

再発性または転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象として Buparlisib (AN2025) とパクリタキセルの併用投与とパ クリタキセル単独投与を比較評価する試験 (BURAN 試 験)

治験実施計画書番号 : AN2025H0301
開発の相 : 3
治療領域 : 腫瘍学
被験薬 : Buparlisib (AN2025)
IND 番号 : 114933
EudraCT : 2019-000790-23
治験責任医師 : 多施設共同
治験依頼者 : Adlai Nortye USA Inc.,
685 US-1, North Brunswick Township,
NJ 08902, USA
治験実施計画書 改訂 V、
第 5.0 版、2023 年 10 月 17 日 (英語版)
第 5.0 版、2023 年 11 月 27 日 (日本語版)

本文書には、Adlai Nortye USA Inc.に帰属する機密情報が記載されている。書面で別段の合意がある場合を除き、これらの資料を受領または審査する者は、適用法によって要求される場合を除き、当該情報を機密に保持し、他者に開示せず、許可されていない目的のために使用しないことに同意するものとする。本義務の違反または違反の疑いがある場合、Adlai Nortye USA Inc.に速やかに通知しなければならない。

署名

Tom Tang, M.D., M.B.A.
シニア V.P.および開発業務責任者
Adlai Nortye USA Inc.

署名

日付

Xi Zhao (Cedric), M.D.Medical Science
メディカルモニターおよびメディカルサイエンス
Adlai Nortye USA Inc.

署名

日付

治験責任医師の合意書

緒言および秘密保全に関する記述

署名者は、治験実施計画書 AN2025H0301 「再発性または転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象として Buparlisib (AN2025) とパクリタキセルの併用投与とパクリタキセル単独投与を比較評価する試験 (BURAN 試験)」英語版第 5.0 版 (2023 年 10 月 17 日)、日本語版第 5.0 版 (2023 年 11 月 27 日) を読み、理解したことを証明する。本治験実施計画書は、ICH E6 (R1) 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) のガイドラインおよび米国食品医薬品局 (FDA) の GCP 規則 : 21 CFR 312、21 CFR 50、21 CFR 56、ならびに関連するガイドラインに従って作成された。

本治験実施計画書には、Adlai Nortye USA Inc. の機密情報が含まれており、受領者である治験スタッフ、倫理委員会、治験審査委員会、データ安全性モニタリング委員会の委員、ならびに規制当局以外に開示してはならない。この情報は、事前に Adlai Nortye の書面による同意を得ることなく、臨床試験の評価または実施以外の目的で使用することはできない。

治験責任医師の声明

私、署名者は、本治験実施計画書 (付録を含む) を読んだ上で、本治験実施計画書の内容 (改訂があればそれに従う) に従って本治験を実施することに同意します。手順の変更は、被験者の安全、人権または福祉を保護するために必要な場合にのみ行います。

私は、私の治験実施医療機関で本治験を直接実施し、監督することに同意します。私は、本治験の実施において私を補助する者全員が、自らの義務を認識するよう努めることに同意します。

治験責任医師 :

治験実施医療機関 :

署名 : _____

日付 : _____

略語および用語の定義

略語/用語	定義
AE	Adverse event (有害事象)
AKT	プロテインキナーゼ B (PKB) を参照
ALT	Alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
ALP	Alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ANC	Absolute neutrophil count (絶対好中球数)
ANOVA	Analysis of variance (分散分析)
AST	Aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
ATC	Anatomic-therapeutic-chemical (解剖治療化学)
BAL	Bronchoalveolar lavage (気管支肺胞洗浄)
CD8	Cluster of differentiation 8 (CD8)
CI	Confidence interval (信頼区間)
CNS	Central nervous system (中枢神経系)
CPK	Creatine phosphokinase (クレアチンホスホキナーゼ)
CPS	Combined Positive Score (PD-L1 発現率)
CrCL	Creatinine clearance (クレアチニンクリアランス)
CR	Complete response (完全奏効)
CRF	Case report form (症例報告書)
CRO	Contract research organization (開発業務受託機関)
CSR	Clinical study report (治験総括報告書)
CT	Computed tomography (コンピュータ断層撮影)
ctDNA	Circulating tumor deoxyribonucleic acid (血中循環腫瘍デオキシリボ核酸)
CYP450	Cytochrome P450 (チトクロム P450)
DEHP	Di-2-ethylhexyl phthalate (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)
DLCO	Diffusing capacity for carbon dioxide (二酸化炭素拡散能)
DNA	Deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸)
DoR	Duration of response (奏効期間)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (精神障害の診断と統計マニュアル)
DSMB	Data and safety monitoring board (データ安全性モニタリング委員会)
ECG	Electrocardiogram (心電図)
ECHO	Echocardiogram (心エコー)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (米国東部腫瘍共同研究グループ)

略語/用語	定義
eCRF	Electronic case report form (電子症例報告書)
EDC	Electronic data capture (電子的データ収集)
EGFR	Epidermal growth factor receptor (上皮成長因子受容体)
EIAED	Enzyme-inducing anti-epileptic drug (酵素誘導抗てんかん薬)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer (欧州がん研究治療機関)
EOt	End of treatment (投与終了)
EQ-5D-5L	EuroQoL5 dimension 5-level instrument
ErbB	Erythroblastic oncogene B (赤芽球性癌遺伝子 B)
ESMO	European Society for Medical Oncology (欧州臨床腫瘍学会)
FaDu	Human tumor cell line primarily used for head and neck cancer studies (頭頸部癌の試験に主に使用されるヒト腫瘍細胞株)
FDG PET	Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影)
FSH	Follicle-stimulating hormone (卵胞刺激ホルモン)
FU	Follow-up (追跡調査)
GAD-7	General anxiety disorder-7
GCP	Good clinical practice (医薬品の臨床試験の実施に関する基準)
G-CSF	Granulocyte-colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)
GI	Gastrointestinal (胃腸)
H ₂	Histamine H ₂ (ヒスタミン H ₂)
HbA1c	Hemoglobin A1c (glycosylated hemoglobin) (ヘモグロビン A1c [グリコシル化ヘモグロビン])
hCG	Human chorionic gonadotropin (ヒト絨毛性ゴナドトロピン)
HIV	Human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)
HDPE	High-density polyethylene (高密度ポリエチレン)
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma (頭頸部扁平上皮癌)
HN35	Quality of life questionnaire for head and neck cancers (頭頸部癌の生活の質に関する調査票)
HPV	Human papilloma virus (ヒトパピローマウイルス)
HR	Hazard ratio (ハザード比)
HRQoL	Health-related quality of life (健康関連の生活の質)
ICF	Informed consent form (同意説明文書)

略語/用語	定義
ICH	International Council for Harmonization (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
IEC	Independent ethics committee (独立倫理委員会)
IL-10	Interleukin 10 (インターロイキン 10)
IND	Investigational new drug (被験薬)
INR	International normalized ratio (国際標準比)
IRB	Institutional review board (治験審査委員会)
IRRC	Independent Radiological Review Committee (独立放射線画像評価委員会)
IUD	Intrauterine device (子宮内避妊器具)
IUS	Intrauterine system (子宮内避妊システム)
IV	Intravenous (静脈内)
LDH	Lactase dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
LLN	Lower limit of normal (基準値下限)
LLOQ	Lower limit of quantitation (定量下限)
LMWH	Low molecular weight heparin (低分子ヘパリン)
LVEF	Left ventricular ejection fraction (左室駆出率)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)
MRI	Magnetic resonance imaging (核磁気共鳴画像法)
mRNA	Messenger ribonucleic acid (メッセンジャーリボ核酸)
mTOR	Mammalian target of rapamycin (哺乳類ラパマイシン標的)
MUGA	Multiple-gated acquisition (マルチゲート収集法)
NaF PET	Sodium fluoride positron emission tomography (フッ化ナトリウム陽電子放出断層撮影)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Event (米 国国立がん研究所-有害事象共通用語規準)
NOAC	New oral anticoagulant (新規経口抗凝固薬)
ORR	Overall response rate (奏効率)
OS	Overall survival (全生存期間)
PD	Pharmacodynamic (薬力学)
PD-1(PD1)	Programmed cell death 1 (プログラム細胞死 1)
PD-L1 (PDL1)	Programmed cell death ligand 1 (プログラム細胞死リガンド 1)
PFS	Progression free survival (無増悪生存期間)
PHQ	Patient health questionnaire
PI	Product insert (添付文書)

略語/用語	定義
PIP ₂	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸)
PIP ₃	Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸)
PI3K	Phosphatidylinositol 3 kinase (ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ)
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 kinase catalytic subunit alpha (ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸 3 キナーゼ触媒サブユニット α)
PK	Pharmacokinetic (薬物動態)
PKB	Protein kinase B (プロテインキナーゼ B)
PO	Per os (経口)
PR	Partial response (部分奏効)
PTEN	Phosphatase and tensin homolog (ホスファターゼ・テンシン・ホモログ)
PVC	Polyvinyl chloride (ポリ塩化ビニル)
QOL	Quality of life (生活の質)
QLQ-C30	Quality of life questionnaire-core 30
QTcF	QT-interval corrected by Fredericia's formula (Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔)
QT interval	Interval between the start of the Q-wave to the end of the T-wave in the heart's electrical cycle (心臓の電気サイクルにおける Q 波の開始から T 波の終了までの間隔)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (固形がんの治療効果判定のためのガイドライン)
RNA	Ribonucleic acid (リボ核酸)
SAE	Serious adverse event (重篤な有害事象)
SAP	Statistical analysis plan (統計解析計画書)
SmPC	Summary of Product Characteristics (製品特性の概要)
SNP	Single nucleotide polymorphism (一塩基多型)
TEAE	Treatment-emergent adverse event (治療下で発現した有害事象)
TIL	Tumor-infiltrating lymphocytes (腫瘍浸潤リンパ球)
ULN	Upper limit of normal (基準値上限)
USP	United States Pharmacopeia (米国薬局方)
VAS	Visual analog scale (視覚的アナログ尺度)
WNL	Within normal limits (正常範囲内)

目次

署名	2
治験責任医師の合意書	3
略語および用語の定義	4
目次	8
表一覧	13
図一覧	13
概要 14	
1. 背景情報と治験実施の妥当性	28
1.1 疫学的特徴および現在の治療選択肢	28
1.2 HNSCC のホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) シグナル伝達経路お よび発症機序	30
1.3 Buparlisib (AN2025) の概要	31
1.4 Buparlisib の臨床薬理および安全性	31
1.5 リスク・ベネフィット	33
2. 治験の目的	35
2.1 目的	35
2.1.1 主要目的	35
2.1.2 副次目的	35
2.1.3 安全性目的	35
2.1.4 探索的目的	35
3. 治験デザイン	36
4. 患者の選択および中止基準	38
4.1 選択基準	38
4.2 除外基準	40
4.3 被験者の治験参加中止	42
5. 治験の実施	43
5.1 スクリーニング来院 : Day -35~Day -1	45
5.2 投与サイクル (1 サイクル = 21 日間) : Day 1、Day 8、Day 15	46
5.3 投与終了時来院	47
5.4 投与終了後の追跡調査来院	48
5.5 生存追跡調査来院	48
6. 治験薬投与	49
6.1 治験薬	49
6.1.1 説明	49
6.1.2 治験薬の調製/投与/交付	50

6.1.2.1	Buparlisib	50
6.1.2.2	パクリタキセル	50
6.1.3	治験薬の取扱い手順	50
6.1.4	保存および安定性	51
6.1.5	治験薬の管理	51
6.2	治験薬の投与	51
6.2.1	投与量および投与スケジュール	51
6.2.1.1	Buparlisib の薬剤投与ガイドライン	51
6.2.1.2	パクリタキセルの調製および投与に関するガイドライン	52
6.2.1.3	パクリタキセル投与に際して (前投薬)	53
6.2.2	無作為化および盲検化	54
6.2.3	投与期間	54
6.2.4	用量変更および投与延期	54
6.2.4.1	Buparlisib の用量変更	55
6.2.4.2	パクリタキセルの用量変更	56
6.2.5	Buparlisib の投与を受けた患者の毒性管理	56
6.2.5.1	肺臓炎の管理	56
6.2.5.2	口内炎/口腔粘膜炎の管理	56
6.2.5.3	下痢の管理	57
6.2.5.4	皮膚毒性の管理	57
6.2.5.5	高血糖の管理	57
6.2.5.6	精神障害の管理	58
6.2.5.7	肝毒性の管理 (ALT および/または AST が >3.0 x ULN かつ総ビリルビンが >2.0 x ULN)	58
6.2.5.8	可逆性後白質脳症症候群 (PRES) の管理	59
6.2.5.9	心血管障害の管理	59
6.2.5.10	血液学的毒性の管理	60
6.2.5.11	リパーゼ上昇および膵臓障害	60
6.2.6	投与中断および投与中止	60
6.2.7	併用薬およびその他の治療	61
6.2.7.1	併用可能療法	61
6.2.7.2	併用禁止療法	62
7.	有効性および安全性の評価項目	63
7.1	来院評価の実施時期	63
7.2	有効性の評価項目	64
7.2.1	腫瘍縮小効果	64

7.2.2	バイオマーカー	65
7.2.3	患者の自己評価による生活の質に関する質問票	66
7.2.3.1	EORTC QLQ-C30	66
7.2.3.2	EQ-5D-5L	66
7.3	安全性の評価項目	67
7.3.1	有害事象の評価	68
7.3.1.1	有害事象の定義	68
7.3.1.2	有害事象の報告対象	69
7.3.1.3	有害事象の報告要件	70
7.3.1.4	重篤な有害事象の報告対象期間	71
7.3.1.5	有害事象の重症度	71
7.3.1.6	治験薬との因果関係	72
7.3.1.7	妊娠	74
7.3.1.8	未回復の有害事象の追跡調査	74
7.3.1.9	特に注目すべき有害事象	74
7.3.2	臨床検査による安全性評価	74
7.3.3	バイタルサイン	76
7.3.4	身長および体重	76
7.3.5	身体検査	76
7.3.6	ECOG performance status	76
7.4	PK の評価項目	77
7.5	その他の評価	78
7.5.1	肺機能検査	78
7.5.2	12 誘導心電図	78
7.5.3	心機能評価	78
7.5.3.1	MUGA または ECHO	78
7.5.4	画像検査	78
7.5.5	患者による気分の自己評価調査票 : PHQ-9 および GAD-7	79
8.	統計手法	80
8.1	症例数の算出	81
8.2	解析対象集団の定義	81
8.2.1	Intent-to-Treat 集団	81
8.2.2	安全性解析対象集団	81
8.2.3	Per Protocol 集団	82
8.2.4	PK 解析対象集団	82
8.3	解析	82

8.3.1	試験の実施および患者の内訳	82
8.3.2	ベースライン特性および投与群の比較可能性	82
8.3.3	治験薬の投与/遵守	83
8.3.4	有効性の解析	83
8.3.4.1	有効性の主要評価	83
8.3.4.2	有効性の副次評価	83
8.3.4.3	探索的解析	84
8.3.4.4	多重性の調整	84
8.3.4.5	部分集団の解析	85
8.3.5	生活の質の解析	85
8.3.5.1	EORTC-QLQ-C30	85
8.3.5.2	EQ-5D-5L	85
8.3.6	PK 解析	85
8.3.7	安全性の解析	85
8.3.7.1	曝露の程度	86
8.3.7.2	有害事象	86
8.3.7.3	臨床検査	86
8.3.7.4	その他の安全性の評価項目	87
8.4	データ安全性モニタリング委員会	87
8.5	独立放射線画像評価委員会	87
9.	品質管理および品質保証	88
10.	データの取扱いおよび記録の保存	88
10.1	症例報告書	88
10.2	記録の保管	89
11.	倫理	89
11.1	治験審査委員会 (IRB) /独立倫理委員会 (IEC)	89
11.2	治験の倫理的実施	89
11.3	患者への情報および同意	89
12.	治験の中止	90
13.	公表に関する取り決め	90
14.	参考文献	91
15.	付録 1	93
15.1	治験薬の休薬および投与再開基準	93
16.	付録 2	105
16.1	Buparlisib による毒性の管理	105
16.1.1	肺臓炎	105

16.1.2	口内炎/口腔粘膜炎.....	106
16.1.3	皮膚毒性	106
17.	付録 3.....	108
17.1	併用注意の CYP450 基質薬一覧.....	108
18.	付録 4.....	109
18.1	CYP3A 阻害剤および誘導剤の一覧.....	109
19.	付録 5.....	110
19.1	QT 延長を起こす可能性のある薬剤の一覧	110
20.	付録 6.....	112
20.1	Buparlisib の溶解方法.....	112

表一覧

表 1	来院評価スケジュール.....	23
表 2	単独投与試験で Buparlisib の全用量について報告された DLT.....	32
表 3	Buparlisib の減量手順.....	55
表 4	臨床検査項目の一覧.....	75
表 5	ECOG performance status の評価尺度.....	77
表 6	うつ病および/または不安に関する質問票のスコアに基づく重症度分類.....	80
表 7	休薬および投与再開のガイドライン.....	93
表 8	肺臓炎の管理.....	105
表 9	口内炎/口腔粘膜炎の管理.....	106
表 10	タキサン系薬剤と関連する爪囲炎等の爪の変化の管理.....	107
表 11	併用注意の CYP450 基質薬一覧.....	108
表 12	CYP3A 阻害剤および誘導剤の一覧.....	109
表 13	併用注意薬の一覧.....	110

図一覧

図 1	治験の概略図.....	36
-----	-------------	----

概要

製剤：	Buparlisib (AN2025)
適応症：	腫瘍学
開発の相：	3
治験依頼者：	Adlai Nortye USA Inc.
治験実施計画書番号：	AN2025H0301
治験の標題：	再発性または転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象として Buparlisib (AN2025) とパクリタキセルの併用投与とパクリタキセル単独投与を比較評価する試験 (BURAN 試験)

目的と治験実施の妥当性

BURAN 試験は、抗 PD-1/抗 PD-L1 療法による前治療 (単独療法、プラチナ製剤を含む化学療法との併用療法、またはプラチナ製剤を含む化学療法前後の抗 PD-1/抗 PD-L1 療法) 後に進行した、再発性または転移性頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) 患者を対象として、Buparlisib 1 日 1 回とパクリタキセル週 1 回併用投与の治療効果を、パクリタキセル週 1 回単独投与と比較評価する無作為化非盲検第 3 相試験である。

過去に実施された多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 2 相試験 (BERIL-1 試験) では、転移性の HNSCC に対するプラチナ製剤を含む化学療法による 1 回の前治療後に病態の進行が認められ、組織学的または細胞学的に再発性または転移性 HNSCC が確認された 18 歳以上の患者を評価した。18 ヶ国 58 施設で登録した適格性を有する患者を、パクリタキセルの静脈内投与 (80 mg/m² を Day 1、Day 8、Day 15、Day 22 に投与) 併用下で、Buparlisib (100 mg 1 日 1 回) 経口投与またはプラセボ経口投与のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付け、2 次治療として 28 日の投与サイクルで評価した。

第 2 相試験における無増悪生存期間の中央値は、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群では 4.6 ヶ月 (95%信頼区間 [CI] : 3.5~5.3)、プラセボとパクリタキセル併用投与群では 3.5 ヶ月 (95% CI : 2.2~3.7) であった (ハザード比 [HR] 0.65、[95% CI : 0.45~0.95]、名目上の p 値 [片側] = 0.011)。全生存期間の中央値は、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群で 10.4 ヶ月 (95% CI : 7.3~12.8)、プラセボとパクリタキセル併用投与群で 6.5 ヶ月であった (HR 0.72 [95% CI : 0.49~1.04]、名目上の p 値 (片側) = 0.041)。さらに、治験担当医師による評価では、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群における最良総合効果 (best overall response) は 39% (95% CI : 28.4~50.9) であったのに対し、プラセボとパクリタキセル併用投与群では 14% (95% CI : 7.2~23.5) であった。

Buparlisib とパクリタキセル併用投与群の 76 例中 62 例 (82%)、プラセボとパクリタキセル併用投与群の 78 例中 56 例 (72%) でグレード 3~4 の有害事象が認められた。Buparlisib とパクリタキセル併用投与群で最も高頻度に認められたグレード 3~4 の有害事象は、高血糖 (22%)、貧血 (18%)、好中球減少症 (17%)、疲労 (8%) であった。Buparlisib とパクリタキセル併用投与群の 76 例中 43 例 (57%)、プラセボとパクリタキセル併用投与群の 78 例中 37 例 (47%) で、重篤な有害事象 (治験薬投与との関連性を問わない) が認められた。Buparlisib とパクリタキセル併用投与群の 76 例中 15 例 (20%)、プラセボとパクリタキセル併用群の 78 例中 17 例 (22%) で、治療中の死亡が認められたが、ほとんどが病態の進行によるものであり、治験薬との因果関係なしと判定された。

臨床効果の改善と臨床的に対処可能な安全性プロファイルが示されたことから、本無作為化第 2 相試験の結果は、Buparlisib とパクリタキセルの併用が、プラチナ製剤を含む化学療法による前治療後に進行が認められた、再発性または転移性 HNSCC 患者に対する効果的な治療法となりうることを示唆している。さらに、プラチナ製剤不応患者のうち免疫療法が有効なのは約 20%にとどまることか

ら、残りの 80% のプラチナ製剤不応患者は、プラチナ製剤を含む化学療法および/または抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体薬治療不成功後、他の有効な治療選択肢が依然としてないことが示唆される。そのため、本第 2 相試験の結果は、HNSCC における Buparlisib の今後の開発を支持するものである。

治験の目的

主要目的：本治験の主要目的は以下の通りである

- 再発性または転移性 HNSCC 患者における Buparlisib とパクリタキセル併用時の全生存期間 (OS) をパクリタキセル単独投与時と比較して評価する。

副次目的：本治験の副次目的は以下の通りである

- 次の有効性パラメータを評価する：無増悪生存期間 (PFS)、奏効率 (ORR)、奏功期間 (DoR) (治験担当医師および独立放射線画像評価委員会 [IRRC] による評価)
- 層別無作為化により定義されたサブグループ患者における有効性のパラメータを評価する。
- 患者の症状および健康関連の生活の質 (HRQoL) に対する Buparlisib とパクリタキセル併用の効果を評価する。
- Buparlisib とパクリタキセル併用の薬物動態 (PK) を評価する。

安全性目的：本治験の安全性目的は以下の通りである

- 上記患者集団における Buparlisib とパクリタキセル併用時の安全性および忍容性を NCI 有害事象共通用語規準 (NCI-CTCAE) 第 5.0 版により評価する。

探索的目的：

- Buparlisib とパクリタキセル併用に対する治療反応関連バイオマーカーを評価する。
- 治療前および治療転帰に相関する糞便中の微生物叢の活性を評価する。

治験デザイン

本治験は、抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体薬による前治療 (単独療法、プラチナ製剤との併用療法またはプラチナ製剤治療前後の 1 次または 2 次治療) (前治療は最大 2 次まで) 後に進行した、組織学的および/または細胞学的に再発性または転移性 HNSCC と確定診断された患者を対象として、Buparlisib 100 mg 1 日 1 回とパクリタキセル 80 mg/m² 週 1 回併用投与の安全性と有効性を、パクリタキセル週 1 回単独投与と比較評価する多施設共同、無作為化、非盲検、第 3 相試験である。

約 483 例の患者を、Buparlisib 1 日 1 回とパクリタキセル週 1 回併用投与 (322 例) またはパクリタキセル週 1 回単独投与 (161 例) のいずれかに、2:1 の比で無作為化する。

過去のヒトパピローマウイルス (HPV) の状態に応じて患者を層別化する。

患者は、増悪 (固形がんの治療効果判定のためのガイドライン [RECIST] 第 1.1 版により評価)、許容できない毒性、死亡、またはその他の理由 (例えば、同意の撤回、新たな癌治療の開始、または治験担当医師の判断) による治験薬投与の中止まで、無作為化に従って治験薬の投与を受ける。有効性および安全性のモニタリングは、来院スケジュールに従って実施する。腫瘍縮小効果の評価は、治験薬投与開始後 6 週間ごとに、サイクル 3 の Day 1 から開始してサイクル 9 の Day 1 まで実施し、これ以降は 12 週間ごと (4 サイクルごと) に、放射線学的に進行、新たな癌治療の開始、死亡、追跡不能、または同意撤回まで実施する。腫瘍縮小効果の評価は、国ごとの臨床診療に従って実施され、IRRC によって確認される。

標準的な安全性評価は、治験来院時に実施する (有害事象の収集、臨床検査、バイタルサイン等)。Buparlisib とパクリタキセルの併用投与群に無作為化された患者についてのみ、薬物動態解析用の検体サンプリングをサイクル 1 の Day 1、Day 8、Day 15 に実施する。

データ安全性モニタリング委員会 (DSMB) は、試験期間中、定期的に安全性評価を実施し、蓄積された安全性データをモニタリングする。モニタリングデータの審査中に、治験の手順を中止するこ

とはない。

OS の解析は、約 383 例の死亡が確認された時点で実施する。最大 5 年間、患者の生存を追跡調査する。

最終解析実施後、まだ治療を受けており、治療ベネフィットが認められる患者は、患者にとって最善の利益であるとみなされる場合、治験治療を継続してもよい。良好な試験結果が認められた場合、パクリタキセルの単独投与を受けている患者は、Buparlisib とパクリタキセルの併用投与に切り替える選択肢が与えられる。

