日）後に無作為化されたため、4.1.4 項に要約した IA2 の結果に日本人被験者のデータは含まれていない。2023 年 3 月 7 日、本試験は IDMC の勧告に従って盲検解除され、その時点でプラセボの投与を受けていた被験者（日本で登録された被験者を含む）には、一定の適格性基準を満たす場合、ボラシデニブへのクロスオーバーが選択肢として提供された。試験盲検解除後、プラセボ群に無作為化された 9 例全例がボラシデニブ群へクロスオーバーし、試験参加を継続していたすべての被験者からのデータ収集を継続した。日本人被験者のデータは、全被験者が 12 カ月以上 PFS について追跡された時点、PD のため治験担当医師により中止された時点、又は試験参加の同意を撤回した時点、のいずれか早い方の時点で、PFS 及びその他の評価項目について解析した。

日本で登録された被験者を対象としたデータカットオフ（2024 年 3 月 14 日）時点の有効性解析結果を 4.1.5.4 項に示す。20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日のデータカットオフ時点のデータに基づく追加の有効性の結果を 4.1.5.4.3.1 項（BIRC の評価による PFS）及び 4.1.5.4.5 項（全生存期間）に示す。

4.1.5.1　試験デザイン

国際共同試験の治験実施計画書（改訂[redacted]版、第[redacted] 版）が本邦向けに改訂された（改訂[redacted]版。第[redacted] 版、第 [redacted] 版）。国際共同試験の治験実施計画書からの主な変更点は【2.7.3_1.2.1.6.1】に概説する。

4.1.5.2　有効性評価の評価項目

有効性の主要評価項目である BIRC の評価による PFS 及び主な副次評価項目である TTNI を定義し、以下を対象に解析した。

- 本邦で無作為化し、無作為化された治療群によって分類したすべての被験者（FAS の日本人被験者）。
- 本邦で無作為化し、ボラシデニブを 1 回以上投与したすべての被験者［日本解析対象集団（JAS）］。

FAS の日本人被験者について、有効性の主要評価項目である BIRC の評価による PFS 及び主な副次評価項目である TTNI は、国際共同試験の SAP に規定するものと同じ方法論を用いて定義し、解析した【AG881-C-004 Primary CSR_添付資料 16.1.9】。

JAS について、有効性の主要評価項目である BIRC の評価による PFS 及び主な副次評価項目である TTNI は、以下のとおりに定義した。

- PFS：ボラシデニブ初回投与から BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って画像中央判定で PD であることを最初に確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早いほうまでの期間。BIRC が改訂 RANO-LGG 基準に従って画像中央判定で確認した PD 又は死亡が発生しなかった被験者の無増悪生存期間は、最後の腫瘍評価時点で打ち切った。
- TTNI：ボラシデニブ初回投与からその後の抗がん療法が最初に開始された時点又は死因を問わない死亡までの期間。被験者がその後の抗がん療法を行わなかった場合又はデータカットオフ日までに死亡しなかった場合は、TTNI は生存が最後に確認された日で打ち切った。

有効性のその他の評価項目は、TGR、BOR、OR、TTR、DOR、OS、FACT-Br スコアで測定した HRQOL、及び治験担当医師の評価による PFS などであった。有効性のその他の副次評価項目及び探索的評価項目の解析は JAS のみを対象に実施した。

4.1.5.3　統計解析法

統計手法の概要を【2.7.3_1.2.1.6.2.2】に示す。

4.1.5.4　有効性の結果

4.1.5.4.1　被験者の内訳

無作為化期における治療開始前に、3 例を安全性導入期に登録し、連続した 28 日サイクルでボラシデニブ 40 mg QD を非盲検下で投与した【2.7.3_2.1.3】。2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で、1 例が安全性導入期で投与を継続していた【2.7.4_6.1】。1 例が治験担当医師の評価による疾患進行により投与を中止した。また 1 例が TEAE により投与を中止したが、これは用量制限毒性ではなかった。

安全性導入期の完了後、合計 16 例の日本人被験者をプラセボ（9 例）又はボラシデニブ（7 例）のいずれかに無作為化し、投与した。2023 年 3 月 7 日の盲検解除時点で、日本人被験者 13 例が無作為化されており、治験薬の投与を継続していた（プラセボ群：8 例、ボラシデニブ群：5 例）。3 例は盲検解除後に無作為化された（ボラシデニブ群：2 例、プラセボ群：1 例）。盲検解除後にプラセボ群の 9 例全例が、ボラシデニブ 40 mg QD にクロスオーバーした。

2024 年 3 月 14 日の時点で、13 例（81.3%）がボラシデニブの投与を継続していた。投与中止理由は TEAE［2 例（12.5%）］及び治験担当医師の評価による PD［1 例（6.3%）］であった。

本臨床概要に示す有効性の要約は、特に明記がない限り、ボラシデニブを 1 回以上投与された日本人被験者（JAS）16 例のデータに基づくものである。安全性導入期に登録された 3 例のデータは【AG881-C-004 JPN CSR Addendum】に被験者別の一覧として示し、有効性の要約から除外する。

4.1.5.4.2　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

AG881-C-004 試験の日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、全体的に国際共同試験の集団と比較して星細胞腫よりも乏突起膠腫を有する被験者の割合が高かったものの、国際共同試験の IA2 患者集団と同様であった。日本人被験者は若年者［年齢中央値：44 歳（範囲：29～77 歳）、ほとんどの被験者が 65 歳未満］で、対象疾患を有する以外は健康（全被験者の KPS：80%超）であった【2.7.3_[表 2:7, 表 2:8]】。被験者の約 3 分の 2（62.5%）が乏突起膠腫の組織学的サブタイプを有し、3 分の 1（37.5%）が星細胞腫であった【2.7.3_表 2:8】。1 例を除くすべての被験者が *IDH1* 変異陽性の腫瘍を有し、これら全例（93.8%）に *IDH* R132H 変異陽性の腫瘍を認めた。1 例は *IDH2* R172K 変異陽性の腫瘍を認めた。日本人被験者は、最後の手術から無作為化までの期間として示される中央値で 2 年間の積極的な経過観察下にあった【2.7.3_表 2:8】。

4.1.5.4.3　日本人被験者におけるボラシデニブ投与に対する奏効の評価

特に明示がない限り、以下の項では、JAS の日本人被験者で観察された臨床的有効性の要約を示す。

4.1.5.4.3.1　主要評価項目：無増悪生存期間

追跡調査期間中央値は、11.1 カ月（95% CI：8.4、11.1）であった。PFS 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 で推定した PFS 率は 100%であった。PD のイベント及び死亡は報告されなかった【2.7.3_2.1.3.2.1】。

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日をデータカットオフ日とした追加解析において、追跡調査期間中央値は 22.1 カ月（95% CI：16.3、22.2）、PFS 中央値は評価不能のままであった。24 カ月時点での Kaplan-Meier で推定した BIRC の評価による PFS 率は 62.9%（27.1、84.9）であった。4 件の PD イベントが発生し、死亡は報告されなかった。

治験担当医師の評価による PFS は、BIRC による評価である主要解析と同程度であった。12 カ月時点での Kaplan-Meier で推定した PFS 率は 93.8%（95% CI：63.2、99.1）であり、PD イベントは 2 件報告された。BIRC の評価による PFS と治験担当医師の評価による PFS における PFS イベントの不一致率は 12.5%であった【2.7.3_2.1.3.2.3.2】。

FAS の日本人被験者における主要有効性解析の結果は JAS と同様であった。

4.1.5.4.4　主な副次評価項目：次介入開始までの期間

12 カ月時点での TTNI 率は 93.8%（95% CI：63.2%、99.1%）であった。1 例（6.3%）が 1 種類以上のその後の抗がん療法を開始した【2.7.3_2.1.3.2.2】。

FAS の日本人被験者では、プラセボ群の全例（N=9）にボラシデニブへのクロスオーバーによる TTNI イベントが生じた。プラセボ群に無作為化された全例がプラセボの初回投与後 4 カ月以内にボラシデニブにクロスオーバーした。

4.1.5.4.5　その他の有効性の評価項目

腫瘍増殖率

データカットオフ時点で、ボラシデニブを投与した被験者（N=16）では投与後の腫瘍量に増加はなく、6 カ月ごとの腫瘍量の平均変化率は 0%（95% CI：-11.0%、12.4%）であった【2.7.3_2.1.3.2.3.1】。ボラシデニブの投与により腫瘍増殖がなかったことは、国際共同試験の IA2 対象集団のボラシデニブ群で認められた効果と一致していた【2.7.3_2.1.2.3.1】。

客観的奏効（最良総合効果）

ボラシデニブの投与により、日本人被験者における持続的な客観的奏効が認められた。BIRC の評価による ORR は 6.3%（95% CI：0.2%、30.2%）であり、mR が 1 例、SD が 15 例であった。治験担当医師の評価による ORR は 0%（95% CI：0.0、20.6）であった【2.7.3_2.1.3.2.3.3】。これら結果は、国際共同試験の IA2 対象集団のボラシデニブ群で認められたものと一致していた（4.1.4.4.3 項）。

奏効までの期間及び奏効期間

1 例が BIRC の評価による mR を達成した。mR までの期間は 4.3 カ月、また mR の期間は 8.15 カ月間であった【2.7.3_2.1.3.2.3.4】。

全生存期間

データカットオフ時点（2024 年 3 月 14 日）で死亡イベントはなかった。OS 追跡調査期間の中央値は 11.4 カ月（95% CI：10.9、12.4）であった【2.7.3_2.1.3.2.3.5】。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした追加解析において、OS 追跡調査期間の中央値は 22.6 カ月（95% CI：22.2、23.5）であり、JAS において死亡が報告された被験者はいなかった。

健康関連の生活の質（FACT-Br）

ボラシデニブの投与を 1 回以上受けた日本人被験者（JAS、N=16）において、ベースライン時の平均（範囲）FACT-Br 総スコア（満点は 200）は 156.0（89、190）であった。これは国際共同試験の IA2 対象集団におけるボラシデニブ群（N=168）でのベースライン時の FACT-Br 総スコアと一致している【2.7.3_2.1.2.3.6】。国際共同試験の IA2 対象集団で実施された解析に基き、これらの高いスコアは、米国での一般集団のスコアと同程度であり、脳腫瘍を含む癌患者で観察されたスコアよりも高かった[59),60)]。

これらの所見は、疾患経過の初期にこれらの患者の生活の質が高いことが知られていることを反映している。国際共同試験の IA2 対象集団でのボラシデニブ群及びプラセボ群の被験者と一致してデータカットオフ時点で解析された最新の時点（Cycle 13）まで、JAS（N=16）において FACT-Br の総スコア、下位尺度スコアともにベースライン後の悪化は認められなかった。Cycle 13 において平均総スコアは 155.8 であった。投与終了時において（n=3）、平均総スコアは 132.8 であった【2.7.3_2.1.3.2.3.6】。

人口統計学的特性及びベースライン特性、FACT-Br における影響

全体として、JAS において組織学的サブタイプとして乏突起膠腫を有する被験者（65.2%）が星細胞腫を有する被験者（37.5%）より多かったことを除き、日本人サブセットの被験者（JAS、N=16）のベースライン疾患特性及び人口統計学的特性は国際共同試験のボラシデニブ群（N=168）と一致していた（表 4:2）。

表 4:2　ボラシデニブ群の人口統計学的及びベースライン特性［AG881-C-004 試験：JAS（N=16）、国際共同試験の IA2 対象集団 FAS（N=168）］

	Vorasidenib JAS N=16	**Vorasidenib Non-Japanese (N=168)**
Age (years)		
Median (min, max)	44.0 (29, 77)	40.5 (21, 71)
Sex, n (%)		
Male	10 (62.5)	101 (60.1)
Female	6 (37.5)	67 (39.9)
Karnofsky Performance Scale Score, n (%)		
100	11 (68.8)	90 (53.6)
90-80	5 (31.3)	77 (45.8)
Time from last surgery for glioma to randomization (years)		
Median (min, max)	2.0 (1, 5)	2.5 (0.2, 5.2)
Tumor size at baseline (cm)		
≥2 cm	14 (87.5)	139 (82.7)
<2 cm	2 (12.5)	29 (17.3)
Chromosome 1p19q co-deletion status		
Co-deleted	10 (62.5)	88 (52.4)
Not co-deleted	6 (37.5)	80 (47.6)

Source: Module 2.7.3, Table 9, Table 10, Table 14, and Table 15.