治験対象集団

選択基準：

以下のすべての基準を満たした患者を本治験への組入れに適格とする：

1. 18 歳以上の患者
2. 本治験に関連したあらゆる手順の開始前に、各国のガイドラインに準じて文書により同意が得られた患者
3. 組織学および/または細胞学的に HNSCC と確定診断された患者
4. バイオマーカー解析および HPV の状態の確認（不明の場合）に用いるための保存または新規腫瘍組織が得られている患者。HPV の状態が判明している患者ではスライド最低 5 枚（バイオマーカー解析用）、HPV の状態が不明の患者では最低 10 枚（例えば、バイオマーカー解析用 5 枚、HPV 検査用 5 枚）を提供する。適切な量の組織の受領を確認次第、本治験に登録される。
（腫瘍の位置および/またはサイズが、組織量や質に影響を与えるような特殊な状況の場合は、治験依頼者に承認を得る必要がある。）提供スライドの数は推奨事項であり、検査を確実に完了するために、更に多くのスライド提供を依頼する場合がある。中国の実施医療機関では、HPV の状態が判明している患者には最低 7 枚の未染色スライド（バイオマーカー解析用）、HPV の状態が不明な患者には最低 10 枚のスライド（HPV 検査用 3 枚、バイオマーカー解析用 7 枚）を提供する。
5. 再発または転移の HNSCC に対する、以下の抗 PD-1/抗 PD-L1 療法後に進行または再発した患者
 - a. 転移または再発に対する抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体薬の単独療法
 - b. 再発または転移に対する化学療法と抗 PD-1/抗 PD-L1 療法の併用療法
 - c. 転移に対する抗 PD-1/抗 PD-L1 療法（局所進行や転移に対するプラチナ製剤を含む化学療法の前もしくは後）
6. 再発または転移の HNSCC に対する全身治療歴が 2 次治療までである患者（放射線増感剤としての単剤化学療法は、前治療ラインとしてカウントしない）
7. RECIST 第 1.1 版による測定可能病変を有する患者。測定可能病変が 1 箇所のみですすでに放射線治療を受けている場合、病変の進行が記録され、放射線治療の終了後 4 週間が経過している必要がある。
8. 骨髄機能および臓器機能が十分であることが以下の点から示されている患者
 - a. 絶対好中球数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - b. ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$ (輸血により得られた値でもよい)
 - c. 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ (輸血により得られた値でもよい)
 - d. 国際標準比 (INR) ≤ 1.5
 - e. カルシウム (血清アルブミンにより補正) が正常範囲内 (WNL) または NCI-CTCAE 第 5.0 版によるグレード 1 以下の重症度 (治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された場合)。カルシウム補正のためにビスホスホネートまたはデノスマブを併用している患者も適格とする。
 - f. カリウムおよびマグネシウムが正常範囲内、または治験責任医師の判断と確認による臨床的に許容可能な範囲内
中国のみ：カリウムおよびマグネシウムが正常範囲内、または NCI-CTCAE 第 5.0 版による

- グレード1以下の重症度で、治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された場合。
- g. アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が $\leq 1.5 \times$ 基準値上限 (ULN) または肝転移が存在する場合は $\leq 3.0 \times$ ULN。
 - h. 肝血清総ビリルビンがULNまたはそれ以下であり (または肝転移が存在する場合は $1.5 \times$ ULN ; ジルベール症候群であることが記録から十分に裏付けられた患者では、総ビリルビンが $\leq 3.0 \times$ ULNおよび直接ビリルビンが基準値範囲内またはそれ以下であること。ジルベール症候群とは、非抱合型の高ビリルビン血症を呈するが血球数は正常 [網状赤血球数および血液塗沫標本が正常であることも含む] と定義される)、肝機能検査結果が正常であり、その他に問題のある疾患過程が診断時点で認められない患者。
 - i. 血清クレアチニン $\leq 1.5 \times$ ULN、もしくはクレアチニンクリアランス (CrCl) の算出値および直接測定値が > 30 mL/min
 - j. HbA1cが $\leq 8\%$
9. 米国東部腫瘍共同研究グループ (ECOG) performance status が 1 以下の患者
10. 本治験中および治験薬最終投与後の以下に定められた期間を通して効果の高い避妊法を適用する患者 :
- a. 男性は、本治験中および投与終了から6ヵ月後まで効果的な避妊法を使用して子供を作らないようにすることとし、パクリタキセルの投与を添付文書に従って開始する前に精子保存に関して相談することが勧められる。男性参加者の女性パートナーは、本治験中、および男性参加者が最後にBuparlisibを服用してから少なくとも90日間、もしくは、パートナーの最後のパクリタキセル投与から少なくとも6ヵ月後のいずれか長い方までは、効果的な避妊法を使用する。
 - b. 妊娠の可能性がある女性は、生理的に妊娠することが可能なすべての女性のことを指すが、本治験中およびBuparlisibの最終投与後90日間以上が経過するまで、またはパクリタキセルに関して実施国の処方ガイドラインに規定された期間が経過するまで (フランスおよび英国の添付文書 (PI) および製品特性の概要 (SmPC) ではパクリタキセルの最終投与後6ヵ月) のいずれか長い方まで、効果の高い避妊法を使用する。
 - c. 効果の高い避妊法とは以下のいずれかを指す
 - 完全禁欲 : 患者の希望および普段の生活様式に沿う場合には、この方法を用いることができる。 [カレンダー法、排卵法、排卵徴候体温法、排卵後法等および膈外射精法は避妊の方法として適切でない。]
 - 女性の不妊手術 : 治験薬の投与開始前に、子宮摘出の有無にかかわらず外科的な両側卵巣摘出術または卵管結紮術を受けて6週間以上経過している女性。卵巣摘出術のみが該当する場合、ホルモン濃度評価を追跡調査することにより、女性の生殖状態が確認されていること。
 - 男性パートナーの不妊手術 (精液中に精子が認められないことが精管切除術後に適切に記録されていること)。 [女性患者については、精管切除した男性パートナーが当該女性患者の唯一のパートナーであること。]
 - 以下を組み合わせ使用 (両方適用) :
 - 子宮内避妊器具 (IUD) または子宮内避妊システム (IUS) の留置
 - バリア法 : コンドームまたは閉鎖キャップ (ペッサリー、子宮頸管または膈円蓋キャップ) と殺精子薬 (フォーム、ゲル、フィルム、クリーム、膈坐剤) の併用
注 : Buparlisibはホルモン避妊薬の効果を低下させるため、ホルモン法による避妊 (経口、注射、埋込み型) は不可とする。
- 閉経後で妊娠の可能性がない女性は、適切な臨床プロファイル (例 : 妥当な年齢、血管運動神経症状 [ほてり・のぼせ] の既往歴) を伴う 12 ヶ月間の自然 (自発的) 無月経の女性、あるいはスクリーニング前 6 週間以上前に子宮摘出の有無にかかわらず外科的な両側卵巣摘出術を受けている女性、と定義する。卵巣摘出術のみが該当する場合、ホルモン濃度を追跡調査することに**

より、女性の生殖状態が確認されている場合にのみ妊娠の可能性がない女性とみなす。

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する患者は、本治験への組入れに不適格とする。

1. プロテインキナーゼ B (PKB/AKT)、哺乳類ラパマイシン標的 (mTOR) 阻害剤、またはホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) 経路阻害剤による治療歴を有する患者
2. 再発性または転移性疾患に対する前治療の一部としてタキサン系の投与を受けた患者
3. 症候性中枢神経系 (CNS) 転移を有する患者。無症候性の CNS 転移を有する患者は本治験に参加することができる。CNS 転移に対する局所前治療 (放射線治療および/または手術を含む) は、治験薬の投与開始より 28 日以上前に終了しており、コルチコステロイドの投与量は低用量で安定していること。放射線手術は、治験薬投与開始の少なくとも 14 日前に完了していなければならない。
4. 治験薬の投与開始前 4 週間以内に広照射野放射線治療を受けた患者、または 2 週間以内に症状緩和のため限定照射放射線治療を受けた患者、もしくは過去の化学療法による有害事象がグレード 1 以下に軽快していない患者 (脱毛症を除き、自己免疫性内分泌事象は安定かつ制御されていない)。
5. 過去の治療からグレード 2 以上のニューロパシー、大腸炎、肺臓炎、およびコントロール不良の内分泌障害 (例えば、甲状腺機能低下症、HbA1c>8% の糖尿病) を有する患者
6. 治験薬の投与開始前 14 日以内に major surgery を受けた患者または主な副作用が軽快していない患者
7. 現在、コルチコステロイドまたは別の免疫抑制剤の漸増または長期投与 (5 日間を超える) を受けている患者。次のコルチコステロイドの投与は受けていてもよい。単回投与、パクリタキセルの標準的前投薬、局所塗布 (発疹など)、吸入スプレー (閉塞性気道疾患など)、点眼薬または局所注射 (関節内など)、またはプレドニゾロン 10 mg 未満または同等物。
8. 治験薬の投与開始時点で CYP3A4 に対する既知の中程度、強力な阻害剤または誘導剤 (薬草製剤を含む) の投与を受けている患者 (表 12 参照)
9. 現在、治療、予防またはその他のためワルファリンまたはその他のクマリン系抗凝固薬の投与を受けている患者。ヘパリン、低分子量ヘパリン (LMWH)、フォンダパリヌクス、または新規経口抗凝固薬 (NOAC) の投与は受けていてもよい。
10. パクリタキセル、パクリタキセルの標準的前投薬、またはその他のクレモホール含有製剤に対して過敏症の既往を有する患者および/またはこれらが禁忌とされる患者
11. 本治験への参加を妨げると治験担当医師が判断したその他の重度および/またはコントロール不良な病態を有する患者 (活動性またはコントロール不良な重度感染症、慢性活動性肝炎、免疫不全、急性または慢性膵炎、コントロール不良な高血圧、間質性肺疾患など)
12. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の既往歴を有する患者 (検査は必須ではない)
13. 以下のいずれかの心臓異常が認められる患者
 - a. スクリーニング前 12 ヶ月以内の症候性うっ血性心不全
 - b. 記録からうっ血性心不全 (New York Heart Association 心機能分類 III~IV) が確認できる、もしくは記録から心筋症の既往歴が確認できる、また、マルチゲート (MUGA) スキャンもしくは心エコー図 (ECHO) により測定した左室駆出率 (LVEF) <50%
 - c. 登録前 6 ヶ月以内の心筋梗塞
 - d. 不安定狭心症
 - e. 重篤でコントロール不良な不整脈
 - f. 症候性の心膜炎
 - g. スクリーニング時の心電図で QTcF (Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔) が男性 >450 msec、女性 >470 msec
14. 治験薬の吸収を有意に変化させる可能性のある胃腸 (GI) の機能障害または GI 疾患 (潰瘍性疾患、コントロール不良な悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群、小腸切除など) を有する患者

15. 医療記録によりコントロール不良な精神障害の既往が確認され、活動性の大きい病エピソード、双極性障害 (I 型または II 型)、強迫性障害、統合失調症、自殺企図または自殺念慮、もしくは殺人念慮 (自己または他人に危害を加えるリスクなど) の既往歴を有する患者、あるいは活動性の重度のパーソナリティ障害 (DSM [精神障害の診断と統計マニュアル] 第 5 版の定義による) を有する患者は不適格とする。注: ベースライン時点で向精神薬の投与を継続している患者については、治験薬投与開始前 6 週間以内に用量および投与スケジュールが変更されていないこととする。
16. 他の悪性腫瘍の既往歴または合併を有する患者。ただし、適切に治療された皮膚基底細胞癌または皮膚有棘細胞癌、もしくはその他の適切に治療された上皮内癌、もしくは内視鏡術により完全に切除された胃または消化管癌、もしくはその他の無病生存期間が 3 年以上の癌を除く。
17. 服薬不遵守歴がある患者または同意取得不能の患者
18. 抗癌剤 (承認済みまたは治験薬) の投与を無作為化時に受けている、または無作為化前 4 週間以内 (または使用薬剤の 5 半減期のいずれか短い方) に受けていた患者
19. 妊婦または授乳婦 (母乳での授乳) の患者。ベースライン時に腫瘍に関連すると判断されたヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 高値が認められた患者は、予測される hCG 倍増が 5~7 日後の再検査で認められない場合または経膈超音波検査で妊娠の可能性が否定された場合に適格とする。
20. 治験薬投与前 30 日以内に生ワクチンの投与を受けた患者 (注射用の季節性インフルエンザワクチンは一般に不活化ワクチンであり、許可される。ただし、経鼻インフルエンザワクチン (例: Flu-Mist®) は弱毒生ワクチンであり、許可されない。)。また、生ワクチンではない COVID ワクチンおよびブースターは、患者が治験に参加している間も接種可能だが、治験薬投与開始 (サイクル 1 の Day 1) から 30 日以内または Buparlisib 群に割り付けられた患者はサイクル 1 の間に接種しないことが推奨される。尚、患者がサイクル 1 の Day 1 から 30 日以内またはサイクル 1 の間に生ワクチンではない COVID ワクチンまたはブースターを接種した場合でも除外基準に抵触しない。

治験薬、用量および投与方法

Buparlisib

Buparlisib は、パクリタキセル 80 mg/m² 週 1 回 (Day 1、Day 8、および Day 15) 静脈内投与との併用下で、21 日間を 1 サイクルとして、Day 1 から投与を開始して連日 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。Buparlisib は、来院日に、パクリタキセルおよび臨床的に準備された前投薬より前に投与する。Buparlisib は毎日ほぼ同じ時刻にコップ 1 杯の水で服用する。

パクリタキセル (併用薬)

パクリタキセルは複数回投与分が充填された注射剤用バイアルとして供給されている。パクリタキセルの調製は添付文書に従って行うこと。パクリタキセルは 0.9% 塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方)、5% ブドウ糖注射液 (米国薬局方)、5% ブドウ糖および 0.9% 塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方)、または 5% ブドウ糖加リンゲル注射液を用いて最終濃度 0.3~1.2 mg/mL に希釈する。

パクリタキセルは毎週各サイクルの Day 1、Day 8、および Day 15 から、標準的な前投薬後に 1 時間 (前後 15 分を許容) かけて点滴静注する。投与期間は、安全性および毒性の懸念に対処するため、各国のガイドラインに従って変更することができる。パクリタキセルの初回投与は、無作為化 (サイクル 1 の Day 1) から 48 時間以内に実施される。Buparlisib 群に割り付けられた被験者の場合、PK 採血および国ごとのパクリタキセル投与ガイドラインに適応するために、サイクル 1 の Buparlisib 投与の 36 時間後までパクリタキセルを投与することができる。

初回投与後は、過敏反応について、投与後少なくとも 1 時間は患者の観察を行うことが推奨される。

評価項目

有効性：

以下を含む有効性の評価項目について確認する：

- 腫瘍縮小効果の評価は、治験薬投与開始 6 週間後（サイクル 3、Day 1）から開始し、その後サイクル 9、Day 1 まで 6 週間ごとに実施する。以降は、12 週間ごと（4 サイクルごと）に腫瘍縮小効果の評価を実施する。腫瘍縮小効果の評価には以下が含まれる。
 - 原発腫瘍のコンピュータ断層撮影（CT）および核磁気共鳴画像法（MRI）検査
 - 胸部および腹部 CT/MRI スキャン
 - 臨床的に必要と判断された場合は骨盤 CT/MRI スキャン
 - 臨床的に必要と判断された場合、医療機関のガイドラインに従って全身の骨スキャン（治験治療開始前 6 週間以内に実施されている場合、このスキャンをスクリーニング時のスキャンとみなすことができる）
 - スクリーニング時の骨スキャンで認められた骨病変が胸部、腹部および骨盤の CT（または MRI）で描出されない場合、スクリーニング時および以降の各腫瘍縮小効果の評価時に CT、MRI、X 線検査のいずれかによる病変局所の撮影を実施する
 - 臨床的に必要と判断された場合は脳 CT または脳 MRI 検査
- EQ-5D-5L（EuroQOL 5 dimensions 5-level）生活の質（QoL）調査票
- EORTC QLQ-C30（The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30）第 3.0 版 QoL 調査票

安全性：

以下を含む安全性の評価項目について確認する：

- 有害事象（AE）
- 前治療薬/併用薬
- ECOG performance status
- 体重を含むバイタルサイン
- 身体検査
- 肺機能評価
- 心機能評価
- 標準 12 誘導心電図検査
- 画像検査
- 以下を含む安全性に関する臨床検査（血液学的検査、臨床生化学的検査、凝固検査、尿検査）
 - クレアチニンクリアランス
 - 空腹時または非空腹時血糖
 - HbA1c
- PHQ-9（Patient health questionnaire-9）
- GAD-7（General anxiety disorder-7）

PK：

以下を含む PK 評価項目について確認する：

- サイクル 1 における、Buparlisib の薬物動態プロファイルのための検体サンプリング

統計手法

Adlai Nortye および指定された医薬品開発業務受託機関 (CRO) (またはそのいずれか) がデータを解析する。すべてのデータ解析は、解析前および公表または発表の前に Adlai Nortye の承認を受けること。

主要評価項目：本治験の主要評価項目は、OS である。

副次的評価項目：本治験の副次的評価項目は以下のとおりである

有効性：

- IRRC および治験責任医師の評価による PFS
- IRRC および治験責任医師の評価による ORR
- IRRC および治験責任医師の評価による DoR
- HPV ステータスで無作為化層によって定義された患者のサブグループにおける OS、PFS、ORR および DoR
- EORTC QLQ-C30 における Global health status/QOL (全般的健康) および疼痛尺度スコアのそれぞれのベースラインからの変化
- EORTC QLQ-C30 における Global health status/QOL (全般的健康) および疼痛尺度スコアにそれぞれ確実な 10% の悪化がみられるまでの期間
- EQ-5D-5L

安全性：

- 有害事象 (AE)
- 臨床検査
- PHQ-9
- GAD-7

探索的評価項目：バイオマーカー

有効性解析：

OS の解析は、約 383 件のイベント (死亡) が観察された時点で、実施する。解析時に死亡が報告されていない患者は、最後に生存確認がされた日を打ち切りとする。無作為化の層別因子 (過去の HPV の状態) により層別化した両側ログランク検定を用いて、2 つの投与群間で OS を比較する。OS 中央値は Kaplan-Meier 生存曲線を用いて推定し、グラフで示す。OS 中央値の両側 95% CI を投与群ごとに算出する。無作為化層別化因子によって層別化された Cox 比例ハザードモデルを用いて、HR とその両側 95% CI を推定する。補助解析は多変量 Cox 比例ハザードモデルに適合するが、ベースラインの ECOG performance status、喫煙歴および飲酒歴などの臨床的に重要な共変量を含める。

Per Protocol 集団において上記の解析を繰り返し、感度分析を実施する。

ORR は無作為化因子 (HPV ステータス) で層別化し、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定を用いて解析する。

PFS は OS と同様の方法を用いて解析する。

DoR は、層別化しないことを除き、OS の場合と同様の方法を用いて解析する。

安全性解析：

安全性の概要および解析は、安全性解析対象集団を用いて実施する。記述統計量を提示し、安全性のデータを要約する。

薬物動態解析：

薬物動態濃度は、PK 解析集団ごとの記述統計量を用いて要約する。ピーク濃度およびトラフ濃度を測定し、PK 解析集団ごとの記述統計量を用いて要約する。母集団薬物動態モデルの詳細は、解析計画書に示す。

症例数

第 2 相 BERIL-1 試験の成績に基づくと、483 例 (Buparlisib+パクリタキセル併用投与群 : 322 例、パクリタキセル単独投与群 : 161 例) で 383 件のイベントが発現した場合、HR = 1 対 HR ≠ 1 の検出力は約 86%となる。

データ安全性モニタリング委員会

データ安全性モニタリング委員会 (DSMB) は、本治験中に蓄積された安全性のデータをモニタリングする。

DSMB の役割と責任、DSMB の意思決定プロセス、および報告に関する詳細は、DSMB 手順書に含まれる。

表 1 来院評価スケジュール

期	スクリーニング	治療期間									追跡調査		
期間	スクリーニング	投与サイクル 1			投与サイクル 2			以降の投与サイクル			投与終了時 (EOT) ¹⁵	投与終了後の追跡調査 ¹⁶	生存追跡調査 ¹⁷
サイクル内の日 (Day)	-35~-1	1	8	15	1	8	15	1	8	15	投与終了	最終治験薬投与後 30 日	3 ヶ月ごとの追跡調査
来院許容期間 (日)	0	0	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3			±2 週間
同意説明文書署名	X												
選択/除外基準	X												
被験者背景	X												
身長	X												
関連する既往歴/喫煙歴および飲酒歴を含む現在の病状	X												
HNSCC の診断および程度	X												
CPS スコア (可能であれば)	X												
HPV ¹	X												
抗腫瘍療法の前治療歴 ²	X												
IRT ³ による適格性確認	X												
IRT への登録/Buparlisib/パクリタキセル薬剤管理 ³	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
IRT による無作為化 ⁴		X											
Buparlisib の投与 ⁴		連日投与											
パクリタキセルの投与 ⁴ (前投薬を含む)		サイクル 1 から週 1 回投与 (各サイクルの Day 1、Day 8、Day 15) 1 サイクル=21 日間											
バイタルサイン (体重含む)	X	X			X			X			X		
診察	X	X			X			X			X		
血液学的検査 ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

表 1 来院評価スケジュール

期	スクリーニング	治療期間									追跡調査		
期間	スクリーニング	投与サイクル 1			投与サイクル 2			以降の投与サイクル			投与終了時 (EOT) ¹⁵	投与終了後の追跡調査 ¹⁶	生存追跡調査 ¹⁷
サイクル内の日 (Day)	-35~-1	1	8	15	1	8	15	1	8	15	投与終了	最終治験薬投与後 30 日	3 ヶ月ごとの追跡調査
来院許容期間 (日)	0	0	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3			±2 週間
生化学的検査 (全項目) ⁵	X	X			X			X			X		
生化学的検査 (一部の項目) ⁵			X	X		X	X		X	X			
凝固検査 ⁵	X	X			X			X			X		
クレアチニンクリアランス ⁵	X	X			X			X			X		
空腹時または非空腹時血糖 ⁵	X	X			X			X			X		
HbA1c	X							サイクル 3 Day 1 より 3 サイクルごと)			X		
妊娠検査 ⁶	X	X			X			X			X	X	
FSH 検査 ⁷	X												
12 誘導心電図	X			X ¹³	X			X			X		
尿試験紙による尿検査	X	臨床的に必要な場合											
肝毒性の追跡検査/手順	臨床的に必要な場合												
肺機能検査	X ¹⁴	肺臓炎管理において臨床的に必要な場合 ¹⁴											
心機能評価 ⁸	X	臨床的に必要な場合									X		
有害事象	X	治験薬最終投与から 30 日後まで継続的に調査											
前治療薬/併用薬	X	治験薬最終投与から 30 日後まで継続的に調査											
開始前/内科・外科的併用療法	X	治験薬最終投与から 30 日後まで継続的に調査											

表 1 来院評価スケジュール

期	スクリーニング	治療期間									追跡調査		
期間	スクリーニング	投与サイクル 1			投与サイクル 2			以降の投与サイクル			投与終了時 (EOT) ¹⁵	投与終了後の追跡調査 ¹⁶	生存追跡調査 ¹⁷
サイクル内の日 (Day)	-35~-1	1	8	15	1	8	15	1	8	15	投与終了	最終治験薬投与後 30 日	3 ヶ月ごとの追跡調査
来院許容期間 (日)	0	0	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3			±2 週間
薬物動態解析用の検体サンプリング ⁹		X	X	X									
腫瘍縮小効果の評価 ¹⁰	X (許容期間: -28~-1)							サイクル 3 の Day 1 からサイクル 9 の Day 1 までは 6 週ごと。それ以降は、12 週ごと (4 サイクルごと)			X		
腫瘍生検 ¹¹	X												
生殖細胞系 DNA 評価用採血	X												
マイクロバイオーム用の便検体 (任意)	X	自宅または実施医療機関で採取可能											
ECOG P.S.	X	X			X			X			X		
PHQ-9 および GAD-7 気分スケールの自己評価	X			X	X		X	X		X	X		
EORTC QLQ-C30 および EQ-5D-5L		X						サイクル 3 の Day 1 から 6 週ごと			X		
投与終了後の新規抗癌療法												X	
生存追跡調査 ¹²													X

略語 : CPS=Combined Positive Score;CT=コンピュータ断層撮影法、DNA=デオキシリボ核酸、ECHO=心エコー図、ECOG P.S.=米国東部腫瘍共同研究グループ performance status、EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer、EOT=投与終了、FSH=卵巣刺激ホルモン、EQ-5D-5=EuroQoL 5 dimension 5 level instrument、GAD-7=General Anxiety Disorder Assessment、HbA1c=グリコシル化ヘモグロビン、HPV=ヒトパピローマウイルス、IRT=自動音声応答システムおよび自動 Web 応答システムを含む自動応答技術、MRI=核磁気共鳴画像法、MUGA=マルチゲートスキャン、PHQ-9=Patient Health Questionnaire-9、PK=薬物動態、QLQ-C30=Quality of Life Questionnaire – Core 30

1. 不明の場合は、層別化のための HPV 検査を実施。P16 (p16 immunohistochemistry) 検査法、IHC (In situ hybridization) 検査法または PCR (Polymerase chain reaction) 検査法のいずれかを用いる。実施医療機関または中央検査機関で実施可能。
2. 前抗腫瘍療法には、手術、抗腫瘍薬、放射線療法が含まれる。
3. IRT への登録および適格性チェックリストは原資料にのみ残す。その他のデータはすべてデータベースに入力する。
4. サイクル 1 の Day 1 の投薬は、臨床検査の結果や選択除外基準を確認し IRT による無作為化が行われた後に実施する。パクリタキセルの初回投与は、無作為化 (サイクル 1 の Day 1) 48 時間以内に実施し、Buparlisib 群に割り付けられた被験者のパクリタキセルの投与は、PK 採血および国ごとのパクリタキセル投与ガイドラインに適応するために、サイクル 1 の Buparlisib 投与 36 時間以内に実施する。サイクル 1 の Day 1 の体重を、その後の来院時のパクリタキセル投与量の計算に使用できる。患者の体重が 10%を超えて変化した場合、投与量を再計算する。
5. スクリーニング期間中で無作為化の 2 日以内に実施された臨床検査結果については、治験担当医師の判断でサイクル 1 の Day 1 の結果とすることができ、再検査は不要とする。生化学的検査の一部の項目には以下が含まれる : AST、ALT、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、クレアチニン、カリウム、カルシウム、およびマグネシウム
6. 妊娠可能な女性のみ。スクリーニング時、EOT 時または規定外の血清 hCG。その他の時点では血清 hCG または尿検査をしてもよい。妊娠可能な女性は、投与終了後の追跡調査来院 (Buparlisib の最終投与から約 1 ヶ月後) に妊娠検査を受ける必要がある。
7. 閉経後の女性のみ。
8. MUGA または ECHO による心機能評価は、ベースライン時および EOT 時に実施する。また、サイクル期間中は臨床的に必要な場合、心機能評価を実施する。
9. 薬物動態解析用の検体サンプリングは、サイクル 1 の Day 1、Day 8、Day 15 の Buparlisib 投与前および投与後 1 (±15 分)、2 (±15 分)、6 (±30 分) 時間後に実施する。本採血は、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群に無作為に割り付けられた患者についてのみ実施する。サイクル 1 では、PK 検査の要件を満たすため Buparlisib 併用投与群には来院許容期間はない。投与前のベースラインを確実に採取できるように、実施医療機関で PK 採血日に Buparlisib を服用するよう患者に指示する必要がある。他の薬剤、臨床的に投与される薬剤 (すなわち、パクリタキセルの前投薬およびパクリタキセル) は、PK 採血の完了後 (Buparlisib 投与の約 6 時間後) まで投与してはならない。
10. MRI/CT スキャンによる腫瘍縮小効果の評価。サイクル 3、Day 1 からサイクル 9、Day 1 までの来院許容期間は±3 日とする。以降、12 週ごと (4 サイクルごと、すなわち、サイクル 9 の Day 1 の後、次の評価はサイクル 13 の Day 1 など) の来院許容期間は±4 日間とする。治療を中止した患者は、RECIST1.1 版に基づく病勢確認のために必要な評価が実施されたことを確認するため、EOT 時および/または投与終了後の追跡期間来院時に評価を受けなければならない。EOT 時における腫瘍縮小効果の評価は、新たな抗癌剤治療を開始しておらず、放射線学的に病態の進行がなく、EOT 訪問前の 6 週間以内に縮小効果の評価を受けていない患者について実施される必要がある。投与終了後の追跡期間来院時の腫瘍縮小評価は、新たな抗がん剤治療を開始しておらず、放射線学的な病勢進行がなく、治療後経過観察前の 6 週間以内に評価を受けたことのない患者に対して実施される。
11. 保存または新規の腫瘍ブロック/スライド。保存または新規の腫瘍ブロック/スライドが不十分な患者については、新規生検が必要である。
12. EOT から 3 ヶ月ごとに実施。
13. 心電図の測定は、サイクル 1、Day 15 (PK 採血と同時に) の Buparlisib 投与 2 時間後に実施し、以降は各サイクルの Day 1 と臨床的に必要な場合に実施する。投与終了時 (EOT) に最後の心電図測定を行う。
14. 肺機能検査はベースライン時に実施し、以降は臨床的に必要な場合実施する。スクリーニング/ベースライン時の肺機能検査は、実施医療機関のガイドラインまたは治験担当医師の判断により、標準的な肺活量測定検査を行うことができる。ベースライン時の肺活量測定により拘束性疾患が示された場合や、または、患者が気管切開などの実状により肺活量測定を維持できない場合、患者の状態を適切に特性付けるために肺拡散能力検査 (DLCO) または動脈血ガス

(ABG) 分析または同様の診断手順を実施する必要がある。肺臓炎の管理は、付録 2 に詳細を示す (16.1.1 項、表 8 参照)

15. 投与終了時 (EOT) 来院は、治験薬の投与を完全に中止した日から 7 日以内に実施する。
16. 投与終了後の追跡調査は治療期間の最終投与後 30 日までとする。
17. 生存追跡調査は、初回投与後、最長 5 年間実施する。

1. 背景情報と治験実施の妥当性

1.1 疫学的特徴および現在の治療選択肢

頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) は世界で 6 番目に多いがんとされ、死亡率は最大 50% と高い。^{1,2} HNSCC は、さまざまな種類の腫瘍の総称であり、発がん要因としては、化学的なもの (例えば、タバコの使用やアルコールの摂取)、またはヒトパピローマウイルス (HPV) 感染によるウイルス介在性のものが挙げられる。最近の HNSCC 腫瘍の包括的ゲノムプロファイリング研究により、HPV 陰性および HPV 陽性の HNSCC がそれぞれ異なる疾患であることが明らかにされている。主に中咽頭 (扁桃および舌根) に発生する HPV 陽性 HNSCC は、HPV 陰性 HNSCC よりも予後がはるかに良好で、HPV 陰性 HNSCC とは異なる分子学的な変化を有しているが、HPV 陰性 HNSCC の予後にはばらつきがあり、特異的な遺伝子変化に富むとみられる、いくつかの分子クラスターの存在が認められている。³

外科手術、放射線療法、および化学療法を含む標準治療が確立されているものの、生存率は過去 30 年間で有意に改善されていない。⁴ ほとんどの患者は局所領域に進行した病変を呈し、これらの患者の 50% 以上が 3 年以内に再発している。⁵ さらに、原発または再発病変に対してプラチナ製剤を含む化学療法を実施した後、6 ヶ月以内に癌が進行した HNSCC 患者の生存期間中央値は 6 ヶ月以下である。進行した HNSCC 患者に対するより効果的な治療法が緊急に必要とされる 2 つの主要な要素として、第一に、HNSCC に対する従来の治療法は、通常、死亡率および毒性が極めて高いこと、第二に、再発性および転移性の HNSCC は、通常、治療不能であることが挙げられる。² プラチナ製剤を含む化学療法は、1980 年代から標準的な 1 次治療選択肢となっている。転移性 HNSCC 患者を対象とした 1 次治療を目的として実施された 2 件の第 3 相無作為化試験において、プラチナ製剤を含む併用療法 (シスプラチンおよび 5-フルオロウラシル [5-FU]) では、単独療法と比較して、全生存期間 (OS) 中央値は延長されなかったものの、奏効率の改善が示された。^{6,7} プラチナ製剤による前治療歴がない患者、またはプラチナ製剤による最終治療から 6 ヶ月を超える無増悪期間がある患者については、EXTREME 試験の結果に基づき、より最新の標準治療が 2008 年に確立されている。これらの患者では、1 次治療としてシスプラチンと 5-FU の併用投与にセツキシマブを追加した場合、化学療法単独と比較して奏効率が高いだけでなく、シスプラチン投与後の OS が大きく改善することが示されている。⁸

さらに、HNSCC は免疫抑制疾患と考えられており、癌における免疫系の役割の理解が進んだことで、数々の新しい治療標的が同定されている。⁹ 免疫療法の第一の目標は、腫瘍に対する免疫反応が有利に働くようにそのバランスを調整することにより、腫瘍を根絶または腫瘍の増殖を長期に抑制し、免疫記憶を構築することである。したがって、がん免疫療法には、患者自身の免疫系を標的とし、それを利用して癌と直接戦うように意図したものが含まれる。しかし、腫瘍は、まだ十分に理解されていないものも含め、様々な機構を介して作用し、免疫細胞による攻撃を阻害することができる。例えば、腫瘍は、特に腫瘍抗原に特異的な T 細胞に対する免疫抵抗性の主なメカニズムとして、ある種の免疫チェックポイント経路を共選択する。免疫チェックポイントの多くはリガンド-受容体相

相互作用により開始されることから、抗体による遮断や、リガンドや受容体の組換え型による変調が容易に生じうる。最も特徴的な例は、プログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1) の発現を介するものである。プログラム細胞死 1 (PD-1) 受容体経路のような免疫チェックポイントは、T 細胞活性化を制御する蛋白質 - リガンド受容体系の一部である。これらは自己寛容を保護し、生理的免疫反応の持続時間および大きさを調節するのに重要であるが、癌によって操作されることで免疫系の関与を受けない腫瘍増殖が可能になる。正常細胞では、PD-L1 または PD-L2 が PD-1 に結合すると、T 細胞は不活性になる。これは生体が免疫系を調節する方法であり、これにより過剰な反応が避けられる。しかし、PD-L1 は HNSCC でも発現し、T 細胞上の PD-1 に結合すると T 細胞の攻撃性を抑制する。⁹ ペムブロリズマブやニボルマブなどの抗 PD-1 抗体では、HNSCC において有望な結果が得られている。再発性または転移性 HNSCC 患者におけるペムブロリズマブの有効性を評価した第 1 相試験の結果は、奏効率 20%であった。HPV 陽性例、HPV 陰性例ともに奏効を認めたが、HPV 陽性例の方が OS が良好であった。PD-L1 発現は ORR ($p=0.018$) および無増悪生存期間 (PFS) ($p=0.024$) と正の相関を示した。より大規模な HNSCC 拡大コホートでは、ORR は 18.2%であったが、患者の 31.3% に病勢安定が認められた。毒性は許容可能であり、奏効率は HPV 陽性および HPV 陰性の HNSCC で同程度であった。ペムブロリズマブは、HNSCC の複数の臨床ステージについてさらに検討されており、現在、再発性または転移性の HNSCC 患者の 1 次治療を目的として、単独療法または化学療法との併用療法が、標準化学療法と比較評価されている (NCT02358031)。また、ペムブロリズマブは、現在、2 次治療を目的として化学療法またはセツキシマブとの比較評価が行われている (NCT02252042) ほか、再照射との併用投与や原発癌治療の一部としての投与を検討する複数の臨床試験で評価されている (NCT02289209、NCT02296684)。ニボルマブおよびペムブロリズマブは、プラチナ製剤不応性 HNSCC を対象とした無作為化第 3 相試験において単独投与の評価も行われている。例えば、CheckMate 141 第 3 相試験 (NCT02105636) では、プラチナ製剤不応性 HNSCC におけるニボルマブの有効性を、医師が選択した治療 (セツキシマブ、メトトレキサート、またはドセタキセル) と比較して評価した。この試験は、独立モニタリング委員会がニボルマブによる OS 改善の主要評価項目が達成されたと判断したため、早期に終了した。

未治療の HNSCC を対象としたペムブロリズマブの KEYNOTE-048 (NCT02358031) 第 3 相試験の最終解析結果において、セツキシマブ/プラチナ製剤/5-FU による治療と比較した、ペムブロリズマブ/プラチナ製剤/5-FU による治療を受けた患者の平均生存期間が示された。結果として、CPS1 以上の PD-L1 発現の腫瘍において、推奨される 1 次治療としてペムブロリズマブ/プラチナ製剤またはペムブロリズマブ単独療法がガイドラインに含まれた。(NCCN ガイドライン 2020 年第 2 版) 治療の枠組みは進化を続けており、抗 PD-1/抗 PD-L1 療法を早期治療として移行することを検討している研究がある。

ここ数年で HNSCC 治療の枠組みが大幅に進展したにもかかわらず、抗 PD-1/抗 PD-L1 療法後に進行した患者に対する標準的な 2 次治療は存在しない。さらに、プラチナ製剤不応性患者のうち免疫療法が有効なのは約 20%にすぎず^{11,12}、プラチナ製剤不応性患者の 80%は、依然として、プラチナ製剤を含む化学療法および/または抗 PD-1/抗 PD-L1 療法の失敗後に、実行可能な他の治療選択肢がない状況にある。現在、再発性または転移性の治療において、抗 PD-1/抗 PD-L1 療法後にプラチナ製

剤投与のベネフィットを示す研究はない。治療不能または転移性の頭頸部癌患者の標準治療は、主に患者の全身状態によって決定される。現在のところ、プラチナ製剤による前治療歴の有無に関わらず、抗 PD-1/抗 PD-L1 療法に失敗した患者の予後は依然として不良であり、2 次治療の選択肢として新規分子標的療法および/または免疫療法の検討が必要とされている。

1.2 HNSCC のホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) シグナル伝達経路 および発症機序

ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) は、タンパク質合成、グルコース代謝、細胞の生存増殖、増殖、細胞遊走、血管新生など、多くの生理学的細胞機能の調節因子である。¹³PI3K が (増殖因子の刺激などにより) 活性化されると、ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (PIP₃) が産生される。これは、標的タンパク質のプレクストリン相同ドメインに結合しこれらを原形質膜の内面に動員する、脂質セカンドメッセンジャー¹⁴である。最もよく理解されている PI3K の標的は、セリン/スレオニンキナーゼであるプロテインキナーゼ B (PKB/AKT) である。PKB/AKT は、細胞の増殖、成長、代謝、生存、血管新生など、多様な細胞機能を調節する「分子ハブ」として機能する。PI3K シグナル伝達は、3-PI ホスファターゼとも呼ばれる二重特異性タンパク質ホスファターゼの作用により、負の制御を受けることができる。このホスファターゼファミリーのプロトタイプは、腫瘍抑制因子であるホスファターゼ・テンシン・ホモログ (PTEN) であり^{15,16}、これが複数の PI3K 複合体の下流シグナル伝達を減弱させる可能性がある。PI3K 経路を恒常的に活性化することは、多くの固形癌および造血系腫瘍の発生・増殖に寄与する様々な癌遺伝子および癌抑制因子の形質転換能および増殖促進活性を媒介する重要なステップであることが、複数のエビデンスから示唆されている。^{17,18,19,20,21,22,23,24}PI3K 経路の恒常的活性化に至る分子変化は多様であり、以下のようなものがある。

- p110 α 触媒サブユニットの増幅および/または過剰発現
- p110 α 触媒サブユニットをコードするホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸 3 キナーゼ触媒サブユニット α (PI3CA) 遺伝子の突然変異による活性化
- 受容体型チロシンキナーゼ (例えば、上皮成長因子受容体 [EGFR]、赤芽球性癌遺伝子 B [ErbB2]) の突然変異または過剰発現を介した恒常的活性化による PI3K の恒常的な動員および活性化
- Ras 癌遺伝子の変異型による恒常的な動員および活性化
- PI3K シグナル伝達経路の内因性の負の調節因子である腫瘍抑制遺伝子 PTEN の欠損または不活性化変異
- 下流のキナーゼ PKB/AKT の過剰発現または突然変異による活性化

PI3K 経路が恒常的に活性化されると固形癌が発現することが示されており、PI3K シグナル伝達経路は HNSCC において最も高頻度で変化する経路の 1 つとして特定されている。²⁵ PI3K 経路の活性化につながる変化には、PIK3CA 遺伝子の機能獲得型変異および増幅、PTEN の変化 (ヘテロ接合性の低下、不活性化変異、発現の低下など)、ならびに下流または上流のシグナル伝達分子の過剰発現

または活性化がある。*PIK3CA* 変異 (約 15~20%) および *PTEN* 活性の低下 (患者の 6~82% で特定) は、*HNSCC* では *PI3K* 経路の分子変化として最も多く報告されているが、上流の *EGFR* の過剰発現 (患者の約 90% で発生) によって *PI3K* 経路が活性化することも予測される。したがって、予後不良と関連する *HNSCC* の発生および転移においては、*PI3K* シグナル伝達経路の調節解除が重要な役割を果たすことが十分なデータから示唆される。^{25,26}

1.3 Buparlisib (AN2025) の概要

Buparlisib は 2, 6 - ジモルホリノピリミジン誘導体に属する汎クラス I の経口 *PI3K* 阻害剤である。クラス I *PI3K* は、細胞増殖、成長、およびアポトーシスを調節する *PI3K/AKT/mTOR* シグナル伝達経路の重要な構成要素である。これは、さまざまな活性化したがん原遺伝子 (*ErbB2*、*EGFR*、*Ras*、*Src* など) の形質転換能および増殖促進活性を媒介する重要なステップであるとされており、固形がんや血液がんの発生と進行に関与していると考えられる。²⁷

Buparlisib は、*PI3Kα* 変異体 (*H1047R*-、*E542K*-、*E545K-p110α*) を含む 4 つの *PI3K* 触媒サブユニットすべてを阻害し、他のタンパク質および脂質キナーゼと比較してこの標的に対し 50 倍以上の選択性を有する。この阻害により、直接下流エフェクター *AKT* の活性化を間接的に抑制する。²⁷

乳癌、神経膠芽細胞腫、および *HNSCC* のモデルを含む適切な腫瘍異種移植モデルにおいて、Buparlisib は有意な腫瘍増殖抑制作用を示す。²⁷ *FaDu* 異種移植片 *HNSCC* モデルでは、Buparlisib の投与は、腫瘍 *PI3K-mTOR* 経路シグナル伝達のダウンレギュレーションを引き起こし、腫瘍退縮をもたらした。²⁸ 腫瘍組織の *in vivo* 薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) 解析から、曝露量と *PI3K* 経路の遮断および抗腫瘍活性との間に良好な相関関係が示された。²⁷

PI3K 経路の活性化はパクリタキセルに対する一次耐性または二次耐性において重要な役割を果たすと考えられている。パクリタキセルに対する耐性発現の根底にある正確な機序はほとんど不明であるが、*PI3K-mTOR* 経路の活性化はパクリタキセルに対する耐性をもたらすことが示されており、*AKT* 活性の増加は化学療法に対する耐性の早期代償機序である可能性がある。非臨床試験では、Buparlisib による *PI3K* 経路の阻害は、パクリタキセル単独療法と比較してパクリタキセルの有効性を増強することが示されている。²⁹

1.4 Buparlisib の臨床薬理および安全性

治験薬概要書第 13.1 版に詳述されているように、Buparlisib を単独投与した 3 件の第 1 相試験 (CBKM120X1101 試験、CBKM120X2101 試験、CBKM120Z2102 試験) では、がん患者 130 例に Buparlisib を投与し、固形がん患者ならびに日本人および中国人患者集団における第 2 相試験の推奨用量を決定した (主要評価項目)。検討した用量範囲は 12.5~150 mg/日であった。3 件の第 1 相試験において Buparlisib の全用量についていくつかの用量制限毒性 (DLT) が認められ、治験薬概要書第 13.1 版の表 2 に示されている。最大耐量 (MTD) と第 2 相試験の推奨用量 (RP2D) は、1 日 100 mg で決定された。

表 2 単独投与試験で Buparlisib の全用量について報告された DLT

Buparlisib 用量	CBKM120X1101	CBKM120X2101	CBKM120Z2102
	認められた DLT (n)	認められた DLT (n)	認められた DLT (n)
80 mg/日	-	G2 気分変化(1)	G3 うつ病 (1) G3 高血糖 (1) G2 高血糖 (2)
100 mg/日	G4 肝機能異常(1)	G3 上腹部痛(1) G3 関節痛 (1) G3 高血糖 (1) G3 発疹 (1) G3 気分変化 (1) G2 気分変化 (1)	G2 高血糖 (1)
150 mg/日	-	G4 高血糖 (2)	-

進行子宮体癌患者、転移性非小細胞肺癌患者、再発性または難治性の非ホジキンリンパ腫患者を含む患者 205 例に Buparlisib を単独投与した 3 件の第 2 相試験（CBKM120C2201 試験、CBKM120D2201 試験、CBKM120Z2402 試験）では、Buparlisib 推奨用量の 100 mg/日を投与した。上記 6 件の単独投与試験では、患者 286 例に Buparlisib 推奨用量の 100 mg/日を投与し、2017 年 7 月 20 日の時点で、すべての患者が治験薬投与を中止した。6 件の単独投与試験で、Buparlisib 100 mg/日で 39 例の投与中の死亡が報告され、最も一般的な死因は、試験適応症または疾患進行によるものであった。

乳癌患者と頭頸癌患者を対象に Buparlisib 100 mg/日とパクリタキセル併用の試験も実施されている（BERIL-1 試験）。

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 2 相試験（BERIL-1 試験）から、Buparlisib について有望な初期所見が得られた。適格な患者を、組織学的または細胞学的に確認された、転移後のプラチナ製剤を含む化学療法レジメンの施行中または施行後に疾患進行が認められた再発性または転移性 HNSCC 患者とし、パクリタキセルの静脈内投与（80 mg/m²を Day 1、Day 8、Day 15、Day 22 に投与）併用下で、Buparlisib（100 mg 1 日 1 回）経口投与またはプラセボ経口投与のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割り付け、2 次治療として 28 日の投与サイクルで評価した。²⁹

BERIL-1 試験における PFS 中央値は、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群で 4.6 ヶ月（95%信頼区間 [CI] : 3.5~5.3）、プラセボとパクリタキセル併用投与群で 3.5 ヶ月（2.2~3.7）であった（ハザード比 [HR] 0.65 [95% CI : 0.45~0.95]、名目上の p 値 [片側] =0.011）。OS 中央値は、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群で 10.4 ヶ月（95% CI : 7.3~12.8）、プラセボとパクリタキセル併用投与群で 6.5 ヶ月であった（HR 0.72 [95% CI : 0.49~1.04]、名目上の p 値 [片側] =0.041）。さらに、治験担当医師による評価では、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群における最良総合効果（best overall response）は 39%（95% CI : 28.4~50.9）であったのに対し、プラセボとパクリタキセル併用投与群では 14%（95% CI : 7.2~23.5）であった。BERIL-1 試験の探索的バイオマーカー解析により、腫瘍タンパク質 53（TP53）変異、HPV 陰性、低変異負荷、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）ま

たは CD8⁺細胞の高浸潤を有する患者では、Buparlisib とパクリタキセルの併用投与により生存期間の延長効果が得られることが示唆されている。²⁵

Buparlisib とパクリタキセル併用投与群の 76 例中 62 例 (82%)、プラセボとパクリタキセル併用投与群の 78 例中 56 例 (72%) でグレード 3~4 の有害事象が認められた。Buparlisib とパクリタキセル併用投与群で最も高頻度に認められたグレード 3~4 の有害事象は、高血糖 (22%)、貧血 (18%)、好中球減少症 (17%)、疲労 (8%) であった。Buparlisib とパクリタキセル併用投与群の 76 例中 43 例 (57%)、プラセボとパクリタキセル併用投与群の 78 例中 37 例 (47%) で、重篤な有害事象 (治験薬投与との関連性を問わない) が認められた。Buparlisib とパクリタキセル併用投与群の 76 例中 15 例 (20%)、プラセボとパクリタキセル併用投与群の 78 例中 17 例 (22%) で、治療中の死亡が認められたが、ほとんどが病態の進行によるものであり、治験薬との因果関係なしと判定された。

BERIL-1 試験では、Buparlisib の用量は 100 mg/日だが、本試験において毒性が認められた患者には 80 mg/日に減量される可能性がある。安全性プロファイルと BERIL-1 試験の結果は、この第 3 相試験で用量選択の更なる評価が必要であることを裏付けている。

1.5 リスク・ベネフィット

頭頸部扁平上皮癌におけるホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) 経路の活性化は、治療抵抗性と疾患の進行に寄与する。Pan-PI3K 経路阻害剤である Buparlisib は、上皮性悪性腫瘍患者において非臨床抗腫瘍活性および他覚所見を示した。**1.2 項**で述べたように、PI3K 経路の活性化は、パクリタキセルに対する HNSCC の反応に影響を及ぼす可能性が高い。PI3K の活性化は、固形腫瘍型におけるパクリタキセル耐性に寄与することが示されており、PI3K 経路阻害剤は、卵巣癌および悪性神経膠腫細胞株におけるパクリタキセルの有効性の増加をもたらす。

1.4 項にて要約されている HNSCC に対する BERIL-1 試験では、進行性頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、パクリタキセルに Buparlisib を追加することにより、パクリタキセルおよびプラセボと比較して臨床結果が改善するかどうかの評価された。臨床効果の改善と臨床的に対処可能な安全性プロファイルが示されたことから、本無作為化第 2 相試験の結果は、Buparlisib とパクリタキセルの併用投与が、プラチナ製剤を含む化学療法による前治療の有無に関わらず抗 PD-1/抗 PD-L1 療法による前治療後に進行が認められた、転移性 HNSCC 患者に対する効果的な治療法となりうることを示唆した。プラチナ製剤不応患者のうち免疫療法が有効なのは 20%にとどまることから^{11,12}、残りの 80% のプラチナ製剤不応患者は、プラチナ製剤を含む化学療法および/または抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体薬治療の失敗後、他の有効な治療選択肢が依然としてないことが示唆される。そのため、本第 2 相試験の結果は、HNSCC における Buparlisib の今後の開発を支持するものであり、このような患者のアンメット・メディカル・ニーズを満たす可能性がある。治験薬物質である Buparlisib とパクリタキセルの既知の相互作用、未知の相互作用、および潜在的な相互作用についての最も関連性のある臨床評価が、先行して実施された BERIL-1 試験である。154 人の患者 (Buparlisib 群 76 人、プラセボ群 78 人) の安全性が評価された。Buparlisib 群とプラセボ群はそれぞれ、治験薬への曝露期間中央値は 2.9 ヶ月 (IQR 1.5-5.1) と 2.5 ヶ月 (1.2-4.5) であり、パクリタキセルへの曝露期間中央値は 3.4 ヶ

月 (IQR 1.9-5.2) と 2.3 ヶ月 (1.1-4.1) であった。Buparlisib 投与患者 76 例中 29 例 (38%) およびプラセボ投与患者 78 例中 13 例 (17%) で少なくとも一回の減量が必要であり、Buparlisib 投与患者 47 例 (62%) およびプラセボ投与患者 29 例 (37%) では少なくとも一回の休薬が必要であった。パクリタキセルの減量および中断は、Buparlisib 群 (減量 31 人例 [41%]、中断 54 例 [71%] の患者) の方がプラセボ群 (減量 17 例 [22%]、中断 43 例 [55%]) より高頻度であり、ほとんどの減量および休薬は有害事象によるものであった。