日本人（JAS、N=16）及び国際共同試験の IA2 対象集団の非日本人（ボラシデニブ群、N=168）の間に FACT-Br を含むベースラインの因子において特定の差がなかったことを考慮すると、これらは 12 カ月時点での PFS 率を含む有効性の結果に影響は及ぼさないと予想される。

4.1.5.4.6　探索的評価項目

悪性転化までの期間

データカットオフ時点（2024 年 3 月 14 日）で、JAS（N=16）において病理組織学的に悪性転化が確認された被験者はいなかった【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.3.7 (JAS)】。

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted]日をデータカットオフ日とした追加解析で、JAS において病理組織学的に悪性転化が確認された被験者はいなかった【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Listing 16.2.4.7.2.2】。

痙攣発作活動性

痙攣発作に関するデータから、ベースライン時には、JAS の 16 例全例に痙攣発作の既往歴があり、その多くは［9 例（56.3%）］が痙攣発作のコントロールのために 1 つ以上の抗痙攣薬を使用

していた。ボラシデニブ投与開始前 30 日以内の痙攣発作の報告例はなく、ベースライン後に、痙攣発作活動性に顕著な差は認められなかった【2.7.3_2.1.3.2.3.7】。

神経認知機能

JAS における神経認知機能の解析は、症例数が少ないため実施できなかった。神経認知機能の結果を【AG881-C-004 JPN CSR】に示す（【2.7.3_2.1.3.2.3.7】を参照）。

4.2　その他の有効性評価試験

以下の項では、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験で認められた臨床的有効性の概要を示す。第 I 相用量漸増試験（AG881-C-002 試験、4.2.1 項）では、神経膠腫を含む固形腫瘍を有する被験者に対するボラシデニブ投与の予備的有効性が示された。本試験では、非造影の *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫を有する被験者において、病勢コントロール期間の延長が PFS 中央値（36.8 カ月）及び ORR（18%）によって示され、ボラシデニブの優れた有効性が示された。この予備的な有効性をさらに検討するため、AG120-881-C-001 試験（4.2.2 項）では、ボラシデニブの作用機序、脳移行性及び提案用量で観察された有効性を確認した。

4.2.1　AG881-C-002 試験

AG881-C-002 試験は、*IDH* 変異を有する神経膠腫を含む進行性固形癌患者を対象に、ボラシデニブの安全性及び予備的有効性を評価するためにデザインされた第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験である。AG881-C-002 試験の主な試験デザインの特徴の概要を【2.7.3_1.2.2】に示す。本試験では、*IDH* 変異を有する神経膠腫患者におけるボラシデニブの予備的安全性及び有効性を裏付けるデータを提供し、非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫に対するボラシデニブの選択的活性を概説した。試験結果から、非造影病変を有する *IDH* 変異陽性神経膠腫におけるボラシデニブの開発の根拠が得られた。

4.2.1.1　患者集団

登録されたすべての被験者は、*IDH1/2* 変異が確認され、初回の標準的な治療後に再発した又は奏効しなかった組織学的又は細胞学的に確認された神経膠腫を含む固形癌患者であった。登録された非造影病変を有する神経膠腫患者集団は、以下の場合を除き、第 III 相ピボタル試験（AG881-C-004 試験）に登録された患者集団と類似していた：第 I 相試験では、手術、化学療法、RT 又は試験的治療（イボシデニブ又は enasidenib を含む）などの前治療を 1 回以上受けたことがある被験者を組み入れた。さらに、評価可能な疾患を有する被験者は、本試験への参加に適格であった。

4.2.1.2　有効性評価の評価項目

本試験では、BOR、ORR、TTR、DOR、TGR の変化及び PFS に基づき、神経膠腫を有する被験者における予備的な臨床効果を評価した。統計手法の概要を【2.7.3_1.2.2.3】に示す。

4.2.1.3　有効性の結果

4.2.1.3.1　目的

計 52 例の神経膠腫患者（非造影病変を有する神経膠腫 22 例及び造影病変を有する神経膠腫 30 例）が登録され、ボラシデニブが投与された。非造影病変を有する神経膠腫が認められた 22 例のうち、5 例はカットオフ日時点で投与を継続していた。投与中止の最も頻度が高かった理由は PD［13 例（59.1%）］であった。非造影病変を有する神経膠腫被験者の投与期間の中央値（範囲）は、29.96（1.0、80.5）カ月であった【2.7.3_2.2.1.1】。

4.2.1.3.2　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、対象患者集団を反映していた。非造影病変を有する神経膠腫被験者 22 例の年齢の中央値（範囲）は 47（16～73）歳であった。治療歴のある被験者の登録が可能であり、被験者 14 例（63.6%）が全身療法歴を有し、21 例（95.5%）が手術歴を有していた【2.7.3_[2.2.1.2, 2.2.1.3]】。

4.2.1.3.3　ボラシデニブ投与に対する奏効の評価

本試験の結果から、非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫被験者において、ボラシデニブによる PFS の延長及び病勢コントロールが示された。造影病変を有する被験者では、ボラシデニブの臨床的ベネフィットは限定的であった。

さらに、非造影病変を有する神経膠腫被験者では、PR が 1 例（4.5%）、mR が 3 例（13.6%）を含む被験者 4 例（18.2%）において、治験担当医師の評価による ORR（RANO‐LGG 基準）により示される持続的な奏効が認められ、DOR は 11.8～57.0 カ月であった。さらに、非造影病変を有する神経膠腫被験者 16 例（72.7%）では BOR が SD であり、そのうち 8 例では標的腫瘍病変の二方向積和が 10%以上減少した。非造影病変を有する神経膠腫被験者では、ボラシデニブの PFS 中央値は 36.8 カ月（95% CI：14.9～60.2）であった【2.7.3_2.2.2】。

利用可能な腫瘍量測定評価を受けた被験者 18 例では、6 カ月あたりの投与後 TGR 推定値は 3.4%（95% CI：1.4%～5.4%）であった。本試験で推定される TGR は、ピボタル第 III 相 AG881-C-004 試験で推定される投与後 TGR と同様である（4.1.4.4.3 項）。

さらに、非造影病変を有する神経膠腫被験者では、スクリーニング時に 5 例でグレード 3 の *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫が認められた。これらの被験者の PFS 中央値は約 41 カ月であり、非造影病変を有する神経膠腫被験者と一致していた。また、5 例中 2 例で BOR は mR であった。本試験で観察された全体的な臨床的有効性データから、グレード 2 及びグレード 3 の非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性腫瘍は、ボラシデニブ投与に対する奏効が同様であったが、造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫は、グレードにかかわらず、ボラシデニブに対する奏効が限定的であったことが示された【5.3.5.3_ISE Table 14.2.1.1.a, Table14.2.3.1.a】。

4.2.2　AG120-881-C-001 試験

AG120-881-C-001 試験は、ボラシデニブの脳移行性を確認し、切除検体中の 2-HG の未治療の対照検体に対する減少率を測定するためにデザインされた。AG120-881-C-001 試験の主な試験デザインの特徴の概要を、【2.7.3_1.2.3】に示す。

4.2.2.1　患者集団

組織学的又は細胞学的に確認されたグレード 2 又はグレード 3 の再発乏突起膠腫又は星細胞腫（WHO 分類 2016 版に基づく）を有し、治験実施医療機関での検査で *IDH1*-R132H 遺伝子変異が確認され、治験実施医療機関での検査で既知の 1p19q 又は ATRX 変異状態が確認され、かつ臨床的切除の候補であるが、緊急に手術が適応とならない患者。

4.2.2.2　有効性評価の評価項目

AG120-881-C-001 試験の主要解析では、ボラシデニブ 50 mg QD 投与後の腫瘍中 2-HG 濃度を未治療の対照群と比較した。改訂 RANO-LGG[66) -67)] に従い、治験担当医師により、ボラシデニブ投与の奏効を評価した。統計手法の概要を【2.7.3_1.2.3.3】に示す。

4.2.2.3　有効性の結果

4.2.2.3.1　被験者の内訳

非造影病変を有する神経膠腫被験者計 24 例がボラシデニブの投与を受け、カットオフ日時点で 12 例（50%）が投与を継続していた。最も頻度が高かった投与中止理由は PD［9 例（37.5%）］であった。ボラシデニブを投与された全被験者（N=24）の全投与期間の中央値（範囲）は、38.23（2.0～47.1）カ月であった【2.7.3_2.3.1.1】。

4.2.2.3.2　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、対象患者集団を反映していた。ボラシデニブの投与を受けた被験者の年齢の中央値（範囲）は 49 歳（範囲：31～75 歳）であった。全被験者の KPS スコアは 80～100 であった。ほとんどの被験者は、スクリーニング時にグレード 2 の腫瘍を有していた。

全体として、登録された患者集団は、以下の場合を除き、ピボタル第 III 相試験（AG881-C-004 試験）と同様であった：本試験では、手術、化学療法、RT 又は試験的治療（イボシデニブ又は enasidenib を含む）などの前治療を 1 回以上受けたことがある被験者を組み入れた【2.7.3_[2.3.1.2, 2.3.1.3]】。さらに、被験者は 2～4 カ月以内に外科的切除の適応となる必要があった【AG120-881-C-001 CSR_添付資料 16.1.1】。

4.2.2.3.3　ボラシデニブ投与に対する奏効の評価

####### 4.2.2.3.3.1　主要有効性評価項目 – 2-HG 抑制

提案用量では、ボラシデニブは未治療の対照腫瘍と比較して、切除腫瘍において 90%超の 2-HG 抑制を示し、脳移行性及び作用機序が確認された【2.7.3_2.3.2.1】。脳組織及び血漿中の 2-

HG 抑制及びボラシデニブの PK に関する詳細は、【2.7.2_2.2.2.4】及び【AG120-881-C-001 CSR_11】に記載する。

4.2.2.3.3.2　副次有効性評価項目 – 治療効果

術後の臨床効果が認められ、AG881-C-002 試験で認められた予備的有効性シグナルがさらに確認された。

データカットオフ時点で、ボラシデニブ 50 mg QD コホートの被験者において、PFS 中央値（95% CI）は 41.4 カ月（2.4～NE）であった【2.7.3_2.3.2.4】。

ボラシデニブ 50 mg QD 投与を受けた被験者では、ORR が 50.0%（95% CI：23.0～77.0）であり、このうち PR が 3 例、mR が 4 例で持続的な最良結果を示した。一方 4 例は SD が最良効果であった【2.7.3_2.3.2.2】。

4.3　ピボタル第 III 相試験の頑健性

単一ピボタル試験の結果は、試験デザイン及び結果が以下を示すことから、単一ピボタル試験申請の前提条件 [68] を満たすと考えられる。

内的妥当性及びバイアスの欠如：

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について投与群間でバランスが取れていること、二重盲検試験デザイン、BIRC が評価した主要評価項目、プラセボ投与被験者のクロスオーバー前に BIRC が疾患進行を確定するという厳格な要件、進行及び盲検解除が記録された後のボラシデニブ投与の継続を認めないこと。

外的妥当性：

ピボタル試験（AG881-C-004 試験）及び第 I 相試験（AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験）の試験対象集団は、予定される効能・効果の適用となる患者集団を代表するものである。

臨床的意義及び統計学的有意性の程度：

大部分が非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者に対して外科的介入後に使用可能な承認された標的療法がないため、申請者は、PFS 及び TTNI に認められた改善は臨床的に意味があると考えている。被験者が引き続き無増悪であり、投与期間中も生存しており、臨床的に意味のある期間において、より毒性の高い介入を受ける必要がないことは、この患者集団における臨床的ベネフィットをもたらす。これらのデータ及びその他の副次有効性評価項目（TGR、ORR、DOR）の結果を総合し、ボラシデニブの臨床的ベネフィットが示された。

データの品質：

ピボタル試験（AG881-C-004 試験）及び第 I 相試験 2 件（AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験）は、確立された研究原則及び ICH GCP ガイドラインに従い、適切なモニタリング及び品質監査により実施した。

内的一貫性：

主要及び主な副次評価項目は、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患サブグループの事前に規定した解析すべてにおいて、ボラシデニブを支持する一貫したベネフィットを示した。

PFS 及び TTNI に加えて、ORR 及び TGR を含む他の有効性評価項目において、ボラシデニブの投与によるベネフィットが認められた。

中心効果：

AG881-C-004 試験【AG881-C-004 CSR_Table 14.1.3】の治験実施医療機関 67 カ所のうち、地域別のサブグループ解析では、PFS 及び TTNI において、西欧、北米及びその他の国々の治験実施医療機関で一貫した治療ベネフィットが示されている【2.7.3_[図 2:2, 図 2:4]】。

検定した仮説の妥当性：

IDH1 及び IDH2 変異タンパク質の機能獲得活性を直接阻害することにより、2-HG の異常な産生が阻害され、悪性細胞の分化、細胞増殖の減少、腫瘍増殖及び疾患進行の遅延を介して臨床転帰に影響を及ぼす。

非臨床データ及び臨床データは、ボラシデニブによる 2-HG 濃度の低下を裏付けている。

4.4　有効性に関する結論

ボラシデニブは、IDH1/2 タンパク質の強力な選択的二重阻害薬であり、非臨床試験及び臨床試験の両方で 2-HG の減少が示されている。ピボタル第 III 相 AG881-C-004 試験のデータに基づき、ボラシデニブは大部分が非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者において頑健な臨床的ベネフィットを示し、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験という 2 つの第 I 相試験のデータによりさらに裏付けられた。

ボラシデニブは、主要評価項目である PFS において統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示し（HR=0.39、95% CI：0.27～0.56、片側 P=0.000000067）【2.7.3_2.1.2.1】、プラセボと比較して進行又は死亡のリスクが 61%減少したことを反映した【2.7.3_表 3:1】。主要評価項目である PFS に使用した BIRC の判定結果と治験担当医師が評価した PFS との一致を、【2.7.3_2.1.2.3.2】に示す。全体として、一致率はこの患者集団で予測される発現率の範囲内であり [69]、両群間で不一致事象が同様に分布し、潜在的なバイアスが軽減された。

この PFS の改善は、ボラシデニブ群における主な副次評価項目である TTNI の統計学的に有意な改善によりさらに裏付けられ、新たな介入を開始するリスクが 74%低下したことが示された【2.7.3_2.1.2.2】。PFS 及び TTNI はいずれも、事前に規定したすべてのサブグループで一貫した結果を示し、疾患進行の遅延の臨床的意義を示した【2.7.3_[図 2:2, 図 2:4]】。

試験盲検解除時点（データカットオフ日：2023 年 3 月 7 日）までの主要有効性評価項目（BIRC の評価による PFS）の解析は、IA2 の主要解析と一貫した結果を示しており、追加の 6 カ月間の追跡調査データにおいてもボラシデニブの有効性が維持されていることが示された【2.7.3_2.1.2.1.1】。

TGR は、辺縁不整及び浸潤パターンを有するびまん性神経膠腫の腫瘍量及び増殖率の測定に適した新規の画像評価項目である。3D 測定による病変の評価により、従来の 2D 評価と比較して腫瘍増殖動態の理解を深めることができる。TGR 解析ではさらに、ボラシデニブ群の抗腫瘍効果が示され、6 カ月ごとの腫瘍量の平均減少率は 2.5%であったのに対し、プラセボ群では 6 カ月ごとの腫瘍量増殖率の平均増加率は 13.9%であった。これらの結果から、ボラシデニブが腫瘍縮小及

び TGR の低下を誘導したことが示されており、これは、*IDH* 変異を有する神経膠腫患者の神経認知障害の主な理由であることが知られている正常な脳組織への腫瘍浸潤を失速、遅延、及び回復させるボラシデニブの能力を反映している[70)]。