既述の通り、グレード 3~4 の有害事象は、Buparlisib 群 76 例中 62 例 (82%)、プラセボ群 78 例中 56 例 (72%) に認められた。高頻度に認められたグレード 3~4 の有害事象は、高血糖 (Buparlisib 群 76 例中 17 例 [22%] 対プラセボ群 78 例中 2 例 [3%])、貧血 (14 例 [18%] 対 9 例 [12%])、好中球減少症 (13 例 [17%] 対 4 例 [5%])、疲労 (6 例 [8%] 対 8 例 [10%]) であった。また、有害事象による投与中止は、Buparlisib 群 (79 例中 8 例 [10%]) とプラセボ群 (79 例中 11 例 [14%]) で同程度の頻度で発生した。

重篤な有害事象 (因果関係の有無は関係なし) は、Buparlisib 群 76 例 43 (57%)、プラセボ群 78 例中 37 例 (47%) に認められ、まれに自殺念慮の発現が認められた (Buparlisib 群 2 例、プラセボ群 1 例)。投与中の死亡は Buparlisib 群で 15 例 (20%)、プラセボ群で 17 例 (22%) であり、疾患進行によるものが最も頻度の高い死因であった (Buparlisib 群で 9 例 [12%] 対プラセボ群で 11 例 [14%])。治験薬との関連ありと疑われる投与中の死亡は認められなかった。

全体として、患者は Buparlisib+パクリタキセルの良好な忍容性を示した。有害事象のため投与を中止した患者の割合は Buparlisib 群とプラセボ群ではほぼ同じであり、これは Buparlisib がパクリタキセル毒性を実質的に増加させなかったことを示唆している。

高血糖の頻度は Buparlisib がプラセボより高く、効果的に PI3K を薬力学的に阻害していることを示唆している。高血糖および消化管の有害事象 (口内炎、下痢、悪心、嘔吐など) を含む Buparlisib に関連する既知の有害事象は、減量および適切な併用薬で症状の治療を行い、確立された方法で管理された。

化学療法と他の治療薬の併用は患者の生活の質を低下させることが考えられるが、パクリタキセルと Buparlisib の併用はこのような悪化と関連せず、生活の質の指標は概ね安定しており、両群間で同様であった。本治験では、同様のデザイン、用量、および患者管理により実施されている。

本治験の治験実施計画書では、高血糖、胃腸事象 (口内炎、下痢、悪心、嘔吐など)、肺臓炎、皮膚毒性 (発疹)、肝毒性など、Buparlisib に関連する既知の有害事象について、明確なモニタリングとガイダンスが示されている。Buparlisib に関してのまれな自殺念慮の報告により、気分および他の精神障害の慎重な評価は、本治験の治療を通して検証された方法を用い、綿密に追跡する。

最新の患者の安全性情報は、治験期間中、毎年発行される治験薬概要書で提供する。

2. 治験の目的

2.1 目的

2.1.1 主要目的

本治験の主要目的は以下の通りである。

- 再発性または転移性 HNSCC 患者における Buparlisib とパクリタキセル併用投与時の OS をパクリタキセル単独投与時と比較して評価する。

2.1.2 副次目的

本治験の副次目的は以下の通りである。

- 次の有効性パラメータを評価する：無増悪生存期間（PFS）、奏効率（ORR）、奏効期間（DoR）（治験担当医師および独立放射線画像評価委員会 [IRRC] による評価）
- 層別無作為化により定義されたサブグループ患者における有効性のパラメータを評価する。
- 患者の症状および健康関連の生活の質（HRQoL）に対する Buparlisib とパクリタキセル併用投与の効果の評価する。
- Buparlisib とパクリタキセル併用投与時の薬物動態（PK）を評価する。

2.1.3 安全性目的

本治験の安全性目的は以下の通りである。

- 上記患者集団における Buparlisib とパクリタキセル併用投与時の安全性および忍容性を NCI 有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第 5.0 版により評価する。

2.1.4 探索的目的

- Buparlisib とパクリタキセル併用投与に対する治療反応関連バイオマーカーを評価する。
- 治療前および治療転帰に相関する糞便中の微生物叢の活性を評価する。

3. 治験デザイン

本治験は、抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体薬による前治療（単独療法、プラチナ製剤との併用療法、またはプラチナ製剤治療前後の 1 次または 2 次治療）（最大 2 次まで）後に進行した、組織学的および/または細胞学的に再発性または転移性 HNSCC と確定診断された患者を対象として、Buparlisib 100 mg 1 日 1 回とパクリタキセル 80 mg/m² 週 1 回併用投与の安全性と有効性を、パクリタキセル週 1 回単独投与と比較評価する多施設共同、無作為化、非盲検、第 3 相試験である。

この治験には、スクリーニング期間、複数の投与サイクル期間（21 日間の投与サイクル）、投与終了（EoT）時来院、投与終了後の追跡調査来院および生存追跡調査来院が含まれる（評価は 3 ヶ月ごと、初回投与から最長 5 年間）。臨床検査評価を含む安全性評価を、評価スケジュール（表 1）および治験の概略図（図 1）の記載に従い、スクリーニング時、EoT 時、および投与終了後の追跡調査時、ならびに各投与サイクル中に実施する。

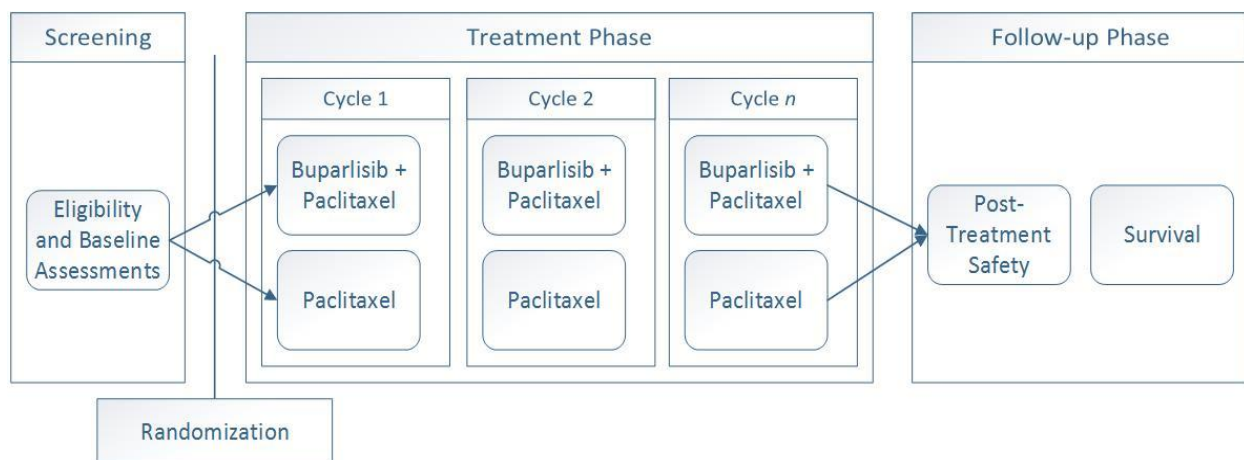


図 1 治験の概略図

Day 1、Day 8、および Day 15 のパクリタキセル（80 mg/m²）週 1 回静脈内投与との併用下で、21 日間を 1 投与サイクルとして、投与サイクル 1 の Day 1 から投与を開始して 100 mg（50 mg を 2 つ）の Buparlisib を 1 日 1 回経口投与する。または、21 日間を 1 投与サイクルとして、Day 1、Day 8、および Day 15 にパクリタキセル（80 mg/m²）週 1 回静脈内投与する。Buparlisib を服用する患者の場合は、Buparlisib をパクリタキセルより前に投与する。治験期間中、患者は服用した Buparlisib の用量を患者服薬日誌に毎日記録する。疾患進行、許容できない毒性の発現、死亡またはその他の理由による投与中止まで投与を継続する。疾患進行が認められた時点で、パクリタキセル単独投与群から Buparlisib とパクリタキセルの併用投与群へのクロスオーバーは許可されない。患者が治験実施計画書に規定された用量に忍容性を示さない場合、Buparlisib の用量調節を許可する（付録 1、15.1 項、表 7 を参照）。最大 2 レベルまで Buparlisib の用量減量を許可する。

- 80 mg/日を連日投与する。

- 80 mg/日を 7 日間中 5 日間投与し、以降のサイクル中の再増量は許可されない。

上記の用量減量レベルに加え、パクリタキセル静脈内投与について 1 レベルの用量減量が許可され、65 mg/m²に減量することができる。特定の状況では、Buparlisib の投与中断が許可される。

中央の患者スクリーニングおよび無作為化システムにより、約 483 例の患者を、Buparlisib とパクリタキセルの併用投与 (322 例) またはパクリタキセル単独投与 (161 例) のいずれかに、2:1 の比で無作為化する。ヒトパピローマウイルス (HPV) の状態に応じて患者を層別化する。

薬物動態解析用の検体サンプリングは、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群に無作為に割り付けられた患者についてのみ実施する。薬物動態解析用の血液検体は、投与サイクル 1 の Days 1、Day 8、Day 15 に採取する。検体採取手順を確実に遵守するため、薬物動態解析用検体の採取日には、治験責任医師またはその指名する者の監督下で、実施医療機関で Buparlisib を投与する。投与サイクル 1 の Day 8、または Day 15 に医療機関に到着するまで Buparlisib の投与を延期することを忘れ、自宅で投薬した患者は、その日の薬物動態解析には参加せず、患者から血液検体を採取してはならない。薬物動態解析用の検体採取のために特別に絶食する必要はない。

治験来院時に実施する安全性評価には、臨床検査評価 (血液学的検査、生化学的検査、凝固検査、クレアチニンクリアランス、空腹時または非空腹時血糖、およびグリコシル化ヘモグロビン [HbA1c])、身体検査、体重を含むバイタルサイン、ECOG performance status、心機能評価、12 誘導心電図 (ECG)、患者による気分の自己評価調査票、有害事象収集が含まれる。

評価スケジュール (表 1) の記載に従い、妊娠可能な女性には妊娠検査を、閉経後の女性には卵胞刺激ホルモン (FSH) 検査を実施する。

健康関連の生活の質 (HRQoL) についても、患者が評価する EORTC QLQ-C30 第 3.0 版および EQ-5D-5L 生活の質調査票を用いて、治験期間を通じて指定された来院時にモニタリングする。

データ安全性モニタリング委員会 (DSMB) は、定期的に安全性評価を実施し、蓄積された安全性データをモニタリングする (8.4 項)。

有効性および安全性のモニタリングは、来院スケジュールに従って継続する。腫瘍縮小効果の評価は、コンピュータ断層撮影法 (CT) または核磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて、治験薬投与開始 6 週間後 (投与サイクル 3 の Day 1) に実施し、その後投与サイクル 9 の Day 1 まで 6 週間ごとに実施する。以降は放射線学的進行まで、12 週間ごと (4 投与サイクルごと) に国ごとの臨床診療に従って実施され、IRRC によって確認される。治験期間を通じて同じ方法を用い、使用した方法を eCRF に記録する。

OS の解析は、383 例の死亡が観察された時点で実施する。最大 5 年間、患者の生存を追跡調査する。

最終解析実施後、まだ治療を受けており、治療ベネフィットが認められる患者は、患者にとって最善の利益であるとみなされる場合、治験治療を継続してもよい。良好な試験結果が認められた場合、パクリタキセルの単独投与を受けている患者は、Buparlisib とパクリタキセルの併用投与に切り替える選択肢が与えられる。

治験薬投与中止の理由にかかわらず、追跡調査期間には治験実施計画書に従って腫瘍縮小効果を評価する。

投与中止後、すべての患者に EoT 時来院および投与終了後の追跡調査来院を実施する。固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (RECIST) 第 1.1 版による病勢を確認するため、各国のガイドラインが許す限り、患者が新たな抗がん剤治療を開始した場合、放射線学的病勢進行、または診察前 6 週間以内に評価を受けた場合を除き、EoT 診察または治療後フォローアップ診察での腫瘍評価が必要である。疾患進行のために中止する患者については、RECIST 第 1.1 版に従って進行を記録し、そして、その他すべての患者については、新たな癌治療の開始、疾患進行、死亡、追跡不能、または同意撤回まで 6 週ごとに腫瘍縮小効果の評価を継続しなければならない。治験薬の最終投与後に新たに実施された癌治療はすべて、死亡、追跡不能、または同意撤回まで記録する。試験外で腫瘍評価画像を収集することに同意した患者については、実施医療機関以外の医療機関によって行われた腫瘍評価画像も可能な限り収集し、中央判定に提出する。

4. 患者の選択および中止基準

4.1 選択基準

同意説明文書に署名および日付を記入した後、患者の適格性を評価する。以下のすべての基準を満たした患者を本治験への組入れに適格とする：

1. 18 歳以上の患者
2. 本治験に関連したあらゆる手順の開始前に、各国のガイドラインに準じて文書により同意が得られた患者
3. 組織学および/または細胞学的に HNSCC と確定診断された患者
4. バイオマーカー解析および HPV の状態の確認 (不明の場合) に用いるための保存または新規腫瘍組織が得られている患者。HPV の状態が判明している患者では未染色スライド最低 5 枚 (バイオマーカー解析用)、HPV の状態が不明の患者では最低 10 枚 (例えば、バイオマーカー解析用 5 枚、HPV 検査用 5 枚) を提供する。腫瘍組織の入手可能性を確認次第、本治験に登録される。(腫瘍の位置および/またはサイズが、組織量や質に影響を与えるような特殊な状況の場合は、治験依頼者に承認を得る必要がある。) 提供するスライドの数は推奨事項であり、検査を確実に完了するために、更に多くのスライド提供を依頼する場合がある。中国の実施医療機関では、HPV の状態が判明している患者には最低 7 枚の未染色スライド (バイオマーカー解析用)、HPV の状態が不明な患者には最低 10 枚のスライド (HPV 検査用 3 枚、バイオマーカー解析用 7 枚) を提供する。
5. 再発または転移の HNSCC に対する、以下の抗 PD-1/抗 PD-L1 療法後に進行または再発した患者
 - a. 転移または再発に対する抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体薬の単独療法
 - b. 再発または転移に対する化学療法と抗 PD-1/抗 PD-L1 療法の併用療法

- c. 転移に対する抗 PD-1/抗 PD-L1 療法 (局所進行や転移に対するプラチナ製剤を含む化学療法の前もしくは後)
6. 再発または転移の HNSCC に対する全身治療歴が 2 次治療までである患者 (放射線増感剤としての単剤化学療法は、前治療ラインとしてカウントしない)
7. RECIST 第 1.1 版による測定可能病変を有する患者。測定可能病変が 1 箇所のみですでに放射線治療を受けている場合、病変の進行が記録され、放射線治療の終了後 4 週間が経過している必要がある。
8. 骨髄機能および臓器機能が十分であることが以下の点から示されている患者
 - a. $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ 。
 - b. ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$ (輸血により得られた値でもよい)
 - c. 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ (輸血により得られた値でもよい)
 - d. $INR \leq 1.5$
 - e. カルシウム (血清アルブミンにより補正) が WNL または NCI-CTCAE 第 5.0 版によるグレード 1 以下の重症度 (治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された場合)。カルシウム補正のためにビスホスホネートまたはデノスマブを併用している患者も適格とする。
 - f. カリウムおよびマグネシウムが正常範囲内、または治験責任医師の判断と確認による臨床的に許容可能な範囲内
中国のみ：カリウムおよびマグネシウムが正常範囲内、または NCI-CTCAE 第 5.0 版によるグレード 1 以下の重症度で、治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された場合。
 - g. ALT および AST が $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ または肝転移が存在する場合は $< 3.0 \times \text{ULN}$ 。
 - h. 肝血清総ビリルビンが ULN またはそれ以下であり (または肝転移が存在する場合は $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; ジルベール症候群であることが記録から十分に裏付けられた患者では、総ビリルビンが $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ および直接ビリルビンが基準値範囲内またはそれ以下であること。ジルベール症候群とは、非抱合型の高ビリルビン血症を呈するが血球数は正常 [網状赤血球数および血液塗抹標本が正常であることも含む] と定義される)、肝機能検査結果が正常であり、その他に問題のある疾患過程が診断時点で認められない患者。
 - i. 血清クレアチニン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 、もしくは CrCl の算出値および直接測定値が $> 30 \text{ mL/min}$
 - j. HbA1c が $\leq 8\%$ 。
9. ECOG performance status が 1 以下の患者。
10. 本治験中および治験薬最終投与後の以下に定められた期間を通して効果の高い避妊法を適用する患者：
 - a. 男性は、本治験中および投与終了から 6 ヶ月後まで効果的な避妊法を使用して子供を作らないようにすることとし、パクリタキセルの投与を添付文書に従って開始する前に精子保存に関して相談することが勧められる。男性参加者の女性パートナーは、本治験中、および男性

参加者が最後に Buparlisib を服用してから少なくとも 90 日間もしくは、パートナーの最後のパクリタキセル投与から少なくとも 6 ヶ月後のいずれか長い方までは、効果的な避妊法を使用する。

- b. 妊娠の可能性がある女性は、生理的に妊娠することが可能なすべての女性のことを指すが、本治験中および Buparlisib の最終投与後 90 日間以上が経過するまで、またはパクリタキセルに関して実施国の処方ガイドラインに規定された期間が経過するまで（フランスおよび英国の PI および SmPC ではパクリタキセルの最終投与後 6 ヶ月）のいずれか長い方まで、効果の高い避妊法を使用する。
- c. 効果の高い避妊法とは以下のいずれかを指す
- 完全禁欲：患者の希望および普段の生活様式に沿う場合には、この方法を用いることができる。〔カレンダー法、排卵法、排卵徴候体温法、排卵後法等および膈外射精法は避妊の方法として適切でない。〕
 - 女性の不妊手術：治験薬の投与開始前に、子宮摘出の有無にかかわらず外科的な両側卵巢摘出術または卵管結紮術を受けて 6 週間以上経過している女性。卵巢摘出術のみが該当する場合、ホルモン濃度評価を追跡調査することにより、女性の生殖状態が確認されていること。
 - 男性パートナーの不妊手術（精液中に精子が認められないことが精管切除術後に適切に記録されていること）。〔女性患者については、精管切除した男性パートナーが当該女性患者の唯一のパートナーであること。〕
 - 以下を組み合わせ使用（両方適用）：
 - IUD または IUS の留置
 - バリア法：コンドームまたは閉鎖キャップ（ペッサリー、子宮頸管または膈円蓋キャップ）と殺精子薬（フォーム、ゲル、フィルム、クリーム、膈坐剤）の併用
注：Buparlisib はホルモン避妊薬の効果を低下させるため、ホルモン法による避妊（経口、注射、埋込み型）は不可とする。

閉経後で妊娠の可能性がない女性は、適切な臨床プロファイル（例：妥当な年齢、血管運動神経症状 [ほてり・のぼせ] の既往歴）を伴う、12 ヶ月間の自然（自発的）無月経の女性、あるいはスクリーニング前 6 週間以上前に子宮摘出の有無にかかわらず外科的な両側卵巢摘出術を受けている女性、と定義する。卵巢摘出術のみが該当する場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、女性の生殖状態が確認されている場合にのみ妊娠の可能性がない女性とみなす。

4.2 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は、本治験への組入れに不適格とする：

1. AKT、mTOR 阻害剤、または PI3K 経路阻害剤による治療歴を有する患者
2. 再発性または転移性疾患に対する前治療の一部としてタキサン系の投与を受けた患者

3. 症候性 CNS 転移を有する患者。無症候性の CNS 転移を有する患者は本治験に参加することができる。CNS 転移に対する局所前治療（放射線治療および/または手術を含む）は、治験薬の投与開始より 28 日以上前に終了しており、コルチコステロイドの投与量は低用量で安定していること。放射線手術は、治験薬投与開始の少なくとも 14 日前に完了していなければならない。
4. 治験薬の投与開始前 4 週間以内に広照射野放射線治療を受けた患者、または 2 週間以内に症状緩和のため限定照射放射線治療を受けた患者、もしくは過去の化学療法による有害事象がグレード 1 以下に軽快していない患者（脱毛症を除き、自己免疫性内分泌事象は安定かつ制御されていない）。
5. 過去の治療からグレード 2 以上のニューロパシー、大腸炎、肺臓炎、およびコントロール不良の内分泌障害（例えば、甲状腺機能低下症、HbA1c>8%の糖尿病）を有する患者
6. 治験薬の投与開始前 14 日以内に major surgery を受けた患者または主な副作用が軽快していない患者
7. 現在、コルチコステロイドまたは別の免疫抑制剤の漸増または長期投与（5 日間を超える）を受けている患者。次のコルチコステロイドの投与は受けていてもよい。単回投与、パクリタキセルの標準的前投薬、局所塗布（発疹など）、吸入スプレー（閉塞性気道疾患など）、点眼薬、または局所注射（関節内など）、またはプレドニゾロン 10 mg 未満または同等物。
8. 治験薬の投与開始時点で CYP3A4 に対する既知の中程度、強力な阻害剤または誘導剤（薬草製剤を含む）（表 12 参照）
9. 現在、治療、予防またはその他のためワルファリンまたはその他のクマリン系抗凝固薬の投与を受けている患者。ヘパリン、LMWH、フォンダパリヌクス、または NOAC の投与は受けていてもよい。
10. パクリタキセル、パクリタキセルの標準的前投薬、またはその他のクレモホール®含有製剤に対して過敏症の既往を有する患者および/またはこれらが禁忌とされる患者。
11. 本治験への参加を妨げると治験担当医師が判断したその他の重度および/またはコントロール不良な病態を有する患者（活動性またはコントロール不良な重度感染症、慢性活動性肝炎、免疫不全、急性または慢性膵炎、コントロール不良な高血圧、間質性肺疾患など）。
12. HIV 感染の既往歴を有する患者（検査は必須ではない）
13. 以下のいずれかの心臓異常が認められる患者
 - a. スクリーニング前 12 ヶ月以内の症候性うっ血性心不全
 - b. 記録からうっ血性心不全（New York Heart Association 心機能分類 III~IV）が確認できる、もしくは、記録から心筋症の既往歴が確認できる、また、MUGA スキャンもしくは ECHO により測定した LVEF<50%
 - c. 登録前 6 ヶ月以内の心筋梗塞

- d. 不安定狭心症
 - e. 重篤でコントロール不良な不整脈
 - f. 症候性の心膜炎
 - g. スクリーニング時の心電図で QTcF が男性 >450 msec、女性 >470 msec
14. 治験薬の吸収を有意に変化させる可能性のある GI の機能障害または GI 疾患（潰瘍性疾患、コントロール不良な悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群、小腸切除など）を有する患者
15. 医療記録によりコントロール不良な精神疾患の既往が確認され、活動性の大きいうつ病エピソード、双極性障害（I 型または II 型）、強迫性障害、統合失調症、自殺企図または自殺念慮、もしくは殺人念慮（自己または他人に危害を加えるリスクなど）の既往歴を有する患者、あるいは活動性の重度のパーソナリティ障害（DSM 第 5 版の定義による）を有する患者は不適格とする。
注：ベースライン時点で向精神薬の投与を継続している患者については、治験薬投与開始前 6 週間以内に用量および投与スケジュールが変更されていないこととする。
16. 他の悪性腫瘍の既往歴または合併を有する患者。ただし、適切に治療された皮膚基底細胞癌または皮膚有棘細胞癌、もしくはその他の適切に治療された上皮内癌、もしくは内視鏡術により完全に切除された胃または消化管癌、もしくはその他の無病生存期間が 3 年以上の癌を除く。
17. 服薬不遵守歴がある患者または同意取得不能の患者
18. 抗癌剤（承認済みまたは治験薬）の投与を無作為化時に受けている、または無作為化前 4 週間以内（または使用薬剤の 5 半減期のいずれか短い方）に受けていた患者
19. 妊婦または授乳婦（母乳での授乳）の患者。ベースライン時に腫瘍に関連すると判断された hCG 高値が認められた患者は、予測される hCG 倍増が 5~7 日後の再検査で認められない場合または経膈超音波検査で妊娠の可能性が否定された場合に適格とする。
20. 治験薬投与前 30 日以内に生ワクチンの投与を受けた患者（注射用の季節性インフルエンザワクチンは一般に不活化ワクチンであり、許可される。ただし、経鼻インフルエンザワクチン（例：Flu-Mist®）は弱毒生ワクチンであり、許可されない。）。また、生ワクチンではない COVID ワクチンおよびブースターは、患者が治験に参加している間も接種可能だが、治験薬投与開始（サイクル 1 の Day 1）から 30 日以内または Buparlisib 群に割り付けられた患者はサイクル 1 の間に接種しないことが推奨される。尚、患者がサイクル 1 の Day 1 から 30 日以内またはサイクル 1 の間に生ワクチンではない COVID ワクチンまたはブースターを接種した場合でも患者は除外基準に抵触しない。

4.3 被験者の治験参加中止

治験薬投与を早期に中止した患者（6.2.6 項参照）は、治験を中止することなく、可能な限り予定された来院を継続する必要がある。可能な限り早期に治験薬終了時来院を完了させ、その後、投与終了後の追跡調査来院のために来院する。

患者が規定の来院日に来院しなかった場合、可能であれば、患者と連絡を取り、患者の転帰を記録するためにあらゆる努力をすること。追加の治療を実施する前に病勢の進行を特定するために、試験外で腫瘍評価画像を収集することに同意した患者については、実施医療機関以外の医療機関によって行われた腫瘍評価画像も、可能な限り収集し、中央判定に提出する。

治験担当医師は、治験治療を継続することが患者の最大の利益にならないと判断した場合、または医学的に必要であると考えた場合、患者の治験治療を中止しなければならない。以下のいずれかの理由に該当する場合、患者の治験治療を中止することができる。

- 許容できない有害事象
- 追跡不能
- 治療不遵守
- 治験担当医師の判断
- 妊娠
- 進行
- 治験実施計画書からの逸脱
- 治験依頼者による治験の中止
- 技術的問題
- 患者/保護者の判断
- 死亡