また、HRQOL、神経認知機能及び痙攣発作データから、ボラシデニブの投与を受けている患者は HRQOL の維持、神経認知機能の安定、及び痙攣発作コントロールの維持が認められている。

ピボタル第 III 相試験（AG881-C-004 試験）で認められた有効性は、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験で認められた有効性と類似していることにより裏付けられている。AG881-C-002 試験では、非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者における ORR は 18.2%、PFS 中央値は 36.8 カ月（95% CI：14.9～60.2）であった。AG120-881-C-001 試験では、データから、ボラシデニブには脳移行性があり、非投与対照と比較して 2-HG 濃度が 90%超低下することが示された。さらに、術後に 50 mg の素錠を投与した患者では ORR が 50%、PFS の中央値は 41.4 カ月（95% CI：2.4～NE）であった。

18 歳未満の被験者は 2 例のみが登録されたが［AG881-C-004 試験（プラセボ群に無作為化）では 1 例、参考資料とする AG881-C-002 試験では 1 例］、AG881-C-004 試験のデータから、以下に基づき 18 歳未満の患者におけるボラシデニブの投与が適切であることが示唆されている：

- 成人及び小児患者に発現する成人型 *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫における既知の生物学的、管理及び予後の類似性
- 母集団 PK シミュレーションに基づく曝露量の予測される類似性
- ボラシデニブの全体的に管理可能な安全性プロファイル

曝露量マッチングアプローチを用いると、青年被験者の用量は、体重 40 kg 以上の青年被験者では 40 mg、体重 40 kg 未満の青年被験者では 20 mg 投与したとき、青年被験者の曝露量は成人の曝露量に一致する（3.3.4 項）。

全体として、単一ピボタル試験の結果は、内的妥当性及びバイアスの欠如を示している。本試験は二重盲検試験であり、両群間で人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のバランスが取れていた。無作為化前に *IDH1/2* 変異判定を中央検査機関で確認し、BIRC により評価した大部分が測定可能な非造影病変を中央判定する必要がある。さらに、本試験では、盲検解除前に BIRC による疾患進行の確認が必要であり、クロスオーバーが許容され、主要評価項目の完全性が担保された。加えて、ピボタル試験（AG881-C-004 試験）及び第 I 相試験（AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験）の試験対象集団は、予定される効能・効果の適用となる患者集団を代表するものである。これらの試験は、確立された研究原則及び ICH GCP ガイドラインに従って実施され、データの品質を確保するために適切なモニタリング及び品質監査が行われた。

結論として、大部分が非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫患者に対して外科的介入後に使用可能な承認された標的療法がないため、PFS 及び TTNI の頑健な改善は臨床的に意味がある。進行の遅延、急性及び長期毒性を有することが知られている治療の必要性の延期、並びに神経認知機能への影響は、これらの若年患者及びその他の点では健康な患者における臨床的ベネフィットを反映している。これらのデータ及びその他の副次有効性評価項目（TGR、ORR、DOR）の結果を総合し、ボラシデニブの臨床的ベネフィットが示された。

日本人被験者における有効性に関する結論

全体として、日本人被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、国際共同試験の IA2 集団及び対象患者集団と一致していた。日本人被験者におけるボラシデニブの有効性は、IA2 の時点で、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群（N=168）で確認された有効性の臨床的に意味のある結果と一貫していた。

プラセボ群ではボラシデニブへのクロスオーバー前の投与期間が短期間［中央値：1.61 カ月（範囲：0.4～3.1）］であったため、FAS 集団の日本人被験者におけるボラシデニブ群とプラセボ群の PFS 及び TTNI の結果を比較する際には、慎重に解釈する必要がある【5.3.5.1_Outputs for M2 documents Table 14.1.16.d】。日本人被験者におけるボラシデニブ投与の有効性評価は、JAS（無作為化され、クロスオーバーなく、又はクロスオーバー後にボラシデニブを 1 回以上投与された全被験者）の主要評価項目及び副次評価項目の結果に焦点を当てて行われた。JAS の結果を以下に示す。

- BIRC の評価による PFS 中央値は評価不能であった。12 カ月時点での PFS 率は 100%（95% CI：NE、NE）で、国際共同試験の IA2 集団から得られたボラシデニブ群（73.8%）の結果と一貫していた。
- 12 カ月時点での TTNI 率は 93.8%（95% CI：63.2%、99.1%）で、国際共同試験の IA2 集団から得られたボラシデニブ群の TTNI 率（90.1%）とも一貫していた。
- 6 カ月ごとの TGR は 0%（95% CI：-11.0%、12.4%）であった。ボラシデニブの投与により腫瘍増殖がなかったことは、国際共同試験の IA2 集団から得られたボラシデニブ群の効果の結果と一貫していた。

JAS の被験者数は限られているため、慎重にデータを解釈する必要はあるが、JAS における主要評価項目（BIRC の評価による PFS）の解析結果（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）においても、追加の 10 カ月間の追跡調査データにおいてボラシデニブの有効性が維持されていることが示された。

5.　安全性の概括評価

すべての試験を通じて、ボラシデニブは F2 を用いた推奨用量である 40 mg QD（及び F1 を用いた 50 mg 用量）において忍容性が良好であり、安全性に関連する用量調整及び投与中止の発生率が低いことに反映されるように、神経膠腫患者において管理可能な安全性プロファイルであった。TEAE は主に低グレードで非重篤であった。

ピボタル試験である AG881-C-004 試験でボラシデニブ群に無作為化された被験者で認められた TEAE の種類の性質、重症度及び重篤度は、プラセボ群の被験者、並びに第 I 相試験である AG881-C-002 試験（神経膠腫を含む進行固形癌）及び AG120-881-C-001 試験（非造影病変を有する神経膠腫を対象とした周術期試験）の被験者で認められたものと同様であった。AG881-C-001 試験（進行性血液悪性疾患）から、ボラシデニブの安全性プロファイルを裏付ける詳細なデータが得られている。

肝毒性は、ボラシデニブの主な安全性所見である。第 I 相 AG881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験の実施中における非臨床及び臨床所見に基づき、肝トランスアミナーゼ上昇は、ボラシデニブの特定されたリスクとみなされ、ボラシデニブの治験実施計画書に注目すべき有害事象（AESI）として記載され、治験実施計画書に特定の用量変更ガイダンスが作成された。

ボラシデニブの推奨用量は 40 mg QD の経口投与である。体重が 40 kg 未満の 12 歳以上の患者については、推奨用量は 20 mg QD の経口投与である。PK シミュレーション及び限られたデータに基づくと、ボラシデニブの推奨用量 40 mg QD 投与を受けた体重 40 kg 以上の成人及び青年、又はボラシデニブ 20 mg QD 投与を受けた体重 40 kg 未満の青年との間に、臨床的に意味のある曝露量の差は予測されない。ボラシデニブの全体的な安全性プロファイル及び同様の曝露-安全性関係の仮定を考慮すると、成人と青年（12 歳以上 18 歳未満）の安全性の結果に予測される差はない。

5.1　データの統合

本邦における本初回製造販売承認申請の安全性評価は、主にピボタル試験である AG881-C-004 試験［IA2 のデータカットオフ日（2022 年 9 月 6 日）時点で無作為化されていた被験者、及び AG881-C-004 試験の国際共同試験の IA2 患者集団を含め、ボラシデニブ 40 mg QD を投与した全神経膠腫コホート］並びに第 I 相試験である AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験の 2 試験の被験者のデータに基づくものである。2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点における AG881-C-004 試験の日本人被験者の安全性データには安全性導入期に登録された 3 例及び無作為化期に登録された 16 例が含まれているが、本データは統合安全性解析には含まれておらず、5.10 項に別途要約する。

安全性に関する統合解析（ISS）には、AG881-C-004 試験［IA2 のデータカットオフ日（2022 年 9 月 6 日）時点］、AG881-C-002 試験、AG120-881-C-001 試験、AG881-C-001 試験のデータが含まれ、以下の集団を解析するために実施された：ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた統合神経膠腫集団、ボラシデニブ用量別の統合神経膠腫集団、ボラシデニブ用量別の神経膠腫集団を含むすべての固形癌、及び血液悪性疾患集団。統合安全性解析及び提示に使用するこれらの集団及び関連するサブセットは、【2.7.4_[1.1.2, 1.1.3]】に定義し、【臨床的安全性の概要（SCS）／ISS 統計解析計画書　第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）】に詳述する。ISS に関する表は【5.3.5.3】に示す。

以下の項では、主要統合集団であるボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫集団からの安全性データについて記載する。「ボラシデニブ 40 mg QD」という用語は、F2 を用いたボラシデニブ 40 mg QD 投与及び F1 を用いたボラシデニブ 50 mg QD 投与を受けた被験者のデータを指す。統合データの要約を【2.7.4】に示す。

ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫集団：ボラシデニブの製造販売承認申請において安全性のエビデンスを示す主要統合集団は、AG881-C-004 試験、AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験で、ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた統合神経膠腫集団である。この統合集団のデータの検討では、AG881-C-004 試験のクロスオーバーのないボラシデニブ群（N=167）及び

プラセボ群（N=163）、並びにボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けたすべての神経膠腫コホート（N=244）に焦点を当てる。

日本人被験者のみを対象とした個別の解析は、日本の SAP 補遺【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_添付資料 16.1.9】に示す。5.10 項には、無作為化し、ボラシデニブを 1 回以上投与した 16 例の結果を記載する。安全性導入期に登録された 3 例のデータは本臨床概要から除外され、【AG881-C-004 JPN CSR Addendum】に被験者別の一覧として示し、【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_12】に要約する。日本人被験者における安全性データの解析は、無作為化し、ボラシデニブを 1 回以上投与したすべての被験者（JAS）を対象に実施した。ボラシデニブ群とプラセボ群との比較は行われていない。

5.2　安全性評価方法

標準的なベースライン及び安全性評価には、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性、曝露の程度、TEAE の要約（サブグループ解析を含む）、死亡、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、ECOG PS 及び KPS、バイタルサイン、心電図（ECG）評価が含まれた。

開発プログラム中、肝トランスアミナーゼ上昇はボラシデニブの特定されたリスクであり、AESI とした。重要な潜在的リスクは、神経学的障害、胃腸障害、QT 間隔延長及び皮膚障害であった。血液悪性疾患特有の重要な潜在的リスクとして分化症候群も特定された。さらに、他の IDH 阻害薬で観察された所見及び神経膠腫患者でよくみられる併存疾患に基づき、臨床的に注目すべきその他の AE は、ギラン・バレー症候群、胃腸障害、痙攣発作、発疹、疲労及び白血球減少症／好中球減少症であった。これらのリスクをさらに特徴付けて評価するため、各リスクについて開発された検索戦略に基づき包括的な検索を実施した【2.7.4_10.2】。これらの解析の完全な要約は、それぞれ【2.7.4_[2.1.9, 2.1.10, 2.1.11]】に示す。

JAS における重要な潜在的リスク及び臨床的に注目すべき有害事象の解析については、日本の SAP 補遺【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_添付資料 16.1.9】に概説する解析の一環として計画されなかった。ただし、JAS におけるこれらリスクを評価するためのレビューは実施されている。

5.3　全体的な曝露量

AG881-C-004 試験では、投与期間の中央値は、ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者［12.65 カ月（範囲：1.0～29.9 カ月）、N=167］とプラセボ群の被験者［11.17 カ月（範囲：0.6～26.2 カ月）、N=163］で同程度であった。相対的用量強度の中央値は両群で高かった（99.4%）。プラセボ群と比較して、ボラシデニブ群では 18 カ月超～24 カ月間治験薬を投与した被験者の割合がより高かった（15%対 9.8%）。

全体として、神経膠腫患者コホート 244 例が 40 mg のボラシデニブ QD 投与を受け、投与期間の中央値は 10.69 カ月（範囲：0.0～80.5 カ月）であった【2.7.4_表 1:5】。

5.4　用量変更

ボラシデニブは提案用量である 40 mg QD（及び曝露量が同程度となる 50 mg）投与は、安全性に関連する用量調整及び投与中止の発生率が低いことに反映されるように、神経膠腫患者において安全性プロファイルは管理可能であり忍容性は良好であった。AG881-C-004 試験では、用量変

更、減量及び投与中断を必要とした被験者の割合は、プラセボ群（N=163、それぞれ 28.8%、6.7%及び 26.4%）よりもボラシデニブ群（N=167、それぞれ 36.5%、16.2%及び 31.7%）で高かった。投与中断期間の中央値は、ボラシデニブ群の被験者で 13.0 日、プラセボ群の被験者で 10.0 日であった。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、被験者の 34.0%が用量変更を必要とし、13.9%が減量を必要とし、29.5%が何らかの理由で投与中断を必要とした【2.7.4_表 1:7】。

5.5　被験者の内訳

40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体の被験者の内訳（N=244）は、AG881-C-004 試験の被験者の内訳と一致していた（4.1.4.1 項）。CSR の各データカットオフ時点で、被験者の計 72.1%が治験薬投与を継続していた。治験薬投与中止の最も頻度の高い理由は PD［46 例（18.9%）］であった【2.7.4_表 1:9】。

全体として、TEAE による治験薬の投与中止は頻度が低く、40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）で 8 例（3.3%）、AG881-C-004 試験ボラシデニブ群（N=167）で 6 例（3.6%）、AG881-C-004 試験プラセボ群（N=163）で 2 例（1.2%）であった【2.7.4_表 1:9】。

5.6　人口統計学的特性及びベースライン特性

ピボタル第 III 相試験に登録された試験対象集団は、対象患者集団の人口統計学的特性を反映している。ベースライン特性は本試験の両群でバランスが取れており、若年患者集団［ボラシデニブ群及びプラセボ群の年齢の中央値はそれぞれ 41.0 歳（範囲：21～71 歳）及び 39.0 歳（範囲：16～65 歳）］を反映していた。ボラシデニブ群及びプラセボ群において、男性はそれぞれ 60.5%及び 52.8%であった。ボラシデニブ群及びプラセボ群のほとんどの被験者はヒスパニック系又はラテン系以外の民族であり（それぞれ 72.5%及び 82.8%）、報告された人種はほとんどが白人（それぞれ 74.3%及び 81%）であった【2.7.4_表 1:11】。