5. 治験の実施

治験中の評価の実施時期および頻度の詳細については、表 1 に示した評価スケジュールを参照のこと。

ベースラインの放射線学的腫瘍評価は、投与開始前 28 日以内に実施する。治験実施計画書に記載された許容期間内の評価スケジュールに従うよう、あらゆる努力を払わなければならない。

治験期間中（スクリーニング後）：

- 完全な投与サイクルは 21 日間と定義する。
- パクリタキセルは週 1 回投与する。
- Buparlisib は 1 日 1 回、継続的に投与する。
- パクリタキセルの初回投与は、無作為化（サイクル 1 の Day 1）の 48 時間以内に実施する。
Buparlisib 群に割り付けられた患者は、PK 採血および各国のパクリタキセル投与ガイドラインに

適応するために、サイクル 1 の Buparlisib 投与 36 時間以内にパクリタキセルの投与を実施する。パクリタキセル前投薬のタイミングは、予定されているパクリタキセルの投与時間に合わせて調整する。サイクル 1 の Day 1 の体重を、その後の来院時のパクリタキセル投与量の計算に使用できる。患者の体重が 10% を超えて変化した場合、投与量を再計算する。

- 患者は服用した Buparlisib の用量を患者服薬日誌に毎日記録する。
- 臨床的に必要であれば、追加の評価を実施してもよい。
- 投与サイクル 1 の Day 1 は、治験薬の初回投与日と定義される。初回治験薬（無作為割り付けにより、Buparlisib とパクリタキセルの併用またはパクリタキセルのみ）は、サイクル 1 の Day 1 のすべての検査を実施し、選択除外基準を臨床検査の結果とともに確認し、無作為化された後に投与する。スクリーニング期間中で無作為化の 2 日以内に実施された臨床検査結果については、サイクル 1 の Day 1 の結果とすることができ、再検査は不要とする
- 投与サイクル 1 の Day 8、または Day 15 に医療機関に到着するまで Buparlisib を服用した患者は、その日の薬物動態解析には参加せず、患者から血液検体を採取してはならない。薬物動態解析用の検体採取のために特別に絶食する必要はない。
- 毒性のために一方または両方の治験薬投与を中断する場合でも、特に明記しない限り、表 1 表 1 に示す規定来院および評価（中断した治験薬の投与を除く）を実施する。
- パクリタキセルの投与を永続的に中止したが、Buparlisib の投与を継続した患者は、以降の各投与サイクルの Day 1 にのみ評価を受ける（以降の投与サイクルの Day 8 および Day 15 には、患者は実施医療機関に来院する必要はない）。この場合、各投与サイクルの Day 1 にのみ IRT に連絡する。
- COVID-19 感染について：
COVID-19 陽性の無症候性患者は、陽性の結果が出た時から少なくとも 10 日間、Buparlisib とパクリタキセルの投与を中止し、症状を注意深く観察する。
COVID-19 陽性の症候性患者は、陽性の結果が出た時から少なくとも 10 日間、かつすべての症状の回復がみられ、解熱剤を使用せず解熱してから少なくとも 24 時間経過するまで、Buparlisib とパクリタキセルの投与を中断する。
どちらの場合でも、治療の再開は治験担当医師の判断による。不明な点がある場合は、CRA に問い合わせる。
- COVID ワクチン接種について：
COVID ワクチンおよびブースターを接種している患者も治験への参加は可能であるが、初回投与前 30 日および PK 検査等を含むサイクル 1 中に接種しないことが推奨される。尚、患者のサイクル 1 の Day 1 から 30 日以内に生ワクチンではない COVID ワクチンまたはブースターを接

種した場合でも患者は除外基準に抵触しない。治験中は、接種したワクチン名や関連する事象（発熱、倦怠感など）を eCRF に記録する。

5.1 スクリーニング来院 : Day -35~Day -1

スクリーニングを含む治験固有の評価を実施する前に、文書による同意を取得しなければならない。再スクリーニングは、軽微な臨床検査値異常の場合に許可されるが、当該の異常が是正された場合に限る。

患者の適格性を以下のようにスクリーニングする。

- 選択/除外基準の確認
- 被験者背景
- 既往歴
- 身体検査
- 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査 [全項目]、凝固検査、CrCL、空腹時または非空腹時血糖、HbA1c、肝毒性の追跡検査 [臨床的に必要な場合] および尿検査）
- 妊娠可能な女性の妊娠検査（血清）
- 閉経後の女性の FSH 検査
- バイタルサイン（体温、脈拍、血圧）
- 身長および体重
- 前治療薬/継続中の薬剤ならびに過去の/継続中の/予定されている内科および外科的処置
- 喫煙歴および飲酒歴
- HNSCC の診断および程度、CPS スコア（可能であれば）
- 過去の HPV の状態
- 癌治療歴（手術/投薬/放射線療法）の確認
- 腫瘍評価（MRI/CT スキャン）
- ベースライン評価のための肺機能検査（その後は、肺臓炎管理のため臨床的に必要な場合）。スクリーニング/ベースライン時の肺機能検査は、実施医療機関のガイドラインまたは治験担当医師の判断により、標準的な肺活量測定検査を行うことができる。
- 12 誘導心電図
- ベースライン評価のための MUGA/ECHO による心機能評価（その後は臨床的に必要な場合）

- バイオマーカーの検出（腫瘍生検、新たな腫瘍生検 [保存組織が不十分な場合]）、および生殖細胞系列 DNA 解析用の血液）：投与前にマイクロバイーム解析用の便検体を採取する（任意）。便検体は、患者の自宅または実施医療機関で採取する。
- ECOG performance status を用いた機能評価
- 安全性に関する自己評価調査票：PHQ-9 および GAD-7
- IRT を介して被験者が適格性基準を満たしていることを確認する
- IRT への登録

5.2 投与サイクル（1 サイクル = 21 日間）：Day 1、Day 8、Day 15

患者は実施医療機関に来院し、表 1 に概説した通り以下の手順および評価を受ける。

- 無作為化（最初の投与サイクル 1 の Day 1 のみ。サイクル 1 Day 1 のすべての検査を実施し、選択基準を満たし除外基準に抵触しないかを確認した後に実施）
 - 以下に示された、スクリーニング期間中で無作為化の 2 日以内に実施された臨床検査の結果は、サイクル 1 Day 1 の結果とすることができ、再検査は不要。
- 継続的な安全性評価（有害事象/重篤な有害事象の評価、投薬および処置の確認）
- バイタルサイン（体温、脈拍、血圧）および体重（各投与サイクルの Day 1 に実施）
- 身体検査（各投与サイクルの Day 1 に実施）
- 臨床検査：
 - 生化学的検査（一部の項目のみは、各投与サイクルの Day 8 および Day 15 に実施 [AST、ALT、ALP、総ビリルビン、クレアチニン、カリウム、カルシウム、およびマグネシウム]）
 - 血液学的検査（各投与サイクルの Day 1、Day 8、Day 15 に実施）
 - 凝固検査およびクレアチニンクリアランス（各投与サイクルの Day 1 に実施）
 - 空腹時または非空腹時血糖（各投与サイクルの Day 1 に実施）
 - 尿検査（臨床的に必要な場合）
 - 妊娠検査（各投与サイクルの Day 1 に実施）
- 治験薬の投与：Buparlisib を 1 日 1 回経口投与し、パクリタキセルを週 1 回静脈内投与
 - パクリタキセルの初回投与は、無作為化（サイクル 1 の Day 1）の 48 時間以内に実施する。Buparlisib 群に割り付けられた患者は、PK 採血の運搬および国ごとのパクリタキセル投与ガイドラインに適応するために、サイクル 1 の Buparlisib 投与 36 時間以内にパクリタキセルの投与を実施する。サイクル 1 の Day 1 の体重を、その後の来院時のパクリタキセル投与量の計算に使用できる。患者の体重が 10% を超えて変化した場合、投与量を再計算する。

- PK 解析用の検体サンプリング (投与サイクル 1 の Day 1、Day 8、Day 15 にのみ実施) 投与中に嘔吐が発現した場合、Buparlisib の再投与は認めず、翌日から Buparlisib の投与を再開する。
- 腫瘍縮小効果の評価 (MRI/CT スキャン [投与サイクル 3 の Day 1 に実施、および投与サイクル 9 の Day 1 まで 6 週間ごとに実施 (24 週間)。その後、以降の投与サイクルでは、12 週間ごと (4 投与サイクルごと) に腫瘍縮小効果の評価を実施する。)
- 肺機能検査 (臨床的に必要な場合)
- 心機能評価 (MUGA/ECHO [臨床的に必要な場合])
- 12 誘導心電図 (投与サイクル 1 の Day 15 [薬物動態解析用の最終検体採取と同日に実施]、その後各サイクルの Day 1、および臨床的に必要な場合)
- ECOG performance status (各投与サイクルの Day 1 に実施)
- PHQ-9、GAD-7 調査票 (投与サイクル 1 の Day 15、その後は各投与サイクルの Day 1 および Day 15 に実施)
- EORTC QLQ-C30 および EQ-5D-L 調査票 (投与サイクル 3 の Day 1、その後は 6 週間ごとに実施)

5.3 投与終了時来院

治験薬の投与を完全に中止した患者は、治験薬の投与を完全に中止した日から 7 日以内に投与終了時 (EoT) 来院を予定する。この時点で、EoT 来院に記載されているすべての評価を実施する。定期的に予定された来院時に患者の治験中止が決定された場合、患者に追加の来院のため来院させるのではなく、その来院が EoT 来院となる可能性がある。少なくとも、治験薬の投与を中止したすべての患者 (最終来院のための来院を拒否した患者を含む) に連絡を取り、治験薬の最終投与後 30 日間の安全性評価を行う。治験責任医師 (または被指名人) は IRT に連絡し、患者の治験薬投与中止を登録しなければならない。

表 1 に示すように、以下の評価を実施する。

- 安全性評価 (有害事象/重篤な有害事象の評価、投薬および処置の確認)
- バイタルサイン (体温、脈拍、血圧) および体重
- 身体検査
- ECOG performance status
- PHQ-9、GAD-7 調査票
- EORTC QLQ-C30 および EQ-5D-L 調査票
- 臨床検査 (血液学的検査、生化学的検査 [全項目]、凝固検査、CrCL、空腹時または非空腹時血糖、HbA1c、肝毒性の追跡検査 [臨床的に必要な場合] および尿検査 [臨床的に必要な場合])

- 妊娠検査
- 腫瘍縮小効果の評価（[MRI/CT スキャン]、新たな抗がん剤治療を開始しておらず、放射線学的病勢進行がなく、EoT 来院前 6 週間以内に効果の評価を受けていない患者を対象とする。）
- 心機能評価（MUGA/ECHO）
- 12 誘導心電図

5.4 投与終了後の追跡調査来院

EoT の理由にかかわらず、すべての患者（最終来院のための来院を拒否した患者を含む）に連絡を取り、治験薬の最終投与後 30 日間まで（30 日目を含む）の安全性評価のため追跡調査する。有害事象により治験薬の投与を中断または中止した患者については、当該事象が回復または安定するまでのいずれか早い時点まで追跡調査する。妊娠可能な女性は、投与終了後の追跡調査来院（Buparlisib の最終投与から約 1 ヶ月後）に妊娠検査を受ける必要がある。

患者が安全性評価来院のための来院を拒否した場合や来院できない場合は、電話で患者と連絡を取り、患者の状態を確認するためにあらゆる努力をすること。患者と連絡を取ろうとした試みを原資料に記録し（電話連絡日、書留郵便など）、電子症例報告書（eCRF）の Study Phase Completion Disposition ページに入力する。

治験薬の最終投与後に新たに実施された癌治療はすべて、治験薬の投与中止後に実施された癌治療を記録するようデザインされた eCRF に患者の治療開示の意思と共に記録する。

この追跡調査では以下の評価を実施する。

- EOT 以降の新たな癌治療およびその後の癌治療に対する最良効果
- 安全性評価（有害事象/重篤な有害事象の評価、投薬の確認、内科および外科的処置の確認）
- 治験の最終投与後に新たな治療を受けていない患者に対する腫瘍縮小効果の評価（MRI/CT スキャン）は、新しい抗がん剤治療を開始しておらず、放射線学的病勢進行がなく、投与終了後の追跡調査来院前 6 週間以内に効果判定を受けていない患者を対象とする。試験外で腫瘍評価画像を収集することに同意した患者については、実施医療機関以外の医療機関によって行われた腫瘍評価画像も、可能な限り収集し、中央判定に提出する。

5.5 生存追跡調査来院

治験薬投与中止の理由にかかわらず、すべての患者の生存状況を、死亡、追跡不能、または生存追跡調査への同意撤回まで、初回投与から 3 ヶ月ごとに最長 5 年間追跡調査する。安全性または規制要件を満たすため、中間評価のために生存状況の更新が必要な場合は、3 ヶ月の追跡調査期間以外に追加の生存評価を実施することがある。尚、治験終了日（EOS）は、被験者が最後に来院した日とする。

生存情報は電話で収集し、情報を原資料および関連する eCRF に記録する。試験外で腫瘍評価画像を収集することに同意した患者については、実施医療機関以外の医療機関によって行われた腫瘍評価画像も、可能な限り収集し、中央判定に提出する。

6. 治験薬投与

6.1 治験薬

6.1.1 説明

本治験で使用する治験薬は、Buparlisib ハードゼラチンカプセルまたはフィルムコート錠（治験薬）およびパクリタキセル静注用注射液（併用薬）である。

Buparlisib

Buparlisib は、野生型 PI3K α を阻害する 2,6-ジモルホリノピリミジン誘導体の経口 pan-class I PI3K 阻害剤である。この化合物は、体細胞の PI3K α 突然変異体に対して同等の効力を有し、他の 3 つの PI3K パラログ (β 、 γ 、および δ) に対して活性を示す。Buparlisib は、関連する腫瘍細胞株における直接下流エフェクター AKT のリン酸化を抑制する。²⁷

Buparlisib フィルムコーティング錠は、経口投与用の即放性製剤である。錠剤には、Buparlisib、コロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、微結晶性セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、オパドライホワイト、オパドライイエロー、オパドライレッド（50 mg のみ）およびオパドライブラック（50 mg のみ）が含まれる。

Buparlisib ハードゲルカプセルは、経口投与用の即放性製剤である。カプセルには、マンニトール、微結晶性セルロース、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン（ウシ）、二酸化チタンおよび酸化鉄が含まれる。²⁷

パクリタキセル（併用薬）

パクリタキセルは抗腫瘍活性を有する天然製品であり、チューブリン二量体からの微小管の集合を促進し、脱重合を阻害することにより微小管を安定化させる。本化合物は、セイヨウイチイ (*Taxus baccata*) から半合成工程を経て得られる。パクリタキセルは、微小管を安定化させる抗微小管薬であり、重要な間期および有糸分裂期の細胞機能に不可欠な微小管ネットワークの正常な動的再構築を阻害する。さらに、パクリタキセルは細胞周期を通じて微小管の異常配列または「束状化」を誘導し、また有糸分裂中に複数の微小管星状体を誘導する。³⁰

パクリタキセル注射液は無色～微黄色の澄明な粘性の溶液で、脂溶性が高く、水に溶けない。本剤は、静脈内投与前に適切な非経口液で希釈する非水性溶液として供給される。パクリタキセル注射液は、30 mg（5 mL）、100 mg（16.7 mL）および 300 mg（50 mL）の複数回投与用バイアルで提供

される。無菌非発熱性溶液の各 1mL 中には、パクリタキセル（米国薬局方）6 mg、精製ポリオキシル 35 ヒマシ油 527 mg および無水アルコール（米国薬局方）49.7%（v/v）が含まれる。³⁰

6.1.2 治験薬の調製/投与/交付

治験薬は、実施医療機関の権限を有する者が交付する。施設スタッフは、IRT を使用して薬剤番号を取得することにより、患者に交付する治験薬パッケージを特定し、患者番号をラベルに記載する。施設スタッフは、パッケージを患者に交付する直前に（Buparlisib のみ）、ボトルの ID と対応する患者番号を治験薬管理の原資料に記録する。

患者に処方されたすべての用量および試験期間中のすべての用量変更について、用法・用量を eCRF に記録しなければならない。

6.1.2.1 Buparlisib

Buparlisib カプセル剤は、個々の患者用供給物として、ボトルに包装された 10 mg（不透明のピンク色）および 50 mg（不透明の灰色）のハードゼラチンカプセルとして交付される。Buparlisib 錠剤は、個々の患者用供給物として、ボトルに包装された 40 mg（縁が面取りされた丸形両凸の黄色）および 50 mg（縁が面取りされた丸形両凸の淡褐色）の錠剤として交付される。ボトルに充填された Buparlisib カプセル剤および錠剤は、プラスチック製の小児安全キャップ付きの高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルに包装される。ラベルの各部分には、いずれかの投与群に対応する固有の薬剤番号が印刷されている。治験薬のラベルは法的要件を遵守し、必要に応じて現地の言語で印刷される。患者に関する情報は記載されない。治験薬の保存条件は治験薬のラベルに記載する。

患者は、外来で Buparlisib の投与を受ける。患者には、少なくとも次回の予定来院日まで自宅で自己投与するのに十分な治験薬を交付する。治験担当医師は、治験実施計画書に従って、患者に Buparlisib の投与を指示するものとする。

6.1.2.2 パクリタキセル

パクリタキセル注射液は、市販製剤である。パクリタキセルの包装および表示は各国の規制に従う。パクリタキセルは、各国の添付文書および手順に従って調製および交付する。施設スタッフは、IRT を使用して患者へのパクリタキセルの交付を登録する。パクリタキセルは、癌化学療法薬の使用経験がある医師の監督下で投与すること。投与期間は、安全性および毒性の懸念に対処するため、各国のガイドラインに従って変更することができる。

6.1.3 治験薬の取扱い手順

治験薬は、適宜、実施医療機関または指定された開発業務受託機関（CRO）の施設、薬剤供給グループまたは第三者で廃棄することができる。

パクリタキセルは細胞傷害性抗癌剤であり、他の潜在的毒性化合物と同様に、パクリタキセルの取扱いには注意が必要である。皮膚曝露の危険性を最小限に抑えるため、パクリタキセル注射液が入ったバイアルを取り扱う際は不浸透性の手袋の使用が推奨される。

6.1.4 保存および安定性

Adlai Nortye または指定された CRO から、経口 Buparlisib のボトルが全世界の実施医療機関に供給される。治験薬は、実施医療機関の指名された者が受領し、安全かつ適切に取り扱い、保管し、治験責任医師および指名された者のみが立ち入ることができる安全な場所に保管しなければならない。

パクリタキセルの調製および保管は添付文書に従って行うこと。

可能であれば、現地のデポまたは地域の拠点を利用して、IRT システムによって Buparlisib の再供給を管理する。パクリタキセルは、現地のデポまたは地域の拠点を通じて入手、実施医療機関に供給することも可能である。

実施医療機関のスタッフは、パクリタキセルの十分な再供給を管理する責任を負う。

6.1.5 治験薬の管理

治験薬供給品は、治験責任医師またはその指名する者のみが管理しなければならない。治験責任医師またはその指名する者は、治験薬の出荷および交付について治験薬管理表に正確に記録しなければならない。治験薬管理は、訪問中および治験終了時に、担当モニターが確認し、記録する。患者には、施設スタッフによって治験薬の管理を容易にするため、使用済みおよび未使用のすべての治験薬および包装を定期的に持参するよう依頼する。患者には治験終了時または治験薬投与中止時に使用済みおよび未使用のすべての治験薬を持参するよう依頼する。

治験終了時、使用済みおよび未使用の治験薬は、実施医療機関の SOP に従い、適切な文書が作成され、Adlai Nortye から承認された後、現地で廃棄する。廃棄する薬剤は、実施医療機関の治験薬管理表に記録しなければならない。記入済みの治験薬管理表は、各実施医療機関の治験責任医師のフォルダに保管しなければならない。廃棄に関する追加情報については、治験薬管理手順書を参照のこと。

6.2 治験薬の投与

6.2.1 投与量および投与スケジュール

6.2.1.1 Buparlisib の薬剤投与ガイドライン

Buparlisib は、パクリタキセル 80 mg/m² 週 1 回 (Day 1、Day 8、および Day 15 に実施医療機関で) 静脈内投与との併用下で、21 日間 (3 週間) を 1 サイクルとし、Day 1 から投与を開始して連日 100 mg

(50 mg を 2 つ) を 1 日 1 回経口投与する。Buparlisib は、パクリタキセルおよび実施医療機関で通常使用される前投薬より前に投与する。

Buparlisib の投与については、以下の一般的ガイドラインに従うこと。

- 患者には、Buparlisib の用量を 1 日 1 回、毎日ほぼ同じ時刻に服用するよう指示する。
- Buparlisib は食事の有無にかかわらず水で服用できる。
- Buparlisib を投与前に溶解する必要がある場合は、付録 6 を参照すること。治験期間中の Buparlisib の投与経路について適切に記載される必要がある
- 治験期間中、患者は服用した Buparlisib の用量を患者服薬日誌に毎日記録する。
- パクリタキセルの前投薬（ヒスタミン [H₂] 拮抗薬など）または他の胃酸分泌抑制薬（プロトンポンプ阻害薬、制酸薬など）は、必要に応じて、Buparlisib 投与後 1 時間以上経過してから投与すること。
- 投与中に嘔吐が発現した場合、次の規定投与前の再投与は認められない。投与サイクル中の嘔吐の発現および頻度を eCRF の有害事象セクションに記録しなければならない。
- サイクル 1 の PK 採血時は、ベースライン（投与前）の PK 採血を実施した後、実施医療機関で Buparlisib を服用するように患者に指示する必要がある。他の薬剤、臨床的に投与される薬剤（パクリタキセルの前投薬やパクリタキセル）は、PK 採血の完了後（Buparlisib 投与の 6 時間後）まで投与してはならない。

通常の投与時間から 12 時間以内に投与できない場合は、その日は投与を中断し、翌日から Buparlisib の投与を再開する。

- 治験薬の初回投与の 7 日前から治験薬投与期間を通じて、CYP3A との相互作用の可能性があるため、セビリアオレンジ（およびジュース）、グレープフルーツまたはグレープフルーツジュース、グレープフルーツ混合物、ブンタン、スターフルーツ、クランベリージュースの摂取を避ける。普通のオレンジジュースは許可される。
- 中程度または強力な CYP3A 阻害剤および誘導剤の併用は避けること。（表 12 参照）

6.2.1.2 パクリタキセルの調製および投与に関するガイドライン

パクリタキセルの調製は製品添付文書に従って行うこと。パクリタキセルは毎週、各投与サイクルの Day 1、Day 8、および Day 15 に、標準的な前投薬後に 1 時間（前後 15 分を許容）かけて実施医療機関で点滴静注する。投与期間は、安全性および毒性の懸念に対処するため、各国のガイドラインに従って変更することができる。パクリタキセルの初回投与は、無作為化（サイクル 1 の Day 1）の 48 時間以内に実施する。Buparlisib 群に割り付けられた患者は、PK 採血および各国のパクリタキセル投与ガイドラインに適応するために、サイクル 1 の Buparlisib 投与 36 時間以内にパクリタキセル

の投与を実施する。サイクル 1 の Day 1 の体重を、その後の来院時のパクリタキセル投与量の計算に使用できる。患者の体重が 10% を超えて変化した場合、投与量を再計算する。

重度の過敏症反応を予防するため、パクリタキセルの投与前にすべての患者に前投薬を行うこと。パクリタキセルの初回投与後は、過敏症反応について、投与後少なくとも 1 時間は患者の観察を行うこと。

点滴静注液の調製に用いる可塑化ポリ塩化ビニル (PVC) 製装置または器具を用いた未希釈の濃縮液は推奨されない。PVC 製の輸液バッグまたはセットから溶出する可能性のある可塑剤であるフタル酸ジ-[2-エチルヘキシル] (DEHP) への患者の曝露を最小限に抑えるため、希釈したパクリタキセル溶液はボトル (ガラス、ポリプロピレン) またはプラスチックバッグ (ポリプロピレン、ポリオレフィン) に保存し、ポリエチレン製の輸液セットを用いて投与すること。

6.2.1.3 パクリタキセル投与に際して (前投薬)

パクリタキセルを投与する前に、重度の過敏症反応を予防するために、実施医療機関の標準的な手順または添付文書³⁰に従って患者に前投薬を行うこと。

以下は推奨される抗過敏症治療ガイドラインである。過敏症反応を予防するために、以下のいずれか 1 つ以上を使用することができ、実施医療機関の標準手順に従って変更することができる。

- デキサメタゾン：パクリタキセル投与開始の約 12 時間前と約 6 時間前に 20 mg を経口投与する。
(通常、実施医療機関外で患者が服用する。)
- ジフェンヒドラミン (または同等の薬剤)：パクリタキセル投与開始の約 30～60 分前に 50 mg を静脈内投与する。

H2 受容体拮抗薬を前投与する (パクリタキセルの添付文書またはパクリタキセルの投与に関する国ごとの標準治療に従う)。

シメチジンを投与する際は、CYP3A4 および CYP1A2 の阻害剤であるので、代替薬がない場合に限り、単回投与を検討し、慎重に投与すること。(シメチジン：パクリタキセル投与開始の約 30～60 分前に 300 mg を静脈内投与する。)

パクリタキセルの投与中に過敏症が発現した場合、以下の治療ガイドラインに従うことができる。

- 軽度の症状 (軽度の潮紅、発疹、そう痒症など) の場合、綿密な監視下で投与を完了することができる。
- 中等度の症状 (中等度の発疹、潮紅、軽度の呼吸困難、胸部不快感、軽度の低血圧など) の場合：
 1. パクリタキセルの点滴を中止し、ジフェンヒドラミン 25～50 mg およびメチルプレドニゾロン 125 mg を静脈内投与する。