人口統計学的特性は、ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）と、AG881-C-004 試験でボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた被験者（N=167）で類似していた【2.7.4_表 1:11】。

5.7　有害事象

5.7.1　有害事象の概要

提案用量である 40 mg QD（及び曝露量が同程度となる 50 mg）のボラシデニブは、神経膠腫を有する被験者において管理可能な安全性プロファイルを示し、TEAE は主に低グレード及び非重篤であった。

AG881-C-004 試験では、グレードを問わない TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボ群よりもボラシデニブ群で高かったが、2 群間に大きな相違はなかった。観察された TEAE の種類、性質、重症度及び重篤度は、2 群間で同程度であった【2.7.4_表 2:1】。

- ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）ではそれぞれ被験者の 65.3%及び 58.3%に、グレードを問わない治験薬との関連がある TEAE が発現した。
- ボラシデニブ群及びプラセボ群ではそれぞれ被験者の 22.8%（13.2%が治験薬と関連あり）及び 13.5%（3.7%が治験薬と関連あり）に、グレード 3 以上の TEAE が発現した。
- ボラシデニブ群及びプラセボ群ではそれぞれ被験者の 6.6%（1.8%が治験薬と関連あり）及び 4.9%（治験薬と関連ありのものはなし）に、重篤な有害事象（SAE）が発現した。
- 投与中止、中断及び減量は両群で頻度は高くなく、ボラシデニブ群でそれぞれ 3.6%、29.9%及び 10.8%、プラセボ群でそれぞれ 1.2%、22.7%及び 3.1%であった。
- いずれの群でも死亡に至った TEAE はなかった。

ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、TEAE の性質、重症度、及び報告された種類は、ピボタル AG881-C-004 試験と類似していた。同様に、投与中断、減量又は投与中止に至った TEAE の報告数は少なく、同程度であり、死亡に至った TEAE はなかった【2.7.4_表 2:1】。

5.7.2　比較的よくみられた有害事象

AG881-C-004 試験では、被験者の 10%以上に発現した TEAE のうち、ボラシデニブ群（N=167）のほうがプラセボ群（N=163）と比較して発現割合が 2%以上高かった TEAE は、以下の通りであった：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（38.9%対 14.7%）、COVID-19（32.9%対 28.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（28.7%対 8.0%）、下痢（24.6%対 16.6%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（15.6%対 4.9%）、及び痙攣発作（13.8%対 11.7%）。ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、被験者の 20%以上に発現した TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（被験者の 37.3%）、疲労（30.3%）、COVID-19（27.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26.6%）、頭痛（26.2%）、下痢（20.9%）、悪心（20.1%）であった【2.7.4_表 2:3】。

5.7.3　発現頻度が高いグレード 3 以上の有害事象

AG881-C-004 試験では、プラセボ群（N=163）と比較して、ボラシデニブ群（N=167）で、グレード 3 以上の TEAE を発現した被験者の割合が高かった（13.5%対 22.8%）。ボラシデニブ群の被験者の 5%以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.6%）のみであった。グレード 3 以上の TEAE のうち、プラセボ群の方がボラシデニブ群と比較して発現割合が 2%以上高かった TEAE はなかった。ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、被験者の 5%以上で発現したグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.6%）のみであった【2.7.4_表 2:5】。

5.7.4　発現頻度が高い治験薬と関連のある有害事象

AG881-C-004 試験では、被験者の 10%以上に発現したグレードを問わない TEAE のうち、ボラシデニブ群のほうがプラセボ群と比較して発現割合が 2%以上高かった治験薬と関連のある TEAE はなかった。ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、被験

者の 10%以上に発現したグレードを問わない治験薬と関連のある TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（33.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22.5%）、疲労（20.1%）、悪心（12.7%）、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（11.1%）であった【2.7.4_表 2:7】。

5.7.5　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）の 2 例以上に発現した治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.2%）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2.4%）であった。さらに、ボラシデニブ群の各 1 例に、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE である自己免疫性肝炎及び肝不全が報告された。プラセボ群においては、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE はいずれも 1 例ずつ（0.6%）に発現した。

ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、2 例以上に発現したグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.7%）、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.6%）であった【2.7.4_表 2:9】。

5.7.6　治療中の死亡

AG881-C-004 試験では、神経膠腫患者（ボラシデニブ群、N=167、又はプラセボ群、N=163）又はボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫コホート全体（N=244）で、治療中の死亡は報告されなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.23.1】。ボラシデニブ 40 mg QD を投与した被験者では、死亡に至った TEAE は報告されなかった【5.3.5.3_ISS Table 18.18.1】。

5.7.7　全死因による死亡

40 mg QD を投与した神経膠腫患者（N=244）における全死因による死亡の概要を【5.3.5.3_ISS Table 18.23.1】に、ボラシデニブ（用量を問わない）を投与した神経膠腫患者（N=295）における全死因による死亡の概要を【5.3.5.3_ISS Table18.23.2】に示す。

5.7.8　重篤な試験治療下で発現した有害事象

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）の 2 例以上に発現した SAE は痙攣発作［5 例（3.0%）］のみであった。プラセボ群（N=163）の 2 例以上に発現した SAE は、痙攣発作［3 例（1.8%）］及び自殺念慮［2 例（1.2%）］のみであった。ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫コホート全体（N=244）では、大半の SAE は 1 例のみに発現し、2 例以上に発現した SAE は痙攣発作［8 例（3.3%）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.2%）］であった【2.7.4_表 2:11】。

5.7.9　重篤で治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

AG881-C-004 試験では、治験薬と関連のある SAE はほとんどなく、ボラシデニブ群（N=167）の 3 例（1.8%）のみに発現し、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、自己免疫性肝炎及び肝

不全が 1 例ずつ（0.6%）であった。プラセボ群（N=163）の被験者では治験薬と関連のある SAE は発現しなかった。

ボラシデニブ 40 mg QD を投与した神経膠腫コホート全体（N=244）では、2 例以上に発現した重篤で治験薬と関連のある TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.2%）］のみであった【2.7.4_表 2:13】。

5.7.10　その他の重要な有害事象

5.7.10.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群の 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［5 例（3.0%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.8%）］であった。プラセボ群の 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.9%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.6%）であった【2.7.4_表 2:15】。

5.7.10.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

AG881-C-004 試験では、治験薬の投与中断に至った TEAE のうち、ボラシデニブ群の 2 例超に発現し、プラセボ群の 2 例以下に発現したものは γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［4 例（2.4%）対発現なし］のみであった。ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、被験者の 5%以上に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13.9%）、COVID-19（6.6%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.7%）であった【2.7.4_表 2:17】。

5.7.10.3　治験薬の用量減量に至った有害事象

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）の 2 例超に発現した治験薬の用量減量に至った TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［13 例（7.8%）］のみで、プラセボ群の 2 例超に発現した治験薬の用量減量に至った TEAE はなかった。ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、2 例超に発現した治験薬の用量減量に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［17 例（7.0%）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3 例（1.2%）］のみであった【2.7.4_表 2:18】。

5.7.11　注目すべき有害事象

AG881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験の実施中に認めた臨床所見に基づき【2.7.2_3.4 に要約】、非臨床の肝臓所見に加え【2.6.6_[3, 8]及び 2.6.7_6 に要約】、肝トランスアミナーゼ上昇（すなわちアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）がボラシデニブの特定されたリスクとみなされ、グレード 2 以上のトランスアミナーゼ上昇の事象（すなわち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）がボラシデニブの治験実施計画書に AESI として記載された。アラニンアミノ

トランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、及びビリルビン値を含む肝機能検査値を、ボラシデニブ投与の最初の 2 サイクルは 2 週ごとに、その後は月 1 回モニタリングした。第 III 相ピボタル試験である AG881-C-004 試験【AG881-C-004 試験の治験実施計画書_Table 4】を含む進行中の試験の治験実施計画書の一環として、より頻繁なモニタリング、投与中断、変更、及び投与中止に関するガイドラインが提供された。

SCS では、AESI は肝臓関連の検査、徴候及び症状に関する広域な国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）によって定義され、これには肝酵素値上昇の可能性を示す医学的に同等な用語が含まれた。本製造販売承認申請では、ボラシデニブにおける特定されたリスク及び肝トランスアミナーゼ上昇の AESI を包括的に評価するため、肝毒性及び肝機能検査値の評価に関する検索戦略も実施した。検索戦略の詳細は、【2.7.4_表 10:1】に示す。さらに、以下の肝機能検査所見に基づいて臨床検査値の評価を実施した：10 日以内に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ULN の 3 倍以上、総ビリルビン ULN の 2 倍以上、アルカリホスファターゼ ULN の 2 倍未満（又は欠測）。これらの解析の完全な結果を【2.7.4_[2.1.9.1, 2.1.9.2, 2.1.9.3]】に示す。これらの結果に基づき、肝毒性はボラシデニブの重要な特定されたリスクとみなされ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は副作用（ADR）とみなされる（5.10 項）。

AG881-C-004 試験では、肝トランスアミナーゼ上昇の AESI が、ボラシデニブ群（43.7%）においてプラセボ（20.9%）群の被験者よりも多く発現した。重篤な AESI はボラシデニブ群のみで被験者の 0.6%に報告された。いずれの投与群でも死亡に至った事象はなかった【2.7.4_表 2:1】。ボラシデニブ群で最もよくみられた PT（被験者の 5%以上に発現）は次のとおりであった【5.3.5.3_ISS Table 18.24.2.1】:

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ボラシデニブ群では 38.9%、プラセボ群では 14.7%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ボラシデニブ群では 28.7%、プラセボ群では 8%）
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（ボラシデニブ群では 15.6%、プラセボ群では 4.9%）

アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、及び抱合ビリルビン増加の PT は両群でほとんど報告されなかった。グレード 3 以上の TEAE は、ボラシデニブ群及びプラセボ群の被験者でそれぞれ 11.4%及び 1.2%に発現した。ボラシデニブ群の 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.2%）、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.0%）であり、プラセボ群では 2 例（1.2%）に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.24.4.1】。

投与サイクル別の TEAE を発現した被験者数について、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は【5.3.5.1 Outputs for M2 ducuments Figure 66.1.166.1】に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は【5.3.5.1 Outputs for M2 ducuments Figure 66.1.166.2】に、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は【5.3.5.1 Outputs for M2 ducuments Figure 66.1.166.3】に示した。

全体として、いずれかのグレードの TEAE の大部分は治療の最初の 12 サイクル以内に発現し、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、又はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加のいずれかのグレードの TEAE が治療の 20 サイクルを超えて最初に発現した被験者はいなかった。グレード 3 以上の TEAE であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた被験者では、これらの事象はそれぞれ最初の 5 サイクル又は 9 サイクル以内に発現した。同様に、グレード 3 以上のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の TEAE は、治療の 14 サイクルを超えて最初に発現した被験者はいなかった【2.7.4_2.1.9.1.1】。グレードを問わない肝酵素値上昇の TEAE が初めて発現するまでの期間の中央値は、ボラシデニブの初回投与後 57 日間（範囲：1～451 日）であった（N=167）【5.3.5.3_ISS Table 18.24.10.1】。ボラシデニブ群の 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE が回復するまでの期間の中央値は以下のとおりであった【5.3.5.3_ISS Table18.24.14.1】：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 56 日間（範囲：5～389 日）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は 29 日間（範囲：5～537 日）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は 57 日間（範囲：8～337 日）。

肝不全及び自己免疫性肝炎

AG881-C-004 試験では、2 例に重度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、このうち 1 例は治験薬と関連のあるグレード 3 の重篤な肝不全、もう 1 例は治験薬と関連のあるグレード 4 の重篤な自己免疫性肝炎であった。肝不全の事象は Day 246 に発現し、Day 291 の時点で消失した。肝臓の臨床検査値［アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ビリルビン及び国際標準比（INR）］はいずれも Day 324 までにグレード 1 又は正常値となり、当該被験者は臨床的に回復と判断された。自己免疫性肝炎の事象は Day 123 に発現し、被験者は Day 134 に後遺症を伴って回復と判断された。アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇は、それぞれ Day 175 及び Day 182 にグレード 1 に回復した。これらの事象のうち、致命的転帰に至ったものや肝移植を必要としたものはなかった。これより前の相の試験では、自己免疫性肝炎や肝不全の同様の事象は報告されなかった。これらの事象の詳細を【2.7.4_2.1.9.2.1】に記載する。

5.7.12　重要な潜在的リスク

神経障害、胃腸障害、心電図 QT 延長、及び皮膚障害は、非臨床所見及び臨床所見に基づき、ボラシデニブの重要な潜在的リスクであるとこれまでは考えられていたが、すべての神経膠腫及び固形癌、並びに血液悪性疾患の包括的レビューの結果、ボラシデニブの重要な潜在的リスクとはみなされなくなった。分化症候群は、血液悪性疾患患者において以前より重要な潜在的リスク

として特定されており、依然として重要な潜在的リスクである。全体として、これらのカテゴリー内の事象の発現頻度は、ボラシデニブ群とプラセボ群間で同程度であった【2.7.4_2.1.10】。

5.7.13　その他の臨床的に注目すべき有害事象

その他の臨床的に注目すべき有害事象には、ギラン・バレー症候群（GBS）、胃腸障害、痙攣発作、発疹、疲労、及び白血球減少症／好中球減少症が含まれる。これらの事象の発現割合は投与群間で同程度であった【2.7.4_2.1.11】。

GBS は、他の IDH 阻害薬の投与を受けた血液悪性疾患患者で認められた、臨床的に重要な有害事象と考えられる。しかし、最近の解析によると、GBS はボラシデニブの使用に伴うリスクとはみなされないことが裏付けられている。ボラシデニブを投与した神経膠腫を含むすべての固形癌患者における GBS の TEAE の発現割合の検索戦略を【2.7.4_2.1.11.1】に示す。

5.8　臨床検査評価

5.8.1　血液学的検査

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者（N=167）のうち、5%以上に発現し、かつプラセボ群（N=163）より 2%以上多く発現した、任意のグレードの血液学的パラメータ異常の新規発現又は悪化は、ヘモグロビン高値（12.6%対 2.5%）、リンパ球低値（10.8%対 8.0%）、好中球低値（14.4%対 12.3%）及び血小板低値（12.0%対 4.3%）であった。臨床検査値異常／ADR として血小板低値を追加した。ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、任意のグレードの血液学的パラメータ異常の新規発現又は悪化が認められた被験者の割合は、ボラシデニブ 40 mg QD 群（N=167）での被験者の割合と一致していた【5.3.5.3_ISS Table 18.31.1.1】。

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群（N=167）で治療中にベースライン時のグレード 0、1、又は 2 からグレード 3 へ変化したパラメータは以下の通りであった：ヘモグロビン低値（1 例）、白血球低値（1 例）、リンパ球低値（3 例）及び好中球低値（4 例）。ベースライン時のグレード 0、1、2、又は 3 からグレード 4 へ変化したーパラメータは、血小板低値（1 例）であった【5.3.5.3_ISS Table 18.30.1.1】。

プラセボ群での発現割合にかかわらず、ボラシデニブ群の 2%以上の被験者に発現した唯一のグレード 3 又は 4 のパラメータは好中球低値であった（被験者の 2.4%）。ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、2%以上に発現したグレード 3 又は 4 の血液学的異常は好中球低値（2.0%）であった【5.3.5.3_ISS Table 18.31.1.1】。

5.8.2　血液生化学的検査

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ 40 mg QD 群の被験者（N=167）のうち、5%以上に発現し、かつプラセボ群（N=163）より 2%以上多く発現した、任意のグレードの血液生化学的検査異常の新規発現又は悪化は、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値、アルカリホスファターゼ高値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値、カルシウム高値、カルシウム低値、クレアチニン高値、γ-グルタミルトランスフェラーゼ高値、及びカリウム高値であった【5.3.5.3_ISS

Table 18.31.2.1】。プラセボ群での発現割合にかかわらず、ボラシデニブ群の被験者 2%以上に発現したグレード 3 又は 4 の血液生化学的検査異常の発現割合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値（9.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値（4.8%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ高値（3.0%）、及びグルコース低値（2.4%）であった。これらの所見に基づき、臨床検査値異常／ADR として γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を追加した【2.7.4_8.1.3】。

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群の被験者 2 例（1.2%）が、10 日以内に以下の基準を満たす肝機能検査値を示した：アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、アルカリホスファターゼ ULN の 2 倍未満（又は欠測）【2.7.4_2.1.9.3.1 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.47.1.3】。プラセボ群（N=163）では、1 例（0.6%）にこの臨床検査値の基準を満たす臨床検査値が認められた。レビュー後、これは総ビリルビンの検査機関の正常範囲単位の報告に誤りがあったためと判断され、正常範囲内であった値は ULN を上回っていたと考えられた。したがって、この被験者はこの臨床検査基準を満たしたとはみなされない。

5.8.3　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察所見

バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の観察所見を【2.7.4_4】に要約する。これらの結果は、ボラシデニブの良好な安全性プロファイル及び忍容性を裏付けるものである。

5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性

AG881-C-004 試験に登録された日本人被験者のサブセットについては、内因性要因や外因性要因、特別な状況に基づく解析の実施は計画されなかった。したがって、本項では本集団に基づく要約は示さない。

5.9.1　内因性要因

5.9.1.1　性別、人種、民族、ベースラインの腎機能障害、ベースラインの肝機能障害及び組織学的サブタイプ

AG881-C-004 試験では、性別、人種、民族、ベースラインの腎機能障害、ベースラインの肝機能障害及び組織学的サブタイプに基づき、ボラシデニブの安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は以下を除き、認められなかった。ボラシデニブを投与した被験者では、女性のほうが男性より発現割合が 10%以上高かった TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（37.9%対 22.8%）、悪心（それぞれ 30.3%対 15.8%）及び浮動性めまい（それぞれ 22.7%対 9.9%）であった。男性のほうが女性より発現割合が 10%以上高かった TEAE は認められなかった。ボラシデニブ 40 mg の投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、女性（35.9%）のほうが男性（19.9%）より発現割合が 10%以上高かった唯一の TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。全体として、この集団におけるこれらの内因性要因の比較について意味のある結論を導くことはできない【2.7.4_表 5:1、5.3.5.3_ISS Table 18.35.2.1】。

AG881-C-008 試験では、日本人及び非アジア人の健康成人を対象にボラシデニブ 10 mg 又は 50 mg を単回投与した場合、概ね安全かつ良好な忍容性が認められた。死亡、SAE、治験薬と関連のある有害事象、有害事象による中止は報告されなかった。日本人被験者及び非アジア人被験者のいずれにおいても、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度で、治験薬との関連はないと判断され、回復した。全体として、1 件以上の TEAE を報告した被験者の割合は、日本人と非アジア人で同程度であり、グレード 3 以上の TEAE を報告した被験者の数は少数であった（日本人被験者：0 例、非アジア人被験者：1 例）【2.7.4_5.1.1.2.4】。

5.9.1.2　年齢

AG881-C-004 試験では、ボラシデニブ群（N=167）及びプラセボ群（N=163）の被験者において、TEAE を発現した被験者の割合は 18 歳以上 40 歳未満の被験者で同程度（それぞれ 93.3%対 92.0%）であり、40 歳以上 65 歳未満の被験者でも同様の傾向が認められた（それぞれ 95.6%対 94.6%）。65 歳以上の両群の全被験者（100%）（ボラシデニブ群の 2 例及びプラセボ群の 1 例）で TEAE が発現した。被験者 1 例のみが 12 歳以上 18 歳未満であった。この被験者はプラセボ群に無作為化され、少なくとも 1 件の TEAE を発現した【5.3.5.3_ISS Table 18.39.1.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD 投与を受けた神経膠腫コホート全体（N=244）では、TEAE を発現した被験者の割合は、18 歳以上 40 歳未満及び 40 歳以上 65 歳未満の両年齢グループ間で同程度であった（それぞれ 89.1%対 93.5%）。18 歳以上 40 歳未満及び 40 歳以上 65 歳未満の被験者における TEAE のうち、これら 2 つの年齢コホート間で 10%以上発現割合の差が認められた TEAE はなかった。12 歳以上 18 歳未満の被験者はおらず、65 歳以上の被験者は 2 例のみであった【2.7.4_表 5:4、5.3.5.3_ISS Table 18.39.2.1】。

AG881-C-002 試験では、1[redacted]歳の非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫患者を登録した。この被験者は DLT 及び AESI でもあるグレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びグレード 2 のインフルエンザを含む 2 件の重篤な TEAE を発現した。この被験者は 100 mg QD の用量でボラシデニブを開始し、その後 200 mg QD に増量した。重篤なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、200 mg QD の用量で発現した。後遺症を残して回復した後は、投与を中断し、100 mg QD で再開した。本事象は、治験担当医師によりボラシデニブと関連あるかもしれないと評価された。グレード 2 のインフルエンザは治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、消失した【AG881-C-002 CSR_12.2.2.1】。

全体として、臨床データは限られているが、PK シミュレーション及び成人と小児の曝露量で予測される類似性に基づき、成人と青年（12 歳以上 18 歳未満）の安全性の結果に予測される差はない。

5.9.2　外因性要因

AG881-C-004 試験及び AG881-C-001 試験は、国際共同臨床試験であり、その他の臨床試験はすべて米国で実施された。ほとんどの被験者が北米在住のため、地理的地域別の TEAE の意味のある比較は限定的であった。

AG881-C-004 試験では、TEAE を発現した被験者の割合は、北米（ボラシデニブ群で 95.3%、プラセボ群で 91.6%）、西欧（ボラシデニブ群で 93.0%、プラセボ群で 95.0%）及びその他の国々（96.0%、100%）で同程度であった【5.3.5.3_ISS Table 18.38.1.1】。

ボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた神経膠腫コホートの被験者（N=244）では、TEAE を発現した被験者の割合は、北米（91.8%）、西欧（90.5%）及びその他の国々（91.2%）で同程度であった。北米で西欧と比較して発現割合が 10%以上高かった TEAE は、頭痛（28.6%対 17.5%）、悪心（25.9%対 11.1%）、嘔吐（12.2%対 1.6%）及び高血糖（13.6%対 3.2%）であった。西欧で北米の被験者と比較して発現割合が 10%以上高かった TEAE は認められなかった【2.7.4_表 5:8 及び 5.3.5.3_ISS Table 18.38.2.1】。

5.9.3　ボラシデニブ曝露量に対する食事の影響

すべての臨床試験において、ボラシデニブは空腹時に投与した。したがって、食後のボラシデニブ摂取に関する安全性データはない。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必要がある【2.7.2_1.4.4.3】。

5.9.4　薬物相互作用

5.9.4.1　他剤がボラシデニブに及ぼす影響

他剤がボラシデニブに及ぼす影響の解析を 3.4.1 項に要約する。

- CYP1A2 阻害薬：強い CYP1A2 阻害薬との併用は避け、強い CYP1A2 阻害薬ではない代替療法を検討する必要がある。
- CYP1A2 誘導薬：中程度の CYP1A2 誘導薬ではない代替療法を検討する必要がある可能性がある。
- 胃酸分泌抑制薬：胃酸分泌抑制薬の用量調整又は禁忌は考慮しない。

5.9.4.2　ボラシデニブが他剤に及ぼす影響

ボラシデニブが他剤に及ぼす影響の解析を 3.4.2 項に要約する。ホルモン避妊薬との相互作用の可能性に関する解析を 3.4.3 項に要約する。

- P-gp 及び BCRP 基質に対する阻害能：P-gp 又は BCRP の基質に対する用量調整又は禁忌は考慮しない。
- CYP 酵素に対する誘導能：CYP2C19（例：イホスファミド、タモキシフェン）及び CYP3A4（例：シクロスポリン、フェンタニル、エベロリムス、タクロリムス、シロリムス、カルバマゼピン）の感度の高い基質である治療域が狭い（NTI）薬剤をボラシデニブと併用すべきではなく、これら 2 種類の CYP450 酵素の感度の高い基質ではない代替療法、又は NTI 薬とはみなされない薬剤を用いること。
- UGT1A4 基質（ラモトリギン）：UGT1A4 基質の用量調整又は禁忌は考慮しない。
- ホルモン避妊薬との相互作用：CYP3A4 の基質であるホルモン避妊薬をボラシデニブと併用した場合、ホルモン避妊薬の血漿中濃度が低下する可能性があるため、別の避妊法（バリア避妊法など）を検討する必要がある。

5.9.5　生殖能、妊娠及び授乳時の使用

生殖能

非臨床データに基づくと、胚・胎児発生毒性はボラシデニブの重要な潜在的リスクである【2.7.4_5.3.1】。妊娠を希望する患者に対しては、投与を開始する前に生殖に関するカウンセリングを受けるよう助言する。

妊娠

動物を用いた試験の結果に基づくと、妊婦に投与した場合、ボラシデニブは胎児に害を及ぼす可能性がある【2.7.4_5.3.2】。妊娠可能な女性及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性は、ボラシデニブの投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は効果の高い避妊法を使用すること【2.6.6_6】。

AG881-C-004 試験の実施中、プラセボ群に無作為化された被験者 1 例が妊娠し、直ちに治験薬（プラセボ）を中止しなかった。被験者は選択的人工妊娠中絶を行い、その後治験薬を再開した【2.7.4_5.3.2】。

授乳

ボラシデニブ又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行し、乳児に対し有害作用を起こす、あるいは乳汁の分泌に影響を及ぼすことを示すデータはないが、授乳中の乳児に副作用を引き起こすおそれがあるため、ボラシデニブの投与期間中及び最終投与後 2 カ月間は授乳を避ける必要がある。

5.9.6　過量投与

ボラシデニブの過量投与の治療に関する情報は得られていない。過量投与が起きた場合には、観察及び一般的な支持療法を行うこと。過量投与の場合には、ボラシデニブに関連する副作用の悪化として毒性が発現する可能性がある。患者を注意深くモニタリングし、適切な支持療法を行うこと。ボラシデニブの過量投与に対する特定の解毒剤はない【2.7.4_5.5】。

5.9.7　薬物乱用

ボラシデニブを用いたいずれの試験でも、ボラシデニブの薬物依存又は薬物乱用の可能性は認められていない【2.7.4_5.6】。

5.9.8　離脱症状及び反跳現象

ボラシデニブの投与を突然中止した後安全性の懸念は特定されておらず、ボラシデニブ投与中止に伴う離脱症候群も認められていない。薬剤離脱症候群［MedDRA の基本語（PT）］の TEAE は発現していない【2.7.4_5.7】。

5.9.9　自動車運転及び機械操作に対する影響

ボラシデニブは運転や機械の操作に影響を及ぼさない、又はほとんど影響を及ぼさない【2.7.4_5.8】。

5.10　日本人被験者のサブセット

5.10.1　被験者の内訳

AG881-C-004 試験における日本人被験者の内訳の概要は 4.1.5.4.1 項に示す。

安全性導入期に登録された 3 例のデータは【AG881-C-004 JPN CSR Addendum】に被験者別の一覧として示し、安全性の要約から除外する。これら被験者における安全性の概要についても、【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_12 及び 2.7.4_6.1】に示す。

2024 年 3 月 14 日のデータカットオフ日時点で無作為化期に登録されていた日本人被験者 16 例の安全性データを以下の項に要約する。

5.10.2　薬物への曝露

JAS における投与期間の中央値（範囲）は 11.14 カ月（1.5、13.2）であった。

曝露期間は以下のとおりであった。

- 0 カ月超 6 カ月以下：2 例（12.5%）
- 6 カ月超 12 カ月以下：11 例（68.8%）
- 12 カ月超：3 例（18.8%）

詳細は【2.7.4_6.3】に示す。

5.10.3　有害事象

5.10.3.1　有害事象の概要

JAS ではすべての被験者に 1 件以上の TEAE が発現した【2.7.4_表 6:1】。ほとんどの被験者［13 例（81.3%）］に治験薬と関連のある TEAE（グレードを問わない）が発現し、4 例（25.0%）が治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE を発現した。2 例（12.5%）に SAE が発現した。被験者の半数［8 例（50.0%）］にボラシデニブの投与中断に至った TEAE が発現し、5 例（31.3%）に用量減量に至った TEAE が発現し、2 例（12.5%）に投与中止に至った TEAE が発現した。死亡に至った TEAE はみられなかった。