2. 症状が消失したら、パクリタキセルの投与を当初の投与速度の 10%の速度で 15 分間、その後、当初の投与速度の 25%の速度で 15 分間再開する。それ以上症状が発現しない場合は、投与が完了するまで元の速度で投与を継続する。
- 重度の症状（治療を必要とする 1 つ以上の呼吸窮迫、全身性蕁麻疹、血管浮腫、または治療を必要とする低血圧など）の場合：
 1. パクリタキセルの点滴を中止し、上記のようにジフェンヒドラミンとメチルプレドニゾロンを投与する。必要に応じて、エピネフリンまたは気管支拡張薬を使用する。
 2. パクリタキセルを再投与してはならない。

6.2.2 無作為化および盲検化

本治験は非盲検試験であり、盲検化しない。

中央の患者スクリーニングおよび無作為化システムを用いて無作為化を実施する。HPV の状態に応じて患者を層別化する。

6.2.3 投与期間

疾患進行（RECIST 第 1.1 版に基づき X 線検査により確定）が認められるまで、または 4.2 項に記載されたその他の理由により投与が中止されるまで投与を継続する。

6.2.4 用量変更および投与延期

治験実施計画書に規定された投与スケジュールに忍容性がない患者については、治験薬の投与を継続するための用量調節が認められる。Buparlisib またはパクリタキセルの投与に変更があった場合は、eCRF に記録しなければならない。さらに、パクリタキセル点滴静注の場合、実施医療機関の担当者は、点滴静注の開始日時および終了日時、点滴した薬剤の量、実際に投与された用量、予定された用量を患者の医療記録に記録しなければならない。

Buparlisib の用量変更ガイドラインを 6.2.4.1 項に、パクリタキセルの用量変更ガイドラインを 6.2.4.2 項に記載する。

用量変更、投与中断または投与中止はすべて、NCI-CTCAE 第 5.0 版によるグレード分類で先行する最も重症な毒性に基づいて行わなければならない。投与サイクル中に減量した場合、以降のサイクル中の再増量は許可されない。

毒性以外の理由で Buparlisib またはパクリタキセルの投与を中断した場合には、それぞれの治験薬の投与を同一用量で再開してもよい。以下の項に具体的に記載されていない許容できない毒性が発現した場合、特に明記されていない限り、当該毒性が CTCAE グレード 1 以下に回復していれば、同じ規定が適用される。

6.2.4.1 Buparlisib の用量変更

表 3 に示す用量レベルに従って、最大で 2 回の Buparlisib の用量減量を許可する。用量減量は先行する最も重症度の高い毒性に基づいて行う。連続投与スケジュールから間欠投与（7 日間のうち 5 日間）に変更する場合は、2 日間の Buparlisib 休薬期間を設けなければならない。既に用量レベル 2（80 mg/日を 7 日中 5 日）で Buparlisib の投与を受けている患者については、それ以上の用量減量は認められない。その場合、患者は Buparlisib の投与を中止する（6.2.6 項参照）。

表 3 Buparlisib の減量手順

用量レベル	減量 ¹
開始用量	100 mg/日連日
用量レベル 1	80 mg/日連日
用量レベル 2	80 mg/日を 7 日中 5 日

¹ 用量減量は先行する最も重症度の高い毒性に基づいて行う。

Buparlisib の用量変更および投与中断に関するガイドラインは付録 1 に記載されている（15.1 項、表 7 参照）。

治験薬投与の用量調節を必要とする毒性が、Buparlisib またはパクリタキセルのいずれかに起因する可能性がある場合、最初の用量調節は Buparlisib について実施すること（血液学的毒性について以下に規定する場合を除く）。その後、治験担当医師の臨床的判断に従って、パクリタキセルの用量も 6.2.4.2 項に従って調節することができる。Buparlisib の用量調節後に同じ有害事象が 2 回目に発現した場合、または 7 日を超えて有害事象が持続した場合、必要に応じて 6.2.4.2 項に従ってパクリタキセルの用量を調節する。

血液学的毒性が発現した場合、6.2.4.2 項に従いパクリタキセルの初回用量調節を行う。その後、付録 1（15.1 項、表 7）に従い、治験担当医師の臨床的判断に基づいて、Buparlisib の用量も調整してよい。パクリタキセルの用量調節後に同じ有害事象が 2 回目に発現した場合、または 7 日を超えて有害事象が持続した場合、必要に応じて付録 1（15.1 項、表 7）に従って Buparlisib の用量を調節する。

低用量での投与再開後：

- 同じ毒性が同じ重症度で再発した場合、次の投与を再開する際には投与期間にかかわらず用量を減量して再開すること。
- 同じ毒性の重症度が悪化して再発した場合、患者は Buparlisib の投与を中止しなければならない。Buparlisib の用量調節を必要としない血液学的毒性については、治験責任医師の臨床的判断に基づき、Buparlisib の投与中止を決定する。
- 高血糖については、付録 1（15.1 項、表 7）に規定するため、これらの規定は適用されない。

6.2.4.2 パクリタキセルの用量変更

パクリタキセルが原因であることが疑われる有害事象に対する用量変更については、以下のガイドラインを考慮すること。

- パクリタキセルは、ANC が $1,500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) を超え、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$) を超える場合にのみ投与すること。
- 生命を脅かす事象の場合、パクリタキセルの投与中止を検討する。
- 医学的管理にもかかわらずグレード 3 または 4 の AE が発現した場合：
 - グレード 1 以下に回復するまでパクリタキセルの投与を中断し、減量して再開する。
 - グレード 3 または 4 で同じ事象が 2 回目に発現した場合、パクリタキセルの投与中止を検討する。
 - 内科的治療にもかかわらずグレード 2 の非血液学的有害事象（脱毛症を除く）が持続する場合は、事象がグレード 1 以下に軽快するまでパクリタキセルの投与を中断することを検討し、その後減量して再開する。

本治験で許容されるパクリタキセルの最小用量および初回の用量減量レベルは $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ である（すなわち、パクリタキセルの用量を $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ に一度だけ減量できる）。

さらに、パクリタキセルは各国の添付文書および手順に従い、必要に応じて用量を調節すること。

パクリタキセルの用量変更および投与中断に関するガイドラインは付録 1 に記載されている（**15.1 項、表 7** 参照）。

パクリタキセルの投与を永続的に中止したが、Buparlisib の投与を継続した患者は、**5 項** に示すように、血液学的検査来院の頻度を減らすことができる。

6.2.5 Buparlisib の投与を受けた患者の毒性管理

6.2.5.1 肺臓炎の管理

新たなまたは変化した肺症状（肺の異常と一致）を含む可能性のある有害事象、特に肺臓炎については、Buparlisib の臨床試験に参加するすべての患者に定期的に質問し、その発現状況を観察する。臨床的に必要な場合、または患者が肺臓炎を発症したことを示す症状がある場合は、CT スキャンおよび肺機能検査を実施する。肺臓炎が確認された場合は、付録 2（**16.1.1 項、表 8**）に示すガイドライン（用量変更を含む）に従う。治験薬投与期間中に肺臓炎が発現した場合は、呼吸器科医に相談することが強く推奨される。

6.2.5.2 口内炎/口腔粘膜炎の管理

一般的なガイダンスおよび管理には、患者の認識および早期介入が含まれる。

ヘルペスウイルスまたは真菌感染の評価を検討すること。

口腔内潰瘍/口腔粘膜炎が発現する可能性について患者に説明し、徴候または症状が認められた場合は速やかに医師に報告するよう指導すること。患者には、良好な口腔衛生について教育し、香辛料の入った食品、酸っぱい食品、塩辛い食品を避けるよう指導する必要がある。

口内炎/口腔粘膜炎の管理のため、付録 2 (16.1.2 項、表 9) に記載のガイドラインを患者に示すこと。

6.2.5.3 下痢の管理

治験担当医師は、下痢の原因と考えられる併用療法、食物または併存疾患（感染性の原因を含む）を検討/調査し、可能であればこれらの原因を是正する（例：併用薬の中止、食事の改善、併存疾患の治療）。

脱水の徴候について患者をモニタリングし、下痢が発現した場合は直ちに脱水予防措置を講じるよう指示すること。下痢の治療のための併用療法は、各国の診療および治験責任医師の最善の判断に従って検討する。これには、グレード 1 およびグレード 2 の下痢に対する経口水分補給および食事療法に加えて標準用量でのロペラミドの投与が含まれる。より重度の下痢は、静脈内輸液など、治験担当医師の判断に従って適切に治療する。

治療関連の下痢が発現した場合の Buparlisib の用量調節は、付録 1 に記載したその他の非血液学的有害事象について示したガイドラインに従うこと (15.1 項、表 7 を参照)。

6.2.5.4 皮膚毒性の管理

皮膚毒性は、PI3K/mTOR 阻害剤で認められている既知のクラス効果である。報告された主な皮膚の有害事象は、斑状丘疹状皮疹（ざ瘡様皮疹は少数のみ）、そう痒症および皮膚乾燥である。このような事象は通常、投与開始後 2 ヶ月以内に発現し、適切な併用療法および必要に応じて投与を中断することで回復する。予定された各来院時に潜在的な皮膚反応の綿密なモニタリングを実施し、有害事象として報告する。皮疹事象の写真撮影および可能であれば皮膚生検が推奨される。治験担当医師の判断で、臨床的に適切であれば、発疹をさらに評価するために、皮膚対生検検体を（局所組織病理評価のために罹患皮膚領域と非罹患皮膚領域の両方から）採取することもできる。皮膚毒性事象に対する推奨療法を付録 2 (16.1.3 項) に示す。

6.2.5.5 高血糖の管理

Buparlisib はグルコース恒常性に影響を及ぼす可能性があり、その結果、血漿グルコース値およびインスリン値が上昇する可能性がある。治験薬の投与を開始する前に最適な血糖コントロールを達成する必要があり、インスリンを必要とする患者は慎重に治療する必要がある。高血糖が認められる患者には、米国糖尿病学会が提供する食事ガイドラインに従うよう指示すべきである。患者は、血糖コントロールを改善するために、夕方に Buparlisib を投与することを検討できる。また、インスリンや経口薬などの適切な糖尿病治療薬による治療を開始、継続または強化する必要が生じる場合も

ある。一部の経口抗糖尿病薬は CYP2C9 基質であり、慎重に使用すべきである。その他は CYP3A 誘導剤または阻害剤であり、使用禁止とする。慎重に使用すべき CYP450 基質の一覧は付録 3 (17.1 項、表 11) を参照し、禁止される CYP3A 誘導剤および阻害剤の一覧は付録 4 (18.1 項、表 12) を参照すること。グレード 3 または 4 の高血糖を発現した患者は、24 時間以内の血糖コントロールの安定化を目標として、標準的な臨床診療に従って緊急に管理すること。

6.2.5.6 精神障害の管理

グレード 1 以下またはベースラインの状態に回復するまで、予定された各来院時に精神的有害事象を綿密にモニタリングし、評価する。精神障害の有害事象/気分変化のグレード分類は、NCI-CTCAE 第 5.0 版ガイドラインによる重症度の臨床的解釈に基づいて行わなければならない。

グレード 1 以上の精神障害の有害事象が新たに発現した、または悪化した患者については、付録 1 の記載に従って精神科医の診察を検討する (15.1 項、表 7 を参照)。

患者の自己報告による気分調査票 (GAD-7 および PHQ-9) をスクリーニングおよび投与サイクル期間中に使用し、治験担当医師が新たな事象または事象の悪化を特定するのに役立つ。患者の自己報告による気分調査票に基づく安全性評価に関する追加情報については、7.5.5 項を参照のこと。

6.2.5.7 肝毒性の管理 (ALT および/または AST が >3.0 x ULN かつ総ビリルビンが >2.0 x ULN)

AST、ALT またはビリルビン増加が発現した場合の、Buparlisib の投与中断および再開の基準の詳細を付録 1 に示す (15.1 項、表 7 を参照)。

臨床的に重大な肝機能検査異常が認められる患者については、治験担当医師は肝臓に直接関係する既往歴、身体検査および必要に応じてその他の検査を実施し、治験薬との関連の可能性を評価し、他の根本的原因を除外する。その他の根本的原因には、疾患進行/閉塞、感染/肝炎またはその他の肝疾患、敗血症、糖尿病を含む代謝疾患、漢方薬を含む併用薬、アルコール、薬物相互作用、心血管疾患/虚血、およびその他の臓器損傷がある。既存の肝疾患または危険因子があれば、CRF のそれぞれの既往歴および併用薬ページで報告する。

胆汁うっ滞 (骨転移がない患者では ALP 上昇、骨転移がある場合には 5'-ヌクレオチダーゼおよび肝性 ALP 分画の上昇) が認められず、ALT または AST が >3.0 x ULN かつ総ビリルビンが >2.0 x ULN であるすべての患者は、直ちに Buparlisib の投与を中止しなければならない。以下に記載するように、肝事象の追跡調査評価を実施医療機関において実施するよう最大限の努力を払うこと。

- 有害事象または重篤な有害事象の基準に該当する場合、当該事象を臨床データベースに直ちに報告することにより、発現後直ちに Adlai Nortye に事象を報告する。
- 肝炎または過敏症の臨床症状の発現または悪化 (疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛または圧痛、発熱、発疹、好酸球増加症、その他の臓器障害など) に関連するかどうかを評価する。
- 好酸球増加症を評価するため、分画ビリルビン、血清 ALP、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、および全血球計算値・白血球分画を測定する。

- 肝画像検査（超音波、MRI、または CT スキャン）を実施し、転移または新病変、閉塞/圧迫等を含む肝疾患を評価する。
- ウイルス性肝炎およびその他の血清学的検査を実施する：
 - C型肝炎（HCV）の血清学的検査およびウイルス RNA、B型肝炎（HBV）の血清学的検査およびウイルス DNA、A型肝炎（HAV）免疫グロブリン M（IgM）および総 HAV。
 - E型肝炎（HEV）の血清学的検査：IgM および IgG、ウイルス RNA。
 - 単純ヘルペスウイルス（HSV）、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）の血清学的検査。
- 併用薬、アセトアミノフェン、漢方薬、その他の一般用医薬品、または推定肝毒性物質の使用を確認し、併用薬報告書に記録する。
- 専門医または肝臓専門医に相談することが望ましい。
- 臨床的に必要な場合は肝生検を実施し、病理学的変化および潜在的な肝損傷の程度を評価する。
- グレード 1 以下、ベースラインまたは安定化（4 週間にわたり NCI-CTCAE 第 5.0 版のグレード変化がない）まで回復するまで、肝機能を週 1 回追跡検査し、各有害事象ページおよび生化学的検査ページに転帰を記録する。

6.2.5.8 可逆性後白質脳症症候群（PRES）の管理

コントロール不良の高血圧（PRES の危険因子）患者は除外する。

治験担当医師は、患者に対し、重度の頭痛、行動変化等の症状を経験した場合、あるいは血圧が上昇していると考えられる根拠がある場合には直ちに治験担当医師に連絡するように患者に伝えること。この情報は患者向けの同意説明文書に記載されている。このような場合、徴候および症状を評価し治療するために適切な手段を講じること。徴候や症状から PRES が疑われる場合、脳の MRI を実施して診断を確定すること。また、治験薬の投与は中断すること。投与再開の可能性に関するデータは得られていない。

6.2.5.9 心血管障害の管理

重度の心疾患患者は、試験の参加から除外する。

Buparlisib と QT 延長の可能性のある薬物を併用する場合は注意すること。試験に参加した患者全員について、試験期間を通じて定期的な心臓モニタリング（心電図、MUGA スキャンまたは心エコー図）を実施する。Buparlisib 投与中に発現した急性心血管イベントの治療については、Buparlisib の投与中断や再開は、付録 1 に記載されている心臓関連事象について示されたガイドラインに従うこと。（15.1 項、表 7 を参照）

6.2.5.10 血液学的毒性の管理

試験期間中の血液学的毒性の潜在的なリスクを軽減するため、Buparlisib の試験には十分な骨髄機能を有する患者のみが組み入れられる。(血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$) さらに、試験の実施期間を通じて完全血球数および凝固状態の定期的なモニタリングを実施する。適切な措置の説明を伴う用量変更と適切な処置の詳細は、付録 1 に示す。(15.1 項、表 7 を参照)

6.2.5.11 リパーゼ上昇および膵臓障害

Buparlisib の試験における適格基準として、ベースライン時に急性または慢性膵炎を有する患者は除外されている。さらに、試験実施中はリパーゼ濃度を注意深く監視する。リパーゼ値異常および膵臓毒性が発現した場合の投与中断および投与再開は、付録 1 に記載されている。その他の非血液系有害事象に示された指示に従うこと。(15.1 項、表 7 を参照)

6.2.6 投与中断および投与中止

細胞傷害性療法実施後の投与期間中に、治験担当医師が臨床的ベネフィットがあり、休薬が治験薬の毒性によるものではないと判断した場合、Buparlisib の治療を延期してもよい。42 日間を超える Buparlisib の投与延期を必要とする患者では、Buparlisib の投与を永続的に中止しなければならない。グレード 4 の有害事象は、特に明記しない限り、回復期間にかかわらず、投与を永続的に中止する。また、ほとんどの場合、有害事象により投与を中断した患者は、回復後に Buparlisib の用量を減量する(用量調節ガイドラインの具体的な表を参照)。さらに、2 回を超える Buparlisib の用量減量を必要とする患者では、Buparlisib の投与を永続的に中止する。6.2.4.1 項で許容した用量減量を超えて、Buparlisib のさらなる用量減量が必要な場合は、Buparlisib の投与を中止する必要がある。パクリタキセルの用量を 65 mg/m^2 未満に減量する必要がある場合は、パクリタキセルの投与を中止する必要がある。

毒性のために 1 種類以上の治験薬投与を中断する場合でも、表 1 に示す規定来院およびすべての評価(中断した治験薬の投与を除く)を継続して実施する。

Buparlisib の投与を永続的に中止した場合、疾患進行、許容できない毒性、死亡、またはその他の理由による治験薬の投与中止まで、治験責任医師の判断で、本治験でパクリタキセルの投与を継続することができる(4.3 項の患者の中止基準を参照)。

パクリタキセルの投与を中止した場合、疾患進行、許容できない毒性、死亡、またはその他の理由による治験薬の投与中止まで、治験責任医師の判断で、Buparlisib の投与を継続することができる(4.3 項の患者の中止基準を参照)。パクリタキセルの投与を中止した後、すべてのサイクルの Day 8、Day 15 の来院は不要である。

すべての治験薬の投与を永続的に中止した場合、すべての治験薬の投与中止後または有害事象がグレード 1 以下に回復した時点のいずれか早い時点から 30 日間、週 1 回の追跡調査を実施する。この追跡調査では、当該事象のモニタリングに適したすべての評価を行う。

6.2.7 併用薬およびその他の治療

一般に、患者の治療に必要と考えられる併用薬/併用療法の使用は認められる。ただし、CYP3A および CYP2C8 阻害剤として知られる薬剤とパクリタキセルを併用する場合には注意が必要であり、また、CYP2C8 または CYP3A4 を誘導することが知られている薬剤との併用は推奨しない（付録 17.1 項および 18.1 項参照）。注意すべきまたは禁止されている併用薬の全一覧については、パクリタキセル SmPC を参照する。

Buparlisib の投与開始前 28 日以内から治験薬の最終投与（Buparlisib またはパクリタキセル、いずれか遅い方）後 30 日までに投与されたすべての薬剤（治験薬および過去の癌治療を除く）、処置および重要な非薬物療法（理学療法および輸血を含む）を eCRF の併用薬または外科および内科処置の項に記録する。薬剤には、医師が処方した薬剤だけでなく、すべての市販薬、漢方薬、食品またはビタミン剤も含まれる。

6.2.7.1 併用可能療法

6.2.7.1.1 コルチコステロイド

高用量のコルチコステロイドを長期投与すると CYP3A 酵素が誘導されることが知られており、その結果、治療量以下のレベルまで Buparlisib の曝露量が減少する危険性が高まる。臨床薬理試験において、デキサメタゾン 4 mg の長期投与が Buparlisib の曝露量に及ぼす影響を評価したところ、デキサメタゾンは Buparlisib の曝露量に影響を及ぼさなかった。この所見に基づき、デキサメタゾン 4 mg に相当する用量までのコルチコステロイドの投与は許容される。曝露下での可能性を回避するため、投与はできる限り短期間にとどめ、可能な限り避けること。また、以下の場合にも、コルチコステロイドを使用することができる：

- 局所塗布（発疹など）、吸入スプレー（閉塞性気道疾患など）、点眼薬または局所注射（関節内など）
- デキサメタゾン 4 mg と同等以下の抗炎症作用を有する全身性コルチコステロイド（例：慢性閉塞性肺疾患の場合、または制吐薬として）
- 6.2.1.3 項に記載の通り、パクリタキセルの前投薬として。

6.2.7.1.2 CYP450 により代謝される薬剤

CYP450 酵素の可逆的阻害および代謝依存的阻害を検討するために実施した *in vitro* 代謝試験において、Buparlisib は CYP3A4/5、CYP2C8、CYP2C9 および CYP2C19 の弱い可逆的阻害剤であることが

示された。得られているデータでは、このような相互作用が患者に生じるかどうかを確認することはできないことに注意すること。そのため、治験担当医師は自らの判断で、CYP3A4/5、CYP2C8、CYP2C9 および CYP2C19 によって代謝されることが知られている併用薬を投与してもよい。このような薬剤の投与を受けている患者は、個々の併用薬による毒性の増強についてモニタリングを受けなければならない、場合によっては薬剤基質の用量漸増または減量が必要となる。

慎重に使用すべき CYP450 基質の一覧を付録 3 に示す (17.1 項、表 11 を参照)。特に、感受性の高い基質薬および/または治療係数が小さい薬剤 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬 [SSRI] など) と Buparlisib を併用投与する際には注意が必要である。

Buparlisib と弱い CYP3A4 誘導剤との併用療法は許可する。ただし、併用投与期間は可能な限り短期間 (例 : 1 週間未満) とするか、可能な限り完全に避けること。CYP3A の中程度または強力な誘導剤または阻害剤と Buparlisib の併用投与は禁止されていることに注意すること (付録 4、18.1 項、表 12 を参照)。

6.2.7.1.3 トルサード・ド・ポアントのリスクがあることが判明している薬剤

トルサード・ド・ポアントの発現はまれで、多因子性で、薬物相互作用が関与することが多い。患者が QT 延長のリスクを増加させる可能性がある薬剤の併用を必要とする場合、治験担当医師は、電解質の不均衡などの他の危険因子がないことを確認しなければならない。

Buparlisib の非臨床および臨床試験に基づく心臓安全性の統合リスク評価は、QT 延長リスクがないことを示唆した。本治験では、スクリーニング時、PK 採血時、その後の全サイクルの 1 日目、EoT 来院時に標準 12 誘導心電図の測定を実施する。臨床的に適応があれば心電図も測定する。心電図の解釈は、予定臨床用量での QT もしくは QTc の変化をモニタリングするために、各実施医療機関で実施され、適切な eCRF ページに記録する。

QT 間隔延長が認められた場合は、患者が QT 延長薬による治療を必要とする限り、または QT 間隔が延長されたままである限り、治験薬の投与を中断し、治験薬の投与を延期しなければならない。QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤の一覧を付録 5 (19.1 項、表 13) に示す。

6.2.7.2 併用禁止療法

6.2.7.2.1 その他の抗癌療法

患者が本治験の治療期間に組み入れられている間は、治験薬以外の抗癌療法 (化学療法、生物学的療法または放射線療法、および手術) を行ってはならない。そのような薬剤が患者に必要な場合、患者は本治験の治療期間を永続的に中止しなければならない。

6.2.7.2.2 その他の被験薬

治験参加期間中は他の被験薬を使用してはならない。

6.2.7.2.3 造血成長因子

造血成長因子（エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子 [G-CSF] および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 [GM-CSF] 等）の予防的投与は許可されない。ただし、緊急時（感染を伴う急性骨髄抑制など）には、治験責任医師等の判断に従って造血成長因子を投与してもよい。その場合は、可能な限り早期に Adlai Nortye に通知すること。その後の二次予防的使用は、治験担当医師の判断で許可される。

無作為化前にエリスロポエチンまたはダルベポエチン治療を開始した患者は、治験担当医師の判断でこの治療を継続することができる。

6.2.7.2.4 ワルファリンおよびクマリン誘導体

臨床用量のワルファリンナトリウムまたは他のクマリン誘導体抗凝固薬は許可されない。

Buparlisib は、ワルファリンの主要代謝酵素である CYP2C8 および 2C9 の弱い阻害剤である。抑制シグナルが弱いにもかかわらず、ワルファリン曝露量が 40~50% 増加する可能性があり、ワルファリンのような薬剤では、臨床的に重要な影響を及ぼすと考える。

ヘパリン、低分子ヘパリン (LMWH)、フォンダパリヌクス、または NOAC の投与は受けていてもよい。

6.2.7.2.5 酵素誘導抗てんかん薬

酵素誘導抗てんかん薬 (EIAED) の使用は許可されない。禁止される EIAED の一覧を付録 4 (18.1 項、表 12) に示す。

患者が現在 EIAED を服用している場合、治験薬投与開始前 2 週間以上、EIAED 療法を中止しなければならない。

患者が過去に非 EIAED を服用しており、抗けいれん薬を永続的に変更する必要があるが、別の非 EIAED に変更できない場合は、Buparlisib を中止する。

7. 有効性および安全性の評価項目

7.1 来院評価の実施時期

来院評価の実施時期は評価スケジュール (表 1) に概説し、5 項に詳述する。

7.2 有効性の評価項目

7.2.1 腫瘍縮小効果

- 腫瘍縮小効果の評価は、RECIST 第 1.1 版に従って実施医療機関で実施し、画像データは、治験依頼者が指定する画像 CRO が中央で収集する。IRRC を設立し、同委員会が画像データの中央判定を実施し、実施医療機関で評価された腫瘍縮小効果を確認する。治験期間を通じて同じ方法を用い、使用した方法を eCRF に記録する。必要と判断された場合は画像データの中央判定を実施する。試験外で腫瘍評価画像を収集することに同意した患者については、実施医療機関以外の医療機関によって行われた腫瘍評価画像も、可能な限り収集し、中央判定に提出する。