5.10.3.2　比較的よくみられた有害事象

JAS（N=16）において被験者の 25%以上に発現した TEAE（グレードを問わない）は、肝トランスアミナーゼ上昇であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［11 例（68.8%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［9 例（56.3%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［5 例（31.3%）］であった【2.7.4_表 6:2】。

5.10.3.3　発現頻度が高いグレード 3 以上の有害事象

JAS（N=16）では、グレード 3 以上の TEAE が 4 例（25.0%）に発現した。内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 4 例（25.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3 例（18.8%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例（6.3%）、倦怠感が 1 例（6.3%）であった【2.7.4_表 6:3】。

5.10.3.3.1　発現頻度が高い治験薬と関連のある有害事象

JAS（N=16）では、治験薬と関連のある TEAE（グレードを問わない）が 13 例（81.3%）に発現した【2.7.4_表 6:1】。発現頻度が高い治験薬と関連のある TEAE（グレードを問わない）のうち、被験者の 25%以上に発現したものは肝トランスアミナーゼの上昇であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 11 例（68.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 9 例（56.3%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 5 例（31.3%）であった【2.7.4_6.4.2】。

5.10.3.4　治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象

JAS（N=16）では、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE が 4 例（25.0%）に発現し、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［4 例（25.0%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラー

ゼ増加［3 例（18.8%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び倦怠感［各 1 例（6.3%）］が含まれた。1 例（6.3%）が治験薬と関連のあるグレード 4 の TEAE であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現した。グレード 5 の TEAE はみられなかった【2.7.4_6.4.5】。

5.10.3.5　治療中の死亡

死亡に至った TEAE は報告されなかった【2.7.4_表 6:1】。

5.10.3.6　全死因による死亡

データカットオフ日の時点で死亡は報告されなかった【AG881-C-004 JPN CSR Addendum _Table 14.3.2.1】。

5.10.3.7　重篤な試験治療下で発現した有害事象

2 例（12.5%）に SAE が発現した【2.7.4_表 6:1】。1 例にグレード 2 の SAE である加齢黄斑変性が発現し、ボラシデニブ投与との関連なしと判断された。他の 1 例に、治験薬と関連のあるグレード 4 の SAE であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、グレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、グレード 3 の倦怠感が発現し、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はボラシデニブの投与中止後、グレード 3 に改善した。いずれの事象もデータカットオフ日までに消失した。当該被験者に関する症例経過の概要は【2.7.4_6.4.7.2】に示す。

5.10.3.8　重篤で治験薬と関連のある試験治療下で発現した有害事象

1 例に治験薬と関連のある SAE が発現した。5.10.3.7 項に記載する。

5.10.3.9　その他の重要な有害事象

5.10.3.9.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2 例（12.5%）で TEAE によりボラシデニブの投与が中止された【2.7.4_表 6:1】。1 例は、グレード 4 の重篤な AESI としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現したため、ボラシデニブの投与を中止した【2.7.4_6.4.8.1】。他の 1 例は、グレード 2 の非重篤な AESI としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現し、ボラシデニブの投与を中断したが再発したため、投与を中止した。

5.10.3.9.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

8 例（50.0%）で TEAE によりボラシデニブの投与が中断された【2.7.4_表 6:1】。発現頻度が高い TEAE のうち、ボラシデニブの投与中断に至ったものはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［7 例（43.8%）］であり、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3 例（18.8%）］であった【2.7.4_6.4.8.2】。

5.10.3.9.3　治験薬の用量減量に至った有害事象

5 例（31.3%）で TEAE によりボラシデニブの用量が減量された【2.7.4_表 6:1】。用量減量に至った最もよくみられた TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［5 例（31.3%）］であり、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［2 例（12.5%）］であった【2.7.4_6.4.8.3】。

5.10.3.10 治験薬と関連のある注目すべき有害事象

日本の SAP 補遺【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_添付資料 16.1.9】では、肝酵素値上昇及び肝毒性の特定されたリスク及びAESIを評価するための検索戦略【2.7.4_表 10:1 に詳述】を用いた特定の解析は計画されなかった。ただし、これらリスクを評価するためのレビューは実施された。

肝酵素値上昇：

グレード 2 以上の注目すべき有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が、それぞれ 8 例（50.0%）と 5 例（31.3%）で報告された【2.7.4_6.4.9.1】。グレード 3 以上の TEAE である肝トランスアミナーゼ上昇が 4 例（25.0%）で報告された。このうち、1 例（6.3%）にグレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現し、治験薬投与の永続的な中止に至った。ほとんどの AESI は、データカットオフ時点までにグレード 1 に軽快、又は正常範囲内に回復した。

肝毒性：

JAS における肝毒性のリスクを評価するため、TEAE をレビューした。5.10.3.2 項に要約したとおり、よくみられた TEAE は肝トランスアミナーゼの上昇であった。肝毒性の検索戦略において臨床的に意味のある薬物性肝障害の TEAE は報告されなかった【2.7.4_6.4.9.2】。本レビューの結果は、AG881-C-004 試験におけるボラシデニブ群の被験者（N=167）及びボラシデニブ 40 mg QD を投与された全神経膠腫集団（N=244）の結果と一致していた。

肝機能検査値：

アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの ULN の 3 倍超（グレード 2 に相当）への上昇が 8 例（50.0%）で、ULN の 5 倍超（グレード 3 に相当）への上昇が 4 例（25.0%）で、ULN の 20 倍超（グレード 4 に相当）への上昇が 1 例（6.3%）で報告された【2.7.4_表 6:5】。

1 例が、アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超、ALP が ULN の 2 倍未満（又は欠測）と定義される臨床検査基準を満たした【2.7.4_6.4.9.3】。この臨床検査基準を満たす前に、当該被験者にはグレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びグレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの SAE が発現していたが、ボラシデニブの投与中止後に消失した。全体として、これら所見は薬物性肝障害の臨床的印象を支持するものであるが、これら事象は paracetamol の使用による交絡であると考えられた。当該被験者に関する症例経過の概要は【2.7.4_6.4.7.2】に示す。

5.10.3.11 重要な潜在的リスク

JAS における重要な潜在的リスクについては、日本の SAP 補遺【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_添付資料 16.1.9】において解析することは計画されなかった。代替として、JAS（N=16）における神経学的障害、胃腸障害、QT 間隔延長及び皮膚障害のリスクを評価するための TEAE のレビューが実施された。本レビューに基づき、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群の被験者（N=167）又はボラシデニブ 40 mg QD を投与された神経膠腫コホート全体（N=244）で報

告された TEAE に基づく解釈を変更するような新たな安全性のシグナルや傾向は認められなかった【2.7.4_6.4.10】。

5.10.3.12 その他の臨床的に注目すべき有害事象

JAS における臨床的に注目すべき有害事象については、日本の SAP 補遺【AG881-C-004 JPN CSR Addendum_添付資料 16.1.9】において解析することは計画されなかったが、JAS（N=16）における GBS、胃腸障害、痙攣発作、発疹、疲労、及び白血球減少症／好中球減少症のリスクを評価するための TEAE のレビューが実施された。AG881-C-004 試験のボラシデニブ群の被験者（N=167）又はボラシデニブ 40 mg QD を投与された神経膠腫コホート全体（N=244）で報告された TEAE に基づく解釈を変更する可能性のある新たな安全性のシグナルや傾向は認められなかった【2.7.4_6.4.11】。

5.10.4　臨床検査値の評価

5.10.4.1　血液学的検査

血液学的検査値のグレード 3 への変化の新規発現又は悪化として、ヘモグロビン低値及び好中球低値が各 1 例（6.3%）で報告された【2.7.4_表 6:6】。ベースラインから 2 段階以上グレードが変化した血液学的パラメータ（2 例以上）はリンパ球低値（グレード 0 からグレード 2 に変化）で、4 例（25.0%）にみられた【2.7.4_表 6:7】。血液学的検査値高値あるいは低値のグレード 4 の血液学的所見は報告されなかった【2.7.4_6.6.1.1】。

5.10.4.2　血液生化学的検査

グレードを問わず、またグレード 3～4 の血液生化学的パラメータの異常の新規発現又は悪化がみられた被験者のほとんどにおいて、肝トランスアミナーゼ上昇が認められ、これはボラシデニブの安全性プロファイルと一致していた【2.7.4_表 6:8】。ベースラインから 2 段階以上グレードが変化した血液生化学的パラメータ（2 例以上）【2.7.4_表 6:9】は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみが、ベースライン時のグレード 0 からベースライン後にグレード 4 に悪化した血液生化学的パラメータであった［1 例（6.3%）］【2.7.4_表 6:9】。肝アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの ULN の 3 倍超への上昇について、及び同時にアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの ULN の 3 倍超への上昇、ビリルビンの ULN の 2 倍超への上昇及び ALP の ULN の 2 倍未満（又は欠測）が発現した症例については、5.10.3.10 項に記載する。

5.10.5　バイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連するその他の所見

バイタルサイン、左室駆出率、及び ECG パラメータのベースラインからの変化は軽微であり、新たな安全性シグナルは認められなかった【2.7.4_6.7】。

5.11　副作用

企業中核データシート（CCDS）の ADR 一覧は、あらゆる原因による TEAE を綿密に検討し、ボラシデニブの開発プログラム全体にわたるすべての TEAE を考慮の上、ボラシデニブに関連す

ると申請者が判断した中核となる副作用である。CCDS に記載した副作用のデータソース及び選定方法は、【2.7.4_8.1】に記載する。本邦の添付文書（JPI）における ADR の選択のためのデータソースと選定方法は、厚生労働省の通知 [71] により CCDS とは異なるため、JPI における ADR については【2.7.4_8.2】に記載する。

CCDS 及び JPI において AG881-C-004 試験は、ADR の選択の根拠として選択された。ADR の選択及び解析に関する詳細は、【2.7.4_[8.1, 8.2]】に記載する。

5.11.1　CCDS のボラシデニブの副作用案

[redacted]。

5.11.2　本邦の添付文書のボラシデニブ副作用案

JPI でのボラシデニブの ADR は次のとおりである：疲労、悪心、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、頭痛、浮動性めまい、便秘、腹痛及び食欲減退【2.7.4_8.2】。

5.12　安全性に関する結論

すべての試験を通じて、ボラシデニブは F2 を用いた提案用量である 40 mg QD（及び F1 を用いた 50 mg）の忍容性は良好であり、安全性に関連する用量変更及び投与中止の発生率が低いことに反映されるように、神経膠腫患者において管理可能な安全性プロファイルであった。TEAE は主に低グレードで非重篤であった。

肝毒性は、ボラシデニブの主な安全性所見であった。第 I 相 AG881-C-001 試験及び AG881-C-002 試験の実施中における非臨床及び臨床所見に基づき、肝トランスアミナーゼ上昇は、ボラシデニブの特定されたリスクとみなされ、ボラシデニブの治験実施計画書に AESI として記載され、最初の 2 サイクルは隔週、治療の最初の 2 年間は月 1 回の肝機能検査のモニタリングを含む特定の用量変更ガイダンスが治験実施計画書に作成された。また臨床的に必要な場合、特定の患者にはより頻繁で継続的なモニタリングが必要になる場合がある。

第 III 相 AG881-C-004 試験では、ボラシデニブを投与した被験者におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が、肝毒性の検索戦略で最も高頻度で報告された TEAE であった。これらの TEAE のほとんどは低グレード（グレード 1 又はグレード 2）であったが、肝毒性検索戦略におけるグレード 3 以上の TEAE は、プラセボ群での 1.2%に対し、ボラシデニブ群の 11.4%に発現した。いずれの群でもグレード 5 の TEAE は認められなかった。これらの事象は、投与中断、用量変更又は中止後にベースライン又はグレード 1 に回復した。全体として、グレードを問わず TEAE の大半は投与の最初の 12 サイクル以内に発生し、ALT、AST、GGT の増加の TEAE が Cycle 20 後に初回発現した被験者はいなかった。肝毒性検索戦略におけるいずれかのグレードの TEAE の発現までの期間の中央値は 57 日であった。これは、提案するモニタリングの推奨事項は

肝毒性事象の早期発現のモニタリングに適切である一方、発現までの期間は発現までの期間と同程度であり、投与中断又は中止後の持続的な安定した回復を示していることを示唆している。

注目すべき点として、AG881-C-004 試験でボラシデニブ 40 mg QD の投与を受けた 2 例に、肝機能障害の臨床症状に関連した肝毒性の SAE が発現した【2.7.4_2.1.9.2.1】。これらの事象は致死的ではなく、治験薬投与の中止後に正常な肝機能に回復するなど、いずれも回復した。全身ステロイドによる初期治療では、肝機能の急速な改善には至らなかった。同様の事象は、これより前の相の試験では報告されなかった。

ボラシデニブを投与した被験者で認められた肝臓関連の TEAE 全体に基づき、重要な特定されたリスクの肝トランスアミナーゼ上昇を「肝毒性」に変更した。さらに、[redacted]。全体として、この重要な特定されたリスクは、提案するモニタリング、用量変更及び投与中断の推奨事項を遵守することで管理可能であると考えられる。

非臨床所見（神経障害、胃腸障害、ECG の QT 延長、皮膚障害）に基づき、これまでボラシデニブの重要な潜在的リスクと考えられていた TEAE は、すべての神経膠腫及び固形癌並びに血液悪性疾患の包括的レビューに基づき、ボラシデニブの重要なリスク又は潜在的リスクとはみなされなくなった。分化症候群は、依然として血液悪性疾患の重要な潜在的リスクである。その他の臨床的に注目すべき TEAE（発疹、疲労、痙攣発作、好中球減少症／白血球減少症）を評価したが、すべての神経膠腫及び固形癌（血液悪性疾患を含む）の包括的レビューの結果、これらの TEAE はボラシデニブのリスクとはみなされない。AG881-C-004 試験及び神経膠腫コホート全体のいずれにおいても、死亡に至った TEAE はなかった。

[redacted]。

日本人被験者における安全性に関する結論

JAS における安全性解析により、ボラシデニブによる治療の安全性プロファイルは、AG881-C-004 試験のボラシデニブ群（N=167）及びボラシデニブ 40 mg QD を投与された全神経膠腫集団（N=244）で観察されたものと同様であることが示された。一貫して、よくみられた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を含む肝酵素値上昇が主に認められた。1 例が、アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの ULN の 3 倍超への上昇、ビリルビンの ULN の 2 倍超への上昇及び ALP の ULN の 2 倍未満（又は欠測）の同時発現と定義される臨床検査基準を満たした。ただし、これらの所見は、トランスアミナーゼ上昇中に、paracetamol を併用したことによる交絡が考えられた。当該被験者はグレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びグレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの SAE が報告されており、これらはボラシデニブの投与中止後に消失した。これら所見は薬物性肝障害の臨床的印象を支持するものであるが、発熱の治療のために投与された paracetamol の使用による交絡であると考えられた。また、スクリーニング時のグレード 1 のアルカリホスファターゼ上昇及び入院中のエコー検査で肝門部周囲のリンパ節腫脹の所見との交絡も認められた。日本人被験者のサブセットにおいて新たな安全性シグナルは特定されず、また、AG881-C-004 試験の JAS（N=16）のレビューにおいて、AG881-C-004 試験のボラシデニブ安全性解析対象集団（N=167）における TEAE のレビューを通して特定されていなかった新たな ADR も認められなかった。

要約すると、国際共同試験の IA2 患者集団の被験者及び日本人被験者におけるボラシデニブ単剤療法の忍容性は良好であり、主に低グレードの非重篤な TEAE が発現し、用量変更及び投与中止の発生率が低かったことから、安全性プロファイルは管理可能であることが示された。

6.　ベネフィットとリスクに関する結論

日本人被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、国際共同試験の IA2 患者集団及び対象患者集団と一致していた。さらに、ボラシデニブの有効性は日本人被験者においても一貫して示され、安全性プロファイルにおいても、国際共同試験で認められたものと同様の良好な安全性プロファイルが得られた。したがって、申請者は、ベネフィットとリスクに関する全体的な結論が本邦の患者にも該当するものと考える。

外科的介入後の成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした、*IDH1* 又は *IDH2* 変異を有する、大部分が非造影病変の星細胞腫又は乏突起膠腫の治療に対するボラシデニブのベネフィット・リスク評価の概要を表 6:1 に示す。

大部分が非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫を有し、前治療が手術のみであった被験者において、単剤としてのボラシデニブは、主要有効性評価項目、主な副次評価項目及びその他の有効性評価項目全体で臨床的ベネフィットを示している。ボラシデニブは忍容性が良好であり、安全性プロファイルは管理可能である。

ピボタル第 III 相 AG881-C-004 試験の以下のデータにより、ボラシデニブの頑健な有効性が示されている。

- PFS が統計学的に有意に改善し（HR=0.39、95% CI：0.27～0.56、P=0.000000067、PFS 中央値はボラシデニブで 27.7 カ月、プラセボで 11.1 カ月）、その結果、進行又は死亡のリスクが 61%低下
- TTNI が統計学的に有意に改善し（HR=0.26、95% CI：0.15～0.43、P=0.000000019、TTNI 中央値はプラセボで 17.8 カ月、ボラシデニブで未達）、他の介入を受けるリスクが 74%減少したことが示され、PFS 改善の臨床的ベネフィットがさらに裏付けられた
- 腫瘍量で評価した TGR が減少し、プラセボを投与した被験者では腫瘍増殖が継続したことと比較して、ボラシデニブの抗腫瘍活性が示された
- ボラシデニブ群では ORR が高く、治験担当医師の評価による DOR、TTR 及び PFS を含む他の評価項目全体で臨床的ベネフィットが一貫していた
- 観察された臨床的ベネフィットは生活の質の維持、安定した神経認知機能及び痙攣発作コントロールの維持と関連しており、この若年であり他は健康な神経膠腫患者集団において臨床的に意味がある。

試験盲検解除時点（データカットオフ日：2023 年 3 月 7 日）までの主要有効性評価項目（BIRC の評価による PFS）の解析は、IA2 の主要解析と一貫した結果を示しており、追加の 6 カ月間の追跡調査データにおいてもボラシデニブの有効性が維持されていることが示された。

ボラシデニブ単剤療法の安全性プロファイルは管理可能であった。TEAE による用量減量及び投与中止の頻度は低く、推奨用量及び推奨レジメンの忍容性が裏付けられた。

肝トランスアミナーゼ上昇は、ボラシデニブで最も多くみられる副作用である。これらの事象は、投与中断、用量減量及び／又は投与中止により回復した。ボラシデニブの安全な使用は、提案されている添付文書で推奨されているモニタリングにより、効果的に管理できる。肝毒性は、ボラシデニブの [redacted]、JPI では用法・用量に関する注意及び重要な基本的注意として詳細な用量変更ガイドライン及び推奨するモニタリングを含めた。

IDH 変異を有する神経膠腫患者に対して承認された標的療法はない。この疾患は過酷かつ治癒不能であり、この疾患に苦しむ患者は典型的には若年であり他は健康である。外科的切除後の積極的な経過観察という選択は、生活の質を維持し、化学放射線療法の短期毒性及び長期毒性の両方の発生を制限したいとの要望の結果である。しかし、AG881-C-004 試験のプラセボ群の TGR に反映されているように、本腫瘍は増殖し続ける。AG881-C-004 試験の結果から、疾患進行を遅らせ、生活の質、神経認知機能及び痙攣発作コントロールを維持しながらもより積極的な治療の追加が必要であることからボラシデニブの臨床的ベネフィットが示されている。これらの有効性の結果は、新たな治療選択肢を必要としているこの患者集団における、大きな臨床的ベネフィットを反映している。

表 6:1　　ベネフィット-リスクの枠組み：ボラシデニブ

次元	エビデンス及び不確実性	結論及び理由
状態の分析	神経膠腫は最も多くみられる原発性悪性脳腫瘍であり、*IDH1* 及び *IDH2* の変異は、それぞれグレード 2 及びグレード 3 の腫瘍の約 80%及び 4%に認められる。これらの腫瘍は、年齢の中央値が約 40 歳（範	大部分が非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫はまれで重篤な癌であり、若年で他は健康な患者の生存転帰は

次元	エビデンス及び不確実性	結論及び理由
	囲：12～75 歳）の若年患者に発生し、患者の余命を短縮させる。造影病変の有無（例：大部分が非造影病変）を含む画像特性は、*IDH* 変異疾患患者において、グレードのみの場合より意味のある予後情報が得られる可能性がある。	不良である。
現在の治療選択肢	現在、グレード 2 の *IDH* 遺伝子変異陽性のびまん性神経膠腫に対して承認された治療法はなく、利用可能な治療法は限られており、より高いグレードに対する治療法が適用されている。これらの治療は治癒的ではなく、神経認知機能低下を含む短期及び長期の毒性と関連する。機能温存の上で最大限の切除術後、直ちに化学放射線療法を必要としないグレード 2 の神経膠腫については「watch and wait」が標準治療とみなされるが、高リスクの臨床的特徴及び／又は画像上の特徴を有するグレード 3 及びグレード 2 の *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫については即時 RT 及び化学療法が標準治療とみなされる。	大部分が非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性のびまん性神経膠腫患者には、疾患進行を遅らせることが可能な治療法に対する高いアンメットメディカルニーズがあり、別の介入が必要とされている。
ベネフィット	国際共同試験で認められた有効性に基づき示されたベネフィットは、日本人患者において認められた結果と一貫する： • ボラシデニブにより、プラセボと比較して PFS 及び TTNI が統計学的に有意に改善した。これらのデータ及び他の副次有効性評価項目（TGR、ORR、DOR）の結果を総合し、ボラシデニブの臨床的ベネフィットが示された（AG881-C-004 試験）。 • さらに、以下で示されるとおり、ボラシデニブの投与は HRQOL の維持、神経認知機能の安定化及び痙攣発作コントロールの維持と関連していた。 – FACT-Br 総スコア及び個々の下位尺度スコアは、投与時点中央値に相当する Cycle 13 まで、全時点で維持された（AG881-C-004 試験） – ボラシデニブにより神経認知機能が維持され、ボラシデニブとプラセボの間に神経認知機能の差は認められなかった – 両群とも Cycle 13 までの発作頻度は概して低く、プラセボと比較してボラシデニブでは痙攣発作活動に臨床的に意味のある改善又は悪化は認められなかった • ピボタル第 III 相試験で示されたボラシデニブの総合的有効性から、開発相初期の試験（AG881-C-002 試験及び AG120-881-C-001 試験）で観察された予備的有効性が確認された • 18 歳未満の患者のデータは、AG881-C-004 試験でプラセボに無作為化された 1 例及び参考	• 単剤としてのボラシデニブは、大部分が非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫を有し、前治療が手術のみであった被験者において、臨床効果を示している。 • ボラシデニブ投与は、他の点では健康な本集団における生活の質の維持と関連しており、これは積極的介入の必要性を遅らせようとしている患者に共通する治療目標を反映している。 • 18 歳未満の患者において *IDH* 遺伝子変異陽性の神経膠腫の発症はまれであるが、生物学、管理及び予後が類似しているため、18 歳未満の患者に対するピボタル試験のデータの外挿が可能である。

次元	エビデンス及び不確実性	結論及び理由
	資料とする AG881-C-002 試験で無作為化された 1 例に限定された。曝露量マッチングアプローチを用い、青年被験者においてボラシデニブの PK のシミュレーションを実施したところ、成人曝露量は、体重 40 kg 以上の青年被験者における 40 mg の曝露量、又は体重 40 kg 未満の青年被験者における 20 mg の曝露量と一致することが示された。 • 試験盲検解除時点（国際共同試験対象集団、データカットオフ日：2023 年 3 月 7 日）の主要評価項目（BIRC の評価による PFS）に関する追加解析は IA2 の主要解析と一貫した結果を示し、JAS における 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした追加解析は国際共同試験の IA2 対象集団のボラシデニブ群と一貫した結果を示した。全体として、追加の 6 カ月間（国際共同試験対象集団）及び 10 カ月間（JAS）の追跡調査データにおいて、ボラシデニブの有効性が維持されていることが示された。	
リスク	• ボラシデニブは、日本人被験者を含め、大部分が非造影病変を有する *IDH* 遺伝子変異陽性神経膠腫被験者において、管理可能な安全性プロファイルを有する。 • 国際共同試験において、用量変更及び治験薬の投与中止に至った TEAE は比較的少数の被験者で発現し、投与中止に至った事象はボラシデニブ群の 3 例のみに発現した。このことは、推奨用量及びレジメンの忍容性を裏付けるものである。同様に、日本人被験者においても、用量変更及び治験薬の投与中止に至った被験者数は同程度で、日本人被験者では投与中止に至ったのは 2 例のみであった。ボラシデニブの頻回投与の忍容性は、日本での AG881-C-004 試験の安全性導入期に確立された。 • 肝トランスアミナーゼ上昇は、ボラシデニブで最も多くみられる副作用である。これらの事象は用量変更又は投与中止により回復した。 • 反復投与毒性試験では雌雄ラットで生殖器への影響が認められた。しかし、ヒトにおける潜在的影響を理解するためのデータは現在存在しない。神経膠腫患者の年齢が比較的低いことを考慮すると、性的活動が活発で妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠可能な女性である男性患者には、男性及び女性の生殖機能障害のリスクがあり、不妊症となる可能性がある。	• ボラシデニブ単剤療法の忍容性は良好であり、主に低グレードの非重篤な TEAE であり、用量変更及び投与中止の発生率が低かったことから、管理可能な安全性プロファイルであることが示された。 • 肝毒性は、ボラシデニブの重要な特定されたリスクである。 • 受胎能障害及び妊娠中の使用（胚・胎児発生毒性）は、ボラシデニブの重要な潜在的リスクである。

次元	エビデンス及び不確実性	結論及び理由
	• 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。妊婦にボラシデニブを使用したデータは限定されているか、又は存在しない。妊婦に投与した場合にボラシデニブが胎児に害を及ぼすかどうかは不明である。	
リスクマネジメント	• 肝トランスアミナーゼ上昇は、投与中断、用量減量及び／又は投与中止により回復した。 • 提案している[redacted]JPI（用法・用量に関する注意及び重要な基本的注意）に肝毒性を記載し、肝機能検査のモニタリングに関する具体的なガイドラインに加え、肝トランスアミナーゼ上昇に対する用量調整ガイドラインを記載する。また、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は JPI で提案されている ADR である。 • 妊婦におけるボラシデニブの使用は避けること。妊娠可能な患者、又は妊娠可能なパートナーがいる患者は、ボラシデニブによる治療に効果の高い非ホルモン性の避妊法を使用する必要がある。 • 受胎能障害の潜在的リスクは、提案されている[redacted]及び JPI を用いることで管理でき、これらには妊娠を希望している患者には治療開始前に生殖に関するカウンセリングを受けるよう助言するよう記されている。	ボラシデニブの安全な使用は、提案する添付文書で推奨されているモニタリングにより、効果的に管理できる。

7.　参考文献

1） National Brain Tumor Society. Brain Tumor Facts. 2022 Accessed 06 September 2023 http://braintumor.org/brain-tumor-information/brain-tumor-facts.

2） Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 5):v1-v95. doi:10.1093/neuonc/noac202

3） Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). In:2022:[PE0167958].

4） Instituto Tumori. RARECARENet Fact Sheets: Tumours of central nervous system: Tumours of central nervous system (CNS), Embryonal tumors of central nervous system (CNS). In.

5） Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1532-1542 [PE0167382]. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.013

6）　日本脳神経外科学会・日本病理学会　脳腫瘍取扱い規約　第 5 版　2023 年
7）　Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):345. doi:10.1007/s11910-013-0345-4
8）　Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009;118(4):469-474. doi:10.1007/s00401-009-0561-9
9）　Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature.* 2009;462(7274):739-744. doi:10.1038/nature08617
10）　Bunse L, Pusch S, Bunse T, et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate. *Nature Medicine.* 2018;24(8):1192-1203. doi:10.1038/s41591-018-0095-6
11）　Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature.* 2012;483(7390):479-483. doi:10.1038/nature10866
12）　Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2481-2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121
13）　Dietrich J, Wen PY. Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas. *UpToDate; Uptodate: Waltham, MA, USA.* 2022.
14）　van den Bent MJ, Loeffler JS. Treatment and prognosis of IDH-mutant, 1p/19q-codeleted oligodendrogliomas in adults. *UpToDate; Uptodate: Waltham, MA, USA.* 2022.
15）　van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):813-823. doi:10.1016/S1470-2045(21)00090-5
16）　NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Acute Myelogenous Leukemia. 2021
17）　Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
18）　McAleer MF, Brown PD. Neurocognitive Function Following Therapy for Low-Grade Gliomas. *Semin Radiat Oncol.* 2015;25(3):210-218. doi:10.1016/j.semradonc.2015.02.005
19）　Varn FS, Johnson KC, Martinek J, et al. Glioma progression is shaped by genetic evolution and microenvironment interactions. *Cell.* 2022;185(12):2184-2199.e2116. doi:10.1016/j.cell.2022.04.038
20）　Yu Y, Villanueva-Meyer J, Grimmer MR, et al. Temozolomide-induced hypermutation is associated with distant recurrence and reduced survival after high-grade transformation of low-grade IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol.* 2021;23(11):1872-1884. doi:10.1093/neuonc/noab081
21）　Klein M. Health-related quality of life aspects in patients with low-grade glioma. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2010;35:213-235. doi:10.1007/978-3-211-99481-8_8
22）　Touat M, Li YY, Boynton AN, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature.* 2020;580(7804):517-523 [PE0173504] doi:10.1038/s41586-020-2209-9
23）　Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):301-311. doi:10.2176/nmc.ra.2017-0010
24）　World Health Organization (WHO). Central Nervous System Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 6. Edition 5, Volume 6 ed: IARC Publications; 2021.
25）　Bell EH, Zhang P, Shaw EG, et al. Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3407-3417 [PE0173506] doi:10.1200/JCO.19.02983
26）　Lassman AB, Hoang-Xuan K, Polley MC, et al. Joint Final Report of EORTC 26951 and RTOG 9402: Phase III Trials With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy for Anaplastic Oligodendroglial Tumors. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2539-2545 [PE0169508] doi:10.1200/JCO.21.02543

27）Johnson DR, Giannini C, Vaubel RA, et al. A Radiologist's Guide to the 2021 WHO Central Nervous System Tumor Classification: Part I—Key Concepts and the Spectrum of Diffuse Gliomas. *Radiology.* 2022;304(3):494-508 [PE0173398] doi:10.1148/radiol.213063

28）van Lent DI, van Baarsen KM, Snijders TJ, Robe P. Radiological differences between subtypes of WHO 2016 grade II-III gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa044 [PE0173415] doi:10.1093/noajnl/vdaa044

29）Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844-856 [PE0173301] doi:10.1111/bpa.12832

30）Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2015;129(4):585-596 [PE0173303] doi:10.1007/s00401-015-1398-z

31）Suzuki H, Aoki K, Chiba K, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet.* 2015;47(5):458-468 [PE0173302] doi:10.1038/ng.3273

32）Suchorska B, Schüller U, Biczok A, et al. Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning. *Eur J Cancer.* 2019;107:15-27 [PE0173310] doi:10.1016/j.ejca.2018.10.019

33）Leu K, Ott GA, Lai A, et al. Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade II-III diffuse gliomas. *J Neurooncol.* 2017;134(1):177-188 [PE0173505] doi:10.1007/s11060-017-2506-9

34）NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®):Myelodysplastic Syndromes. 2023.

35）Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3398-3406 [PE0167777] doi:10.1200/JCO.19.03327

36）Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin Cancer Res.* 2021;27(16):4491-4499. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0611

37）Mellinghoff IK, Lu M, Wen PY, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. *Nat Med.* 2023;29(3):615-622 [PE0171526] doi:10.1038/s41591-022-02141-2

38）FDA. Indications and Usage Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format. 2018:[PE0148396]

39）NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) on Central Nervous System Cancers (Version 1.2022). 2022.

40）Claus EB, Walsh KM, Wiencke JK, et al. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. *Neurosurg Focus.* 2015;38(1):E6 [PE0166318] doi:10.3171/2014.10.focus12367

41）Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1344-1355 [PE0168779] doi:10.1056/NEJMoa1500925

42）Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251 [PE0168762]. doi:10.1093/neuonc/noab106

43）Packer RJ, Pfister S, Bouffet E, et al. Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro Oncol.* 2017;19(6):750-761. doi:10.1093/neuonc/now209

44）Ryall S, Tabori U, Hawkins C. A comprehensive review of paediatric low-grade diffuse glioma: pathology, molecular genetics and treatment. *Brain Tumor Pathol.* 2017;34(2):51-61. doi:10.1007/s10014-017-0282-z

45）Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2370-2377. doi:10.1200/jco.2017.73.0242

46）Yeo KK, Alexandrescu S, Cotter JA, et al. Multi-institutional study of the frequency, genomic landscape, and outcome of IDH-mutant glioma in pediatrics. *Neuro Oncol.* 2023;25(1):199-210. doi:10.1093/neuonc/noac132

47）Momper JD, Mulugeta Y, Green DJ, et al. Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. *JAMA Pediatr.* 2013;167(10):926-932. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.465

48）Iwadate Y, Matsutani T, Shinozaki N, Saeki N. Anaplastic oligodendroglial tumors harboring 1p/19q deletion can be successfully treated without radiotherapy. *Anticancer Res*. 2011;31(12):4475-4479.

49）Sasaki H, Hirose Y, Yazaki T, et al. Upfront chemotherapy and subsequent resection for molecularly defined gliomas. *J Neurooncol*. 2015;124(1):127-135. doi:10.1007/s11060-015-1817-y

50）*EMA Guideline on the investigation of drug interactions*. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2. European Medicines Agency; 21 June 2012.

51）*FDA Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry*..

52）Raman F, Mullen A, Byrd M, et al. Evaluation of RANO Criteria for the Assessment of Tumor Progression for Lower-Grade Gliomas. *Cancers.* 2023;15:3274. doi:10.3390/cancers15133274

53）Huang FL, Liao EC, Li CL, Yen CY, Yu SJ. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments. *Oncol Lett.* 2020;20(1):448-454. doi:10.3892/ol.2020.11583

54）Iwamoto F, Polley M-Y, Shaw E, et al. CTNI-16. NRG-RTOG 9802 OBSERVATION ARM - LONG TERM RESULT. *Neuro-Oncology.* 2022;24:vii73-vii73. doi:10.1093/neuonc/noac209.282

55）van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9490):985-990. doi:10.1016/S0140-6736(05)67070-5

56）Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337-343 [PE0168444]. doi:10.1200/JCO.2012.43.2674

57）van den Bent M, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):344-350. doi:10.1200/JCO.2012.43.2229

58）*FDA Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials*.

59）Janda M, Steginga S, Langbecker D, Dunn J, Walker D, Eakin E. Quality of life among patients with a brain tumor and their carers. *J Psychosom Res.* 2007;63(6):617-623. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.06.018

60）Pearman T, Yanez B, Peipert J, Wortman K, Beaumont J, Cella D. Ambulatory cancer and US general population reference values and cutoff scores for the functional assessment of cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(18):2902-2909. doi:10.1002/cncr.28758

61）Liu V, Wetzel EA, Eldred BSC, et al. A single-institution retrospective analysis of pathologically determined malignant transformation in IDH mutant glioma patients. *Neurooncol Adv.* 2023;5(1):vdad036. doi:10.1093/noajnl/vdad036

62）Liu Y, Chen H, Li G, et al. Radiotherapy delays malignant transformation and prolongs survival in patients with IDH-mutant gliomas. *Cancer Biol Med*. 2022;19(10):1477-1486. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0472t

63）Malta TM, Sabedot TS, Morosini NS, et al. The Epigenetic Evolution of Glioma Is Determined by the IDH1 Mutation Status and Treatment Regimen. *Cancer Res.* 2024;84(5):741-756. doi:10.1158/0008-5472.Can-23-2093

64）Murphy ES, Leyrer CM, Parsons M, et al. Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(4):965-971. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.12.258h

65）Tom MC, Park DYJ, Yang K, et al. Malignant Transformation of Molecularly Classified Adult Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(5):1106-1112. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.08.025

66）van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. Lancet Oncol. 2011;12(6):583-593. doi:10.1016/S1470-2045(11)70057-2

67）Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-1972. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541

68）*EMA Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study*. CPMP/EWP/2330/99.

69）Wen PY, Cloughesy TF, Ellingson BM, et al. Report of the Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition and FDA clinical trials neuroimaging endpoint workshop (January 30, 2014, Bethesda MD). *Neuro Oncol.* 2014;16 Suppl 7(Suppl 7):vii36-47. doi:10.1093/neuonc/nou226

70）Wefel JS, Noll KR, Rao G, Cahill DP. Neurocognitive function varies by IDH1 genetic mutation status in patients with malignant glioma prior to surgical resection. *Neuro Oncol.* 2016;18(12):1656-1663. doi:10.1093/neuonc/now165

71）医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について　薬生安発 0618 第 1 号, 2023 年 2 月 17 日最終改正

8.　付録

8.1　規制当局との主要な協議の概要

表 8:1　FDA との主要な協議の概要

連絡日	概要
2018 年 9 月 10 日	*IDH* 変異を有する神経膠腫患者の治療について、希少疾病用医薬品指定が承認された。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]Meeting（[redacted]） 議事録参照 ID：[redacted]	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月 [redacted]Meeting（[redacted]） 議事録参照 ID：[redacted]	
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 参照 ID：[redacted]	
20[redacted]年[redacted]月 [redacted]Meeting（[redacted]） 議事録参照 ID：[redacted]	

連絡日	概要
	[redacted]
20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日 [redacted]Meeting 議事録参照 ID：[redacted]	
20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日 参照 ID：[redacted]	
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]Meeting（[redacted]） 議事録 参照 ID：[redacted]	
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 参照 ID：[redacted]	
20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日 [redacted]Meeting 議事録参照 ID：[redacted]	

表 8:2　　EMA との主要な協議の概要

通信の日付	概要
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に CHMP の回答を受領した。 参照 ID： [redacted]	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 欧州連合（EU）[redacted] 参照 ID：[redacted]	
2023 年 1 月 13 日 希少疾病用医薬品の指定 参照 ID：EU/3/22/2737	ボラシデニブは、EU で神経膠腫の治療薬として希少疾病用医薬品に指定された。
20[redacted]年[redacted]月 参照 ID：[redacted]、 EMA 製品番号[redacted]	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted] 参照 ID：[redacted]	
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 フィードバックは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領	

通信の日付	概要
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]	
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 参照 ID：[redacted]	

8.2 神経膠腫におけるボラシデニブの開発（AG881-C-004 試験）に関する CHMP の助言に対する申請者の対応について

表 8:3 神経膠腫におけるボラシデニブの開発（AG881-C-004 試験）に関する CHMP の助言に対する申請者の対応について

助言のトピック	当局の助言と推奨事項	申請者の対応について
[redacted]	[redacted]	[redacted]

助言のトピック	当局の助言と推奨事項	申請者の対応について
[redacted]		

助言のトピック	当局の助言と推奨事項	申請者の対応について
		[redacted]

8.3　AG881-C-004 試験に関連する診断システム性能試験のバリデーション戦略の概要

緒言

[redacted]

本付録の目的は、AG881-C-004 試験に関連する本診断システムのバリデーション試験戦略の概要を示すことである。

以下の文書にバリデーション戦略を記載する。

- [redacted]【5.3.5.4】
- [redacted]【5.3.5.4】

現在の規制状況に関し、ODxTT は 2024 年 10 月 [redacted] 日時点で、米国 FDA によりボラシデニブの診断システムとして承認されている。EU では、ODxTT は現在、体外診断用医療機器指令（IVDD 98/79/EC）規則で承認されており、[redacted]

範囲

[redacted]

[redacted]

目的

[redacted]

対象検体

[redacted]

表 8:4　　評価対象の潜在的バリアントの一覧

Gene	Variant	[redacted]
IDH1	R132H	
	R132C	
	R132G	
	R132S	
	R132L	
IDH2	R172K	
	R172M	
	R172W	
	R172S	
	R172G	

治験デザインの種類

[redacted]

現在の技術

背景

[redacted]

[redacted]

分析性能

[redacted]

表 8:5 [redacted]

[redacted]

試験デザイン

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

統計及び症例数の算出

[redacted]

症例数の設定根拠

[redacted]

[redacted]

表 8:6 [redacted]

[redacted]

[redacted]

表 8:7 [redacted]

[redacted]

[redacted]

8.4　予定される ADR 一覧でさらなる解析を実施した TEAE を除外する申請者の設定根拠

[redacted]。添付文書で述べている主要解析対象集団は AG881-C-004 試験からの情報であるため、特に指定がない限り、以下に示す解析の焦点は AG881-C-004 試験からのものである。[redacted]。

表 8:8 [redacted]

基本語	有害事象を薬物有害反応として除外する設定根拠
試験治療下で発現した有害事象	
[redacted]	

基本語	有害事象を薬物有害反応として除外する設定根拠
[redacted]	

基本語	有害事象を薬物有害反応として除外する設定根拠
[redacted]	

基本語	有害事象を薬物有害反応として除外する設定根拠
[redacted]	

基本語	有害事象を薬物有害反応として除外する設定根拠
[redacted]	

基本語	有害事象を薬物有害反応として除外する設定根拠
[redacted]	

8.5　National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Central Nervous System Cancers, 2024

NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers, 2024