以下の放射線学のおよび臨床的評価を実施する。

- スクリーニング時に、腫瘍病変が存在する可能性のあるすべての部位を放射線学的手法（CT または MRI 画像など）により評価する。スクリーニング時に、原発腫瘍の CT または MRI に加えて、静注用造影剤を用いた胸部 CT（または MRI）および腹部 CT（または MRI）をすべての患者に実施しなければならない。すべての腫瘍評価で原発腫瘍、胸部および腹部の CT/MRI を実施しなければならない。ベースライン時に骨盤病変が疑われなかった場合は、骨盤部 CT（または MRI）を実施する必要はない。推奨される放射線学的手法は静注用造影剤を用いた CT である。CT 造影剤が禁忌であることがわかっている、または治験中に禁忌となった患者では、胸部の非造影 CT（呼吸アーチファクトのため MRI は推奨されない）に加え、腹部の造影 MRI（可能な場合）を実施する。
- 臨床的に必要な場合は、スクリーニング時に、実施医療機関のガイドラインに従って骨病変の全身骨スキャン（例：Tc-99 骨スキャン、全身骨 MRI、フッ化ナトリウム陽電子放出断層撮影 [NaF PET]、フルオロデオキシグルコース PET [FDG PET]）を実施する。
- こうした骨スキャンが、治験薬投与開始前 6 週間以内に患者の通常の精密検査中に既に実施されている場合は、その画像を本治験のスクリーニング画像とみなすことができる。スクリーニング後は、臨床的に必要とならない限り骨スキャンを再実施する必要はない。必要な場合は、スクリーニング時に実施したのと同じ方法を使用する。
- スクリーニング時およびその後の各腫瘍評価時に、スクリーニング時の骨スキャンで確認された、胸部および腹部 CT（または MRI）では描出されないすべての骨病変に対して、CT、MRI、X 線検査のいずれかによる撮影を実施する。
- スクリーニング時に脳転移が疑われた場合は、脳 CT または MRI を実施する。
- スクリーニング時に脳転移が確認された場合は、その後の腫瘍評価でも引き続き脳 CT または MRI を実施する。
- スクリーニング時に皮膚病変が存在した場合は、デジタルカメラを使用して、ピントの合ったカラー写真を定規/物差しと一緒に撮影し、病変の大きさが写真から判断できるようにする。ス

クリーニング時に撮影されたすべての皮膚病変について、その後の腫瘍評価でも引き続き写真を撮影する。

- 上述の画像検査（例：頸部、骨盤）のいずれによっても撮影されない他病変の CT または MRI を実施した場合は、スクリーニング時およびその後の腫瘍縮小効果の各評価時に実施する。
- 腫瘍病変の測定に超音波検査および胸部 X 線検査は使用しない。
- 疾患進行を理由に治験薬投与を中止する患者では必ず、RECIST 第 1.1 版に規定された基準に基づく疾患進行が明確に記録されていなければならない。治験実施計画書に規定された腫瘍縮小効果判定以外に、追加の腫瘍縮小効果評価を実施して効果判定を確定する必要はない。
- 一体型 PET/CT は、経口および静注用造影剤の使用を含め、当該 CT が PET なしで実施される CT と同様の診断品質を有する場合に限り使用できる。RECIST 第 1.1 版に基づく疾患進行の記録には、FDG-PET を使用することができる。
- 過去に放射線治療を受けた病変は非標的病変とみなす。ただし、過去に放射線治療を受けた病変が放射線治療後に明らかに進行している場合は標的病変とみなすことができる。
- 測定可能病変が 1 つの孤立性病変に限定される場合は、細胞学的または組織学的により当該病変が当該がん種であることを確認する。
- 測定可能病変および測定不能病変の定義、ならびに効果判定基準は RECIST 第 1.1 版に従う。
- 副次評価項目である PFS、ORR および DoR の決定には評価を用いる。

7.2.2 バイオマーカー

新規バイオマーカーを同定するために、生体試料（血液成分、腫瘍組織など）を採取し、細胞成分（タンパク質、DNA、RNA、代謝物など）および他の血中循環分子の分析を支援する。検査には生殖細胞系列（血液）の遺伝子解析（例：SNP 解析、選択されたがん遺伝子パネル検査）が含まれるが、これに限定されない。この研究では、治験対象集団内の遺伝的差異が治験薬に対する反応と相関するかどうかを評価する。遺伝的差異から有効性または有害事象が予測されることが判明した場合、そのデータから、本患者集団における治療の最適な使用に資する情報が得られる可能性がある。さらに、腫瘍特異的な DNA 変異を解釈するために、特定の生殖細胞系列 DNA 変異を評価することが重要である。

次世代シーケンシングなどの新技術の応用により、腫瘍特異的な DNA 変化（すなわち、変異、メチル化状態、マイクロサテライト不安定性など）を特定できる機会が科学者に与られている。こうした変化から、BERIL-1 試験の TP53 変異などの治療に対する患者の反応を予測できる可能性がある。この種の研究を実施するには、腫瘍特異的な変異を同定することが重要である。腫瘍特異的な変異を理解するには、腫瘍ゲノムと生殖細胞系列ゲノムを比較する必要がある。

腫瘍組織および血液を用いて、ゲノムワイドおよび的を絞ったメッセンジャー RNA (mRNA) 発現プロファイリングならびにシーケンシングを実施し、治療に対する臨床反応と相関する遺伝子シ

グネチャーを明らかにする場合がある。先行した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 2 相試験 (BERIL-1 試験) では、HNSCC 患者を対象とした探索的バイオマーカー解析により、腫瘍タンパク質 53 (TP53) 変異、HPV 陰性、低変異負荷、TIL または CD8 (+) 細胞の高浸潤を有する患者では、Buparlisib とパクリタキセルの併用投与により生存期間の延長効果が得られることが示唆されている。²⁵ したがって、特定の免疫関連遺伝子セットおよび免疫シグネチャー (インターフェロン γ の転写経路を捕捉するものなど) を評価し、本治療からベネフィットを得る可能性が最も高い患者を特定できるか否かを検討する場合がある。また、免疫系に関連する個々の遺伝子 (IL-10 など) を評価する場合もある。さらに、マイクロ RNA のプロファイリングを実施する場合もある。

人体には、一部その代謝能と免疫細胞機能への顕著な影響を介してがんの感受性に影響を及ぼす、膨大な数の微生物叢が存在する。がん症例の 15~20% では微生物病原体が腫瘍形成を引き起こす。メタゲノムシーケンスを用いたマイクロバイーム研究によれば、それよりもはるかに多くの悪性腫瘍が、常在細菌叢の構成変化 (腸内毒素症) と関連している。諸研究により、微生物叢は、炎症の調節、DNA 損傷の誘発、腫瘍形成や腫瘍抑制に関与する代謝物の産生など多様な機序により、がんの感受性および進行を変化させる可能性があることが示されている。

バイオマーカー評価のため、投与前に腫瘍および血液検体を採取する。参加を選択した患者からは、スクリーニング時にマイクロバイーム検査用の便検体を採取する。採取、調製および発送の手順は臨床検査マニュアルに記載されている。便検体は、患者の自宅または実施医療機関で採取する。必要な検体採取情報は、eCRF の適切なページおよび検査依頼書に入力しなければならない。

7.2.3 患者の自己評価による生活の質に関する質問票

7.2.3.1 EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 第 3.0 版は、複数項目と単一項目の評価尺度から成る 30 項目で構成される。これらの項目には、5 つの機能尺度 (身体、役割、情緒、認知および社会的機能)、3 つの症状尺度 (疲労、悪心/嘔吐および疼痛)、6 つの単一項目 (呼吸困難、不眠症、食欲喪失、便秘、下痢および経済的影響) および全般的健康状態/QoL 尺度が含まれる。

QLQ-C30 の複数項目と単一項目で構成される尺度のスコア範囲はすべて 0~100 である。スコアが高いほど反応レベルが高いことを示す。したがって、機能尺度のスコアが高いほど機能が高度/健康的なレベルであることを示し、全般的健康状態/QoL のスコアが高いほど QoL が高いことを示すが、症状尺度についてはスコアが高いほど症状/問題のレベルが高いことを示す。すべてのスコア評価は、EORTC Scoring Manual に定義されたスコア評価手順に従う。

7.2.3.2 EQ-5D-5L

EQ-5D-5L は、健康関連 QoL の尺度として EuroQoL グループが開発した標準化ツールであり、幅広い健康状態や治療で使用することができる。EQ-5D-5L は、記述システムと EQ 視覚的アナログ尺度 (VAS) から構成される。

記述システムは、5 つの項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感および不安/ふさぎ込み）で構成される。各項目には 5 つのレベル（「問題なし」、「少し問題がある」、「中程度の問題がある」、「かなり問題がある」、「極めて問題がある」）がある。患者には、5 項目それぞれの最も当てはまる記述の横にあるボックスにチェックを入れて、自身の健康状態を示すように指示する。それにより、その項目で選択されたレベルを示す 1 桁の数字が得られる。5 項目の各数字を組み合わせて、その患者の健康状態を表す 5 桁の数字を作る。EQ VAS は、垂直のビジュアルアナログスケールに患者自身が評価した健康状態を記録するもので、その両端には「想像できる最高の健康状態」と「想像できる最悪の健康状態」と表示されている。VAS は、患者自身の判断を反映する健康転帰の定量的尺度として使用することができる。

7.3 安全性の評価項目

以下を含む安全性の評価項目について確認する：

- AE の評価
- 既往歴
- 前治療薬/併用薬
- 現在または過去の外科および内科処置
- ECOG performance status
- 体重を含むバイタルサイン
- 身体検査
- 肺機能評価
- 心機能評価
- 12 誘導心電図
- 画像検査
- 以下を含む安全性に関する臨床検査（血液学的検査、臨床生化学的検査、凝固検査、尿検査、妊娠検査）
 - クレアチニンクリアランス
 - 空腹時または非空腹時血糖
 - HbA1c
- PHQ-9
- GAD-7

毒性のために一方または両方の治験薬投与を中断する場合でも、特に明記しない限り、規定来院および評価（中断した治験薬の投与を除く）を実施する。

7.3.1 有害事象の評価

7.3.1.1 有害事象の定義

7.3.1.1.1 有害事象

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）ガイドライン（E6）では、有害事象を以下のように定義している。

医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、医薬品（治験薬）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または病気のことであり、当該医薬品（治験薬）との因果関係の有無は問わない。有害事象には以下が含まれるが、これらに限定されない。

- すべての治験薬（Buparlisib および/またはパクリタキセル）の副作用の疑い
- 治験薬（Buparlisib および/またはパクリタキセル）の過量投与、乱用、中止、過敏症、毒性または期待される有効性の欠如に起因するすべての反応または症状
- 既存の症状または状態の悪化または増悪など、明らかに関連のない疾患（7.3.1.4 項参照）
- 傷害または事故
- 生理学的検査、臨床検査または身体検査の所見の異常で、臨床的介入またはさらなる検査を必要とするもの（ただし、既に報告されている臨床事象と関連する場合を除く）

既存の疾患（すなわち、有害事象報告対象期間以前に存在し、かつ患者の治療前の病歴/診察フォームに記録された疾患）は、報告対象期間中に状態が悪化したり、エピソードの頻度が増加したりしない限り、有害事象として報告しない。ただし、原疾患の悪化は有害事象として記録してはならない。

診断および治療的処置（手術など）は有害事象として報告しない。ただし、処置の実施理由となった病態が有害事象の定義に該当する場合は報告する。

臨床検査値または検査結果の異常は、それらが臨床的な徴候または症状を伴う、臨床的に重要と考えられる、治療を必要とする（輸血または造血幹細胞サポートを必要とする血液学的異常など）、または治験薬の変更を必要とする場合にのみ、有害事象とみなされる。

実施医療機関担当者は、AE に起因する用量変更または治療中止を、可能であれば用量変更または治療中止に至った状況を明確にし、eCRF を介して依頼者またはその指定する者に報告しなければならない。

7.3.1.1.2 重篤な有害事象

以下に示す転帰のいずれか 1 つ以上に至った有害事象を重篤な有害事象とみなす。

- 死亡
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な事象：治験担当医師または治験依頼者が重篤と判断した、または有害事象が発現した国の規制当局が重篤と定義したその他の有害事象（例：患者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように内科的または外科的処置 [治療] を必要とする可能性がある事象。例として、救急治療室での治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣 [重度の呼吸障害]、入院には至らないものの重篤な血液障害または発作/痙攣を来した場合などが挙げられる。薬物依存または薬物乱用の発現も医学的に重要な事象に含まれる）

「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされている場合をいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。

妊娠は重篤な有害事象ではないが、妊娠の転帰は重篤な有害事象となる可能性がある（7.3.1.7 項参照）。観察、来院の利便性、または予定された手順を目的とした入院は重篤な有害事象とはみなさない。悪性腫瘍の進行（死亡に至ったものを含む）は、適切な方法（RECIST 第 1.1 版に基づく）を用いて記録された場合、重篤な有害事象または有害事象として報告しない。

7.3.1.2 有害事象の報告対象

患者が同意説明文書 [ICF] に署名した後、最初の治験薬投与前に発現した有害事象は、必要なスクリーニング手順に起因する場合のみ報告する必要がある。初回の治験薬投与後に発現または悪化した有害事象も、eCRF の有害事象ページに記録しなければならない。同意取得時に既に存在していた疾患は、eCRF の既往歴ページに記録する。有害事象（有害事象とみなされる臨床検査値異常を含む）は、個々の徴候および症状ではなく、可能な限り診断名を用いて記述する。明確な診断名が特定できない場合は、徴候や症状をそれぞれ別々の有害事象として報告する。

治験薬との関連性の有無にかかわらず、治験担当医師はすべての有害事象を患者の eCRF で報告しなければならない。各来院時に有害事象について患者に質問する。有害事象は、治験薬の最終投与後 30 日まで、または、新しい抗がん剤治療を開始した日のいずれか早い日まで記録する。

7.3.1.3 有害事象の報告要件

同意書への署名後、スクリーニング期間中および治験期間中の各来院時に、被験者に誘導的でない質問をすることによって有害事象の有無を調べる。有害事象は、スクリーニング期間中、次回来院前に被験者から自発的に報告された際に、または身体検査、臨床検査もしくはその他の評価によって検出されることもある。

すべての有害事象を eCRF の有害事象ページに、以下の情報とともに記録する。

1. 有害事象の診断名
2. 持続期間（発現日および消失日）
3. 重症度
4. 治験薬との因果関係
5. 治験薬または治験薬に対して講じられた措置（例：なし、用量調節、一時中断、永続的な中止、不明、該当なし）
6. 転帰（未回復、回復、軽快、回復したが後遺症あり、死亡、不明）
7. 重篤か非重篤かの区別

可能な限り、症状ではなく診断名を記載する（例：ヘモグロビン低値ではなく貧血）。有害事象の基準に該当する臨床検査値異常が認められた場合は、正常に回復するまで、または異常の十分な説明が得られるまで追跡調査する。臨床検査値または検査結果の異常が既に報告されている有害事象の徴候/症状に該当する場合は、当該臨床検査値/検査結果をさらに別の事象として記録する必要はない。

重症度および治験薬との因果関係の報告要件をそれぞれ **7.3.1.5 項** および **7.3.1.6 項** に示す。

すべての有害事象を適切に治療する。併用薬の投与または非薬物療法が実施された場合は、この措置を eCRF の有害事象ページに記録する。

治験薬投与の中止または治験の中止に至らない有害事象は消失するまで、または安全性追跡調査来院日のいずれか早い日まで追跡し、各来院時に（または必要に応じてより頻繁に）重症度の変化、治験薬との関連性の疑い、治療に必要となった介入および転帰について評価する。

悪性腫瘍の進行とは別の有害事象（例：進行時に認められた深部静脈血栓症または疾患進行の所見と同時に認められた咯血）は、そのような事象に使用される通常のガイドラインに従い、治験薬との因果関係についての適切な評価とともに報告する。

有害事象の定義に該当しない臨床検査値異常は有害事象として報告しない。NCI-CTCAE に基づくグレード 3 または 4 の事象（重度）は、当該事象が **7.3.1.1.2 項** に規定される重篤の定義を満たすものでない限り、無条件的に重篤な有害事象となるわけではない。臨床検査値異常による休薬または投薬が治験実施計画書の規定により必要となる場合があり、その際には、当該臨床検査値異常はその定義上有害事象に該当し、有害事象として報告する。

治験担当医師は、各有害事象を重篤または非重篤に分類する。重篤な有害事象が発現した場合は、必要に応じて、現地および国際的なすべての規制に従い、その事象を報告しなければならない。

7.3.1.4 重篤な有害事象の報告対象期間

患者が投与群に割り付けられた（無作為化番号を受領した）後に発生した全ての重篤な有害事象は、因果関係の有無にかかわらず、患者が試験を中止してから 30 日後までの間、治験担当医師が報告しなければならない。30 日以降に発生した重篤な有害事象は、治験担当医師が治療との因果関係を疑う場合にのみ、Adlai Nortye および/またはその安全管理担当者に報告しなければならない。患者が同意説明文書に署名した後、治験薬投与前に発生した重篤な有害事象は、因果関係が疑われる場合のみ、必要なスクリーニング手順に起因するものとして報告する。

治験担当医師は、規制当局への報告要件を満たすため、関連文書（例：病院の報告書、剖検報告書など）の提供を含め、全ての重篤な有害事象、過量投与、投与過誤を Adlai Nortye および/またはその安全性担当者に知り得てから 24 時間以内に提供しなければならない。また、重篤な有害事象は、治験審査委員会（IRB）/独立倫理委員会（IEC）の方針および手順に従って報告しなければならない。重篤な有害事象の報告方法に関する詳細な指示は、実施医療機関の安全性報告マニュアルに別途記載する。

最初の重篤な有害事象の再発、合併症または進行は、治験担当医師が追跡情報を入手してから 24 時間以内に最初の重篤な有害事象の追跡情報として報告しなければならない。以前に報告された重篤な有害事象とは異なる時間間隔で発現するなど、以前に報告された事象とは完全に無関連と考えられる重篤な有害事象は、新たな事象として別途報告する。

治験担当医師は、電子データ収集（EDC）臨床データベースを用いて、あらゆる重篤な有害事象（追跡情報を含む）を報告するものとし、SAE eCRF ページに有害事象を入力し、重篤と記録した上で、事象の詳細を記載するものとする。SAE の eCRF ページを保存し、重篤な有害事象は「治験実施医療機関安全性報告マニュアル」に記載されている通り、安全性担当者に報告する必要がある。

臨床データベースが利用できない場合は、Back-up SAE Report Form に記入し、Adli Nortye および/または安全性担当者に電子メールで送信する。バックアップ報告の手順については、「治験実施医療機関安全性報告マニュアル」に記載されている。

7.3.1.5 有害事象の重症度

治験担当医師はすべての有害事象の重症度を評価し、eCRF の有害事象ページに記録する。

有害事象は NCI-CTCAE 第 5.0 版に従って評価する。NCI-CTCAE のグレード分類が存在しない有害事象には、以下のとおり定義する「軽度」、「中等度」、「重度」および「生命を脅かす」(CTCAE グレード 1~4 に相当) の重症度を用いる。

- 軽度 (グレード 1) :** 被験者の通常の機能を妨げない。
- 中等度 (グレード 2) :** 被験者の通常の機能をある程度妨げる。
- 重度 (グレード 3) :** 被験者の通常の機能を著しく阻害する。
- 生命を脅かす (グレード 4) :** 事象発現時に死の危険があった。

7.3.1.6 治験薬との因果関係

各有害事象と治験薬との因果関係は、治験担当医師が慎重に検討した上で、以下のガイドラインに従って判定し、eCRF の有害事象のページにその判定を記録する。

カテゴリー	定義
関連なし (not related)	当該有害事象/重篤な有害事象が、明確かつ反論の余地なく無関連の原因（例：疾患、環境など）のみに起因し、かつ治験薬との因果関係の基準を満たさないと判断される場合
おそらく関連なし (unlikely related)	当該有害事象/重篤な有害事象が以下の条件に該当する場合、治験薬との因果関係は考えにくい。 <ul style="list-style-type: none">● 治験薬投与からの合理的な時間的順序に従っていない● 患者の臨床状態、環境もしくは毒性要因、または患者に施された他の治療法によって容易にもたらされた可能性がある● 治験薬に対する既知の反応パターンに従っていない● 治験薬を再投与しても再発または悪化しない
関連があるかもしれない (possibly related)	治験薬との関連は考えにくいですが、確実に否定することはできない。有害事象/重篤な有害事象が以下の条件を満たす場合にこの因果関係判定を割り当てる。 <ul style="list-style-type: none">● 治験薬投与からの合理的な時間的順序に従っている● 患者の臨床状態、環境もしくは毒性要因、または患者に施された他の治療法によってもたらされた可能性がある● 因果関係が疑われる治験薬に対する反応パターンに従う
おそらく関連あり (probably related)	治験薬との因果関係があると強い自信をもって判定できる。有害事象/重篤な有害事象が以下の条件を満たす場合にこの因果関係判定を割り当てる。 <ul style="list-style-type: none">● 治験薬投与からの合理的な時間的順序に従っている● 患者の臨床状態の既知の特徴、環境もしくは毒性要因、または患者に施された他の治療法によって合理的に説明できない● 因果関係が疑われる治験薬に対する既知の反応パターンに従う● 再投与により再発する
明らかに関連あり (definitely related)	有害事象/重篤な有害事象が治験薬と明らかに関連している（他の原因が考えにくい）

予測できない（予期しない）重篤な副作用の疑い（SUSAR）の規制当局への報告では、重篤な有害事象のうち、明らかに関連あり、おそらく関連あり、または関連があるかもしれないと判定され、かつ予測できない事象であった場合にのみ緊急報告が必要となる。治験実施計画書の報告要件より現地の規制当局の報告要件を優先する場合がある。

7.3.1.7 妊娠

患者の安全を確保するため、治験治療を受けている女性患者または男性患者のパートナーにおける全ての妊娠は、当該妊娠を知り得て 24 時間以内に妊娠報告書を用いて、Adlai Nortye および/またはその安全性担当者に報告しなければならない。妊娠を追跡し、転帰（自然流産または人工中絶、正常分娩、出生の詳細、出生時欠損の有無、先天異常の有無、母体および/または新生児の合併症の有無など）を確認する。本治験で治験薬の投与を受けた男性被験者の女性パートナーからは、妊娠の転帰を収集しなければならない。これらの妊娠転帰に関する情報を報告することへの同意を母親から取得する。

妊娠（母親または乳児/胎児）に関連する重篤な有害事象も妊娠報告書で報告しなければならない。

治験参加中または治験薬投与中止後の追跡調査期間中に被験者が妊娠したまたは妊娠判明した場合には、Adlai Nortye に通知しなければならない。

被験者または妊娠した被験者のパートナー（同意が得られた場合）を、妊娠終了または妊娠中絶（人工流産）まで追跡調査し、妊娠の転帰を確認する。新生児の健康状態に関する追跡調査期間は、主治医の小児科医に相談の上決定する。妊娠の転帰が重篤な有害事象の基準を満たしている場合（7.3.1.1.2 項参照）、治験担当医師は、重篤な有害事象の報告手順に従って Adlai Nortye に通知しなければならない（7.3.1.4 項参照）。

妊娠している患者は、直ちに治験治療を中止しなければならない。

7.3.1.8 未回復の有害事象の追跡調査

すべての有害事象を、回復するまで、または患者の治験参加が終了するまで追跡する。有害事象により治験薬の投与を中断または中止した患者については、当該事象が回復か、有害事象が安定化するいずれか早い方まで追跡調査する。

7.3.1.9 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象とみなす事象は、肺臓炎、口内炎/口腔粘膜炎、下痢、高血糖、肝毒性（ULN の 3.0 倍を超える ALT および/または AST と ULN の 2.0 倍を超えるビリルビンの併発）とする。さらに、皮膚毒性および精神障害に含まれる一連の事象群も特に注目すべき有害事象とみなす。

7.3.2 臨床検査による安全性評価

臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、凝固検査、尿検査、HbA1C、および妊娠検査）は、表 1 に示す評価スケジュールに従って各実施医療機関の検査機関が実施する。安全性評価のための臨床検査項目の一覧を表 4 に示す。

表 4 臨床検査項目の一覧

検査のカテゴリー	検査名
血液学的検査	ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板、赤血球、白血球、白血球分画 (好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球)
生化学的検査 (全項目)	アルブミン、ALP、ALT、AST、カルシウム、クロール、クレアチニン、カリウム、ナトリウム、マグネシウム、リン、直接ビリルビン、総ビリルビン、BUN ¹ 、尿酸、総タンパク、アミラーゼ、GGT、LDH、リパーゼ、CrCL
生化学的検査 (一部の項目のみ)	ALP、ALT、AST、総ビリルビン、クレアチニン、カルシウム、カリウム、マグネシウム
尿検査	肉眼的検査パネル (尿試験紙法) (ビリルビン、血液、グルコース、ケトン、白血球、pH、タンパク、比重)
凝固検査	PT または INR、aPTT
その他の検査	HbA1c、非空腹時または空腹時血糖
妊娠検査	スクリーニング時、EOT 時、または規定外の血清 hCG。その他の時点では血清 hCG または尿検査
ウイルス性肝炎の血清学的検査および肝毒性の追跡調査を目的とするその他の検査 ²	HAAb、HBsAg、HBsAb、HBcAb、HCV RNA または HDV RNA (必要な場合)、HEAb、CMVAb、EBcAb、ALP、CPK、LDH、白血球 (好酸球増加症)、その他

略語：ALP=アルカリホスファターゼ、ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、aPTT=活性化部分トロンボプラスチン時間、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN=血中尿素窒素、CMVAb=サイトメガロウイルス抗体、CPK=クレアチンホスホキナーゼ、CrCL=クレアチニククリアランス、EBcAb=エプスタイン・バーウイルスカプシド抗体、GGT= γ -グルタミルトランスフェラーゼ、HAAb=A 型肝炎抗体、HbA1c=グリコシル化ヘモグロビン、HBcAb=B 型肝炎コア抗体、HBsAb=B 型肝炎表面抗体、HBsAg=B 型肝炎表面抗原、hCG=ヒト絨毛性ゴナドトロピン、HCV=C 型肝炎ウイルス、HDV=D 型肝炎ウイルス、HEAb=B 型肝炎 e 抗体、INR=国際標準比、LDH=乳酸脱水素酵素、PT=プロトロンビン時間、RNA=リボ核酸、ULN=基準値上限、WBC=白血球

- ¹ BUN が一般診療で実施されていない実施医療機関では、地域の慣習に従って尿素から BUN を算出することができる。
- ² Buparlisib 投与中の患者における肝毒性 (ALT および/または AST が ULN の 3.0 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2.0 倍超) 追跡調査の検査/手順は、各実施医療機関で実施し、管理する (6.2.5.7 項参照)。

各実施医療機関の検査機関の認証書 (該当する場合) の写しを Adlai Nortye の CRO の代表者に提出し、各検査項目の基準値および単位の一覧を eCRF に収集しなければならない。治験中に評価された臨床検査値の基準値および単位に変更があった場合は、新しい発効日を明記した更新後の一覧を提出して報告しなければならない。さらに、患者の臨床検査値が異なる (外部) 検査機関から得られた場合は随時、当該検査機関の認証書の写しのほか、基準値および単位の一覧を提出しなければならない。治験担当医師は、本治験に参加している患者のすべての臨床検査報告書を確認し、異常が認められた場合にはそれが臨床的に重要であるか否かを評価する責任を負う。

臨床検査データは NCI-CTCAE 第 5.0 版を用いて要約する。治験担当医師の判断で追加の解析を実施する。

必要に応じて、ウイルス性肝炎の血清学的検査を含む肝毒性の追跡調査を実施する（[6.2.5.7 項参照](#)）。

好酸球増加症を評価するため、ビリルビン分画、血清 ALP、CPK、LDH、および全血球計算値・白血球分画を測定する。

追加のウイルス血清学的検査には以下が含まれる場合がある。

- サイトメガロウイルス IgM 抗体
- エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原 IgM 抗体（実施できない場合は、ヘテロフィル抗体検査またはモノスポット試験を実施する）
- 単純ヘルペスウイルス

7.3.3 バイタルサイン

同意書への署名前に存在したバイタルサインに関連する臨床的に重要な所見は、eCRF に記載しなければならない。同意取得後に発現または悪化し、有害事象の定義を満たした新規の重要な所見は、既往歴の eCRF の有害事象ページに記録しなければならない。

バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧）は、スクリーニング時、各投与サイクルの Day 1 および EOT 来院時に、Buparlisib 投与前にモニタリングする。血圧（収縮期および拡張期）および脈拍数は、5 分間座位で安静後に測定する。

7.3.4 身長および体重

身長および体重を測定する。身長はスクリーニング時にのみ測定する。

7.3.5 身体検査

治験担当医師の判断で、スクリーニング時、各投与サイクルの Day 1、EOT 来院時にすべての患者に詳細な身体検査を実施する。身体検査は、全身の外観、皮膚、頸部（甲状腺を含む）、眼、耳、鼻、喉、肺、心臓、腹部、背部、リンパ節、四肢、血管および神経学的検査を含む全身診察から成る。必要に応じて、直腸、外性器、乳房、骨盤の検査も実施する。診察に関する情報は、実施医療機関の原資料に記載しなければならない。

7.3.6 ECOG performance status

ECOG performance status の評価尺度に従って全身状態を評価する。ECOG performance status は、スクリーニング時、各投与サイクルの Day 1、投与終了（EOT）後の来院時に評価する。

表 5 ECOG performance status の評価尺度

グレード	ECOG performance status
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる (例:軽い家事、事務作業)
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。
5	死亡

略語 : ECOG = 米国東部腫瘍共同研究グループ

7.4 PK の評価項目

PK 解析用の血液検体は、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群に無作為に割り付けられた患者についてのみ実施する。PK は PK 解析用の検体サンプリング法により評価する。Buparlisib の PK 解析用検体は、サイクル 1、Day 1、8 および 15 (投与前 [0 時間]、投与後 1 [±0.25]、2 [±0.25]、6 [±0.5]) に実施する。Adlai Nortye または指名された CRO が、臨床検査マニュアルに記載された方法を用いて、全患者から採取した PK 解析用検体の Buparlisib 濃度を測定する。

投与サイクル 1 でのみ PK 解析用検体を採取する根拠は、Buparlisib の PK プロファイルの吸収相および分布相を評価するためである。規定外の検体から得られた結果は PK 解析の対象には含めず、治験終了まで利用できない。すべての検体の採取時間を eCRF の PK 採血ページに記録しなければならない。PK 解析用検体の採取日とその前日には、Buparlisib を経口投与した正確な時刻、検体採取日および実際の検体採取時刻を eCRF に入力しなければならない。検体採取の問題 (例 : 投与前検体の採取前に被験者が Buparlisib を服用した) があれば、eCRF のコメント欄に記録しなければならない。投与中に嘔吐が発現した場合、再投与は認めず、翌日から投与を再開する。投与サイクル中の嘔吐の発現および頻度を eCRF の有害事象セクションに記録しなければならない。さらに、PK 採血日には、その日の投与後 4 時間以内の最初の嘔吐エピソードの正確な時刻を記録しなければならない。投与サイクル 1 の Day 8 および Day 15 の投与前 PK 採血前の最終投与日に、投与後 4 時間以内に嘔吐エピソードが発現した場合は、その正確な時刻 (可能な限り) を eCRF に記録する。

7.5 その他の評価

7.5.1 肺機能検査

- スクリーニング時のほか、投与サイクル全体を通して臨床的に必要な場合、または患者が肺臓炎を発症したことを示す症状がある場合や他の肺疾患がある場合は、肺機能検査を実施する。
- スクリーニング/ベースライン時の肺機能検査は、実施医療機関のガイドラインまたは治験担当医師の判断により、標準的な肺活量測定検査を行うことができる。ベースライン時の肺活量測定により拘束性疾患が示された場合または患者が気管切開等の状況により肺機能検査を実施できない場合は、適切に患者の状態を明らかにするために動脈血ガス (ABG) 分析、肺拡散能力検査 (DLCO)、または同様の手順を実施する必要がある。肺機能検査実施の要件は、肺活量測定を維持できない患者、例えば気管切開術を受けた患者には適用されない。

肺臓炎の管理のために肺機能検査を実施する (6.2.5.1 項参照)。

7.5.2 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図は、スクリーニング時、投与サイクル 1 の Day 15 の Buparlisib 投与後 2 時間の PK 採血時、その後のサイクルの Day 1 のほか、EOT 来院時に実施する。その後は、臨床的に必要な場合に心電図を実施する。

心電図の解釈は、資格のある医師が行い、eCRF の該当ページに記録しなければならない。各心電図記録は、治験番号、患者のイニシャル (規制で認められている場合)、患者番号、日付でラベル表示し、実施医療機関の原資料に保管する。患者が同意書に署名した時点で認められた臨床的に重要な異常を eCRF に報告する。臨床的に重要な所見については、患者を本治験に登録する前に、Adlai Nortye またはその代理人と協議しなければならない。同意取得後に発現した臨床的に重要な所見の新規発現または悪化は、eCRF の有害事象ページに記録しなければならない。

7.5.3 心機能評価

7.5.3.1 MUGA または ECHO

心臓の画像検査は、LVEF を評価するため MUGA または ECHO により実施する。スクリーニング時、EOT 来院時および臨床的に必要な場合に評価を実施する。

治験期間を通じて同じ方法 (MUGA または ECHO) を用い、使用した方法を eCRF に記録する。臨床的に重要な異常のみを eCRF の有害事象ページに報告する。

7.5.4 画像検査

有効性に関する CT/MRI による腫瘍縮小効果の判定については 7.2 項に記載する。

以下のいずれかの基準に該当する場合は、規定外の CT を実施する。

- NCI-CTCAE グレード 1 以上の肺臓炎については、肺野条件の CT を実施し、正常範囲内に回復するまで少なくとも 6 週間ごとにこれを繰り返す。
- NCI-CTCAE グレード 3 または 4 の肝毒性が 7 日以内にグレード 1 以下（または腫瘍を伴う肝浸潤がある場合はグレード 2 以下）に回復しない場合は、疾患進行との関連性を評価するために腹部 CT を実施しなければならない。
- NCI-CTCAE グレード 3 以上のアミラーゼまたはリパーゼ値が認められた場合は、その初回発現から 1 週間以内に CT を実施して膵臓、肝臓および胆嚢を評価しなければならない。
- 患者の状態の臨床評価に基づいて治験担当医師が必要と判断する場合、その他の追加検査を実施することができる。

7.5.5 患者による気分の自己評価調査票：PHQ-9 および GAD-7

本治験の被験者をスクリーニングするとともに、起こりうる気分変化の特定および重症度評価を支援することを目的として、PHQ-9 および GAD-7 質問票に対する回答を収集する。

PHQ-9 は、快感消失、抑うつ気分、睡眠、活力、食欲、罪悪感および自己否定感、集中力、動作の遅さまたは落ち着きのなさ、ならびに自殺念慮を評価する 9 つの質問から構成される。これらの質問のそれぞれについて、患者は過去 2 週間に症状にどの程度悩まされたかを評価するよう求められる。PHQ-9 のスコアは、0~3 のリッカート尺度に基づく（0 は「全くない」、1 は「数日」、2 は「2 週間の半分以上」、3 は「ほとんど毎日」を意味する）。9 つの質問すべてを合算し、0 から 27 までの範囲をとる PHQ-9 総スコアを求める。

GAD-7 は、7 つの質問から成る 1 項目の質問票である。PHQ-9 と同様に、GAD-7 では、患者は過去 2 週間に全般性不安障害の 7 つの各中核症状（DSM 第 5 版の定義のとおり）にどの程度の頻度で悩まされたかを示すよう求められる。回答の選択肢は、「全くない」、「数日」、「2 週間の半分以上」、「ほとんど毎日」であり、それぞれ 0、1、2、3 で評価される。7 つの質問すべてを合算し、GAD-7 総スコアを算出する。したがって、GAD-7 総スコアは 0 から 21 までの範囲をとる。

被験者は、表 1 の来院スケジュールに従い、気分に関する 2 種類の質問票（PHQ-9 および GAD-7）に記入しなければならない。すべての質問票は、患者の母国語版のものを実施医療機関が患者に渡し、記載不備がないか、また、有害事象が生じている可能性がないか評価する。

追加の患者質問票への記入も行う来院では、実施医療機関は、それ以外の患者質問票への記入を済ませてから、かつ治験関連の治療や臨床評価または手順を実施する前に、気分に関する質問票に記入するよう患者に指示する。

本治験では、起こりうる不安障害および/またはうつ病性障害を特定する感度を高めるため、表 6 に示す PHQ-9 および GAD-7 用の重症度分類表を使用する。治験期間中、治験担当医師は事象の新規発現または悪化を特定する際に、各質問票のスコアとそれに対応する重症度分類を参考にすることが

できる。ただし、グレード分類は、NCI-CTCAE 第 5.0 版による重症度の臨牀的解釈に基づいて行わなければならない。

表 6 うつ病および/または不安に関する質問票のスコアに基づく重症度分類

PHQ-9 (うつ病)		GAD-7 (不安)	
スコア	重症度	スコア	重症度
0-4	なし	0-4	なし
5-9	軽度	5-9	軽度
10-19	中等度	10-14	中等度
20-27	重度	≥15	重度

略語 : GAD-9=general anxiety disorder-9 質問票、PHQ-9=patient health questionnaire-9

スクリーニング時に、PHQ-9 のスコアが 12 以上または GAD-7 の気分評価が 15 以上であった患者、または自殺念慮に関する質問番号 9 に対し、肯定的な回答となる 1、2 または 3 を選択した患者については、治験担当医師または精神科医が不適格と判断することがある。

質問票への記入後速やかに患者に面接することが推奨される。治療期間中、PHQ-9 の質問番号 9 に対して肯定的な回答となる 1、2 または 3 を選択した患者、かつ/または自殺念慮が認められた患者では、Buparlisib の投与を中断しなければならない。中断したら、質問票の総スコアまたは NCI-CTCAE のグレード分類に関係なく、最適な管理を求め、また Buparlisib の投与を中断すべきか永続的に中止すべきかを確認するため、診察を受けるよう患者を精神科医に紹介しなければならない。このような場合は、精神医学的助言を患者本人による PHQ-9 評価よりも優先することができる。PHQ-9 の質問 9 に回答していない場合、または質問票全体に回答していない場合、治験担当医師は被験者に自殺念慮がみられないか評価しなければならない。治験担当医師が自殺念慮を確認した場合は、Buparlisib の投与を中断し、診察と評価を受けるよう患者を精神科医に紹介する。

治験担当医師は、質問票に報告された回答を変更するよう患者に勧めてはならない。質問票の記入方法およびスコアの判定方法に関するガイドラインを各質問票に添付する。

8. 統計手法

原則として、測定したすべての結果について記述統計量を提示する。連続変数については、観察数、平均値、標準偏差、中央値、最小値および最大値を提示する。カテゴリ変数については、各カテゴリの被験者数および割合を提示する。

以下の統計的考慮事項に関するより詳細な技術的詳細および考察は、統計解析計画書 (SAP) に記載する。SAP 第 1.0 版は最初の患者の登録前に確定する。規制当局への提出を目的として、SAP で概説されている分析は、本治験実施計画書で指定されている分析よりも優先される。

8.1 症例数の算出

本治験の主要目的は、Buparlisib とパクリタキセルの併用投与群とパクリタキセル単独投与群の OS を比較することである。

これらの投与群を設定した第 2 相 BERIL-1 試験では、OS の中央値が Buparlisib とパクリタキセル併用投与群で 10.4 ヶ月 (95% CI : 7.3~12.8)、Buparlisib プラセボとパクリタキセル併用投与群で 6.5 ヶ月 (95% CI : 5.3~8.8) であり、解析時点ではそれぞれ 53 例 (67.1%) および 60 例 (75.9%) の死亡が報告された。ハザード比 (HR) は 0.72 (95% CI : 0.49~1.04) で、名目上の片側 p 値は 0.041 であった。

症例数の算出には以下の仮定を用いた。

- パクリタキセル単独投与群の HR=0.107 (または指数関数的な分布で全生存期間の中央値 6.5 ヶ月)
- 投与群間の HR=0.72
- 両側有意水準 0.05
- 指数関数的脱落率=0.014 (または脱落時点の中央値 48 ヶ月)
- Buparlisib+パクリタキセル群とパクリタキセル単独群への無作為化比率は 2 : 1

約 483 例の患者 (Buparlisib+パクリタキセル群 : 322 例、パクリタキセル単独群 : 161 例) が、本試験に無作為に割り付けられる。登録期間は 25 ヶ月、ランプアップ期間は 9 ヶ月と推定される。合計 383 件の死亡事象により、両側有意水準 0.05 で、両治療群間の OS の統計的有意差を検出する約 86% の検出力が得られることになる。OS の解析は、最後の患者が無作為化された約 18 ヶ月後と想定される。

8.2 解析対象集団の定義

8.2.1 Intent-to-Treat 集団

Intent-to-Treat (ITT) 集団には無作為化されたすべての患者を含める。患者は、実際に受けた治療または真の層別因子の状態に関係なく、無作為化時に割り付けられた治療および層別因子に従って解析する。

8.2.2 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には、治験薬 (パクリタキセルまたは Buparlisib) の投与を受けたすべての患者が含まれる。患者は実際に投与された治験薬に従って解析される。実際に投与された治験薬とは、投与サイクル 1 の Day 1 に投与された治験薬と定義する。

8.2.3 Per Protocol 集団

Per Protocol 集団は、ITT 集団のうち、ITT 集団を対象に実施された主要解析の解釈を混乱させるような重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての患者から構成される。

8.2.4 PK 解析対象集団

PK 解析対象集団は、Buparlisib とパクリタキセル併用投与群に無作為に割り付けられた ITT 集団のうち、試験治療である Buparlisib の投与を 1 回以上受け、評価可能な投与後濃度測定値が 1 回以上得られた患者で構成される。

8.3 解析

本項では、使用する統計手法を要約する。解析方法の詳細については、別途 SAP に記載する。

8.3.1 試験の実施および患者の内訳

同意書に署名し、無作為化され、各治療を受け、各治療を中止し、重要な来院を完了した患者の数および割合を投与群別および全体で表にする。治療の中止および治験を完了しなかった理由についても、例数および割合を用いて、投与群別および全体で表にする。スクリーニング不適格例とみなされた患者については、不適格の理由を一覧表に示す。国、地域および無作為化の層別因子別の追加の要約も、投与群別および全体で表にする。

解析対象集団に含めた被験者および解析対象集団から除外した被験者の数および割合を、全体および投与群別に表にする。各解析対象集団から除外した理由を要約し、一覧にする。

治験実施計画書からの重大な逸脱を一覧にし、投与群別に要約する。

8.3.2 ベースライン特性および投与群の比較可能性

記述統計を用いて、人口統計学的特性およびベースライン特性を投与群別および全体で要約する。

人口統計学的データには、年齢、性別、人種、民族および地域が含まれる。年齢（歳）も 65 歳未満または 65 歳以上で分類し、要約に含める。ベースライン特性には、生殖能の有無、身長、体重、体格指数、喫煙歴、飲酒歴、HPV 感染の有無、ECOG performance status およびプラチナ製剤を含む化学療法と抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体治療への曝露歴が含まれる。ITT 集団および安全性解析対象集団について、投与群別および全体の要約を作成する。

QoL に関する質問票および腫瘍評価のベースライン評価は、ITT 集団を対象に記述統計量を用いて投与群別に要約する。

臨床検査項目、バイタルサイン、心電図パラメータ、PHQ-9 および GAD-7 のベースライン評価は、安全性解析対象集団を対象に記述統計量を用いて投与群別に要約する。

既往および手術歴は、解析時点で最新の MedDRA 用語に基づいて分類する。既往歴は、安全性解析対象集団を対象に投与群、器官別大分類および基本語別に要約し、一覧にする。

がん歴は、安全性解析対象集団を対象に投与群別および全体的に記述的に要約する。がん歴には、初回診断からの経過期間、原発腫瘍の部位、組織学的グレード、初回診断時の病期、治験登録時の病期、および直近の全身治療からの経過期間が含まれる。

対象疾患に対する過去の抗がん剤全身療法（過去の治療回数、種類、期間、各療法に対する奏功を含む）、過去の放射線療法、過去の外科的処置は、ITT 集団の投与群別および全体に記述統計学を用いて要約される。

8.3.3 治験薬の投与/遵守

安全性解析対象集団を対象に、治験薬の投与状況、治験薬の投与期間、および治験薬の投与/手順の遵守状況を投与群別に記述的に要約する。治験薬の投与および遵守状況に関するデータは、患者別のデータ一覧に示す。

8.3.4 有効性の解析

8.3.4.1 有効性の主要評価

本治験の主要評価項目は OS で、無作為化後に何らかの原因で死亡するまでの期間と定義される。解析時に死亡が報告されていない患者は、最後に生存が確認された日付で打ち切る。

打ち切りの詳細は SAP に記載する。

OS の解析は、約 383 件のイベント（死亡）が確認された時点で実施される。

無作為化の層別因子（HPV の状態）により層別化した両側ログランク検定を用いて、2 つの投与群間で OS を比較する。OS 中央値は Kaplan-Meier 生存曲線を用いて推定し、グラフで示す。OS 中央値の両側 95% CI を投与群ごとに Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出する。無作為化層別化因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて、HR とその両側 95% CI を推定する。補助解析はベースラインの ECOG performance status、喫煙歴および飲酒歴などの臨床的に重要な共変量を含めて、多変量 Cox 比例ハザードモデルに適合する。

Per Protocol 集団において上記の解析を繰り返し、感度分析を実施する。

8.3.4.2 有効性の副次評価

8.3.4.2.1 無増悪生存期間

PFS は、無作為化から腫瘍進行または原因を問わない死亡までの期間と定義する。進行が確認された日は、RECIST 第 1.1 版に基づく進行イベント（画像上の進行）が認められた最も早い時点とする。

カットオフ日より前に PFS イベントが観察されなかった場合、または新しい抗がん剤治療が開始された場合は、その日に PFS を打ち切る。打ち切りの取り決めの詳細は、SAP に記載される。治験担当医師による PFS と IRRC の評価による PFS が評価される。

PFS は OS と同じ手法で解析される。PFS の検定手順については [8.3.4.4 項](#)に記載する。

8.3.4.2.2 奏効率

ORR は、RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した最良総合効果が CR または PR であった患者の割合と定義する。本治験では、RECIST 基準に従って客観的腫瘍縮小効果を確認しなければならない。治験担当医師による ORR の評価と IRRC による ORR の評価を評価する。

無作為化因子 (HPV の状態) で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施し、ORR について投与群を比較する。中間および最終解析時の投与群別の奏効率の推定値および対応する両側 95% Clopper-Pearson CI のほか、投与群間差も示す。投与群間の ORR の差は、Miettinen-Nurminen 法を用いて、両側 95%CI と共に推定される。ORR の試験方法は [8.3.4.4 項](#)に記載する。

8.3.4.2.3 奏効期間

DoR は、奏効例集団 (すなわち、IRRC の評価に基づき CR または PR が確定した患者) のみを対象に定義される。DoR は、奏効 (CR または PR) が最初に認められた日から進行が最初に認められた日または何らかの原因による死亡の発生日のいずれか早い方までの期間と定義する。PFS の打ち切り取り決めに DoR にも適用する。治験担当医師による DoR と IRRC による DoR の評価が評価される。

DoR の解析は、非ランダム化の患者集団 (奏効が確認された患者) に基づくものであるため、正式な仮説検証は実施されない。投与群間の比較は、記述的な目的でのみ実施される。解析が層別化されないことを除き、OS の解析に記載された方法が DoR の解析に用いられる。

8.3.4.3 探索的解析

バイオマーカーおよび便中微生物叢のデータの解析は探索的解析とみなす。投与群別の記述統計が提供される。ベースライン時のバイオマーカー値と有効性評価との相関を調査する予定である。

8.3.4.4 多重性の調整

本試験の総合的な Type I Error (α) は 0.05 (両側) である。Type I Error は、以下の有効性評価項目で管理する。

1. OS
2. IRRC の評価による ORR
3. IRRC の評価による PFS

これら 3 つの有効性評価項目は、上記手順に従い固定順序法を用いて検証される。直前のエンドポイントが 0.05 (両側) 水準で統計学的に有意であることが判明した場合のみ、次のエンドポイントの検証が進められる。

8.3.4.5 部分集団の解析

人口統計学的特性およびベースライン時の特性が有効性に及ぼす影響を評価するため、主要評価項目および副次的評価項目について部分集団の解析を実施する。治療効果の推定値 (OS、PFS、DoR の非階層化ハザード比、および ORR の差) とその 95%CI を集計し、フォレストプロットでグラフ化する。解析には、層別因子 (HPV 陽性、HPV 陰性) および抗 PD-1/抗 PD-L1 療法の前治療の種類 (プラチナ系化学療法との同時併用、プラチナ系化学療法との順併用、単独療法またはプラチナ系以外の化学療法との併用) によるサブグループを含みますが、これに限定されるものではありません。サブグループに関する詳細は、SAP に記載される。

8.3.5 生活の質の解析

8.3.5.1 EORTC-QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 第 3.0 版の欠測データのスコア評価方法および取扱いは、EORTC のスコアリングマニュアルに従う。全般的健康状態/QoL、下位尺度および重症度項目の数値およびベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与群別に計算し要約する。

全般的健康状態/QoL および疼痛評価尺度スコアの明らかな 10% の悪化までの期間は、適切な打ち切り規定を設定の上、主要評価項目と同じ統計手法を用いて要約する。

8.3.5.2 EQ-5D-5L

各 5 項目 (記述的システム) および VAS スコアを、来院別および投与群別に記述統計量を用いて要約する。

8.3.6 PK 解析

薬物動態濃度は、PK 母集団または記述統計量を用いて要約する。ピーク濃度およびトラフ濃度を測定し、記述統計量を用いて要約する。推定するパラメータおよび母集団薬物動態モデルの構築に関する詳細は、別途 SAP に記載する。

8.3.7 安全性の解析

安全性の概要および解析は、安全性解析対象集団を用いて実施する。記述統計量を提示し、安全性のデータを要約する。

8.3.7.1 曝露の程度

投与量、治療サイクル数、治療期間、および投与量の強度を試験薬ごとに算出し、投与群ごとに記述統計学的に要約する。

投与量の減量、投与量の変更、投与の中断および投与周期の遅延の回数についても、投与群別に記述統計学的に要約する。

8.3.7.2 有害事象

すべての有害事象を記録し、MedDRA 用語に基づいて分類する。試験治療下で発現した有害事象とは、治験薬が投与された日もしくは時間以降に発現した有害事象、または治療前から存在していたものの治療後に悪化した有害事象を指す。すべての試験治療下で発現した有害事象を投与群、器官別大分類、基本語、重症度、因果関係および重篤性別に要約する。因果関係別および重症度別に患者ごとの事象を要約する際は、各分類内で関連性と重症度が最も高い事象を用いて、各患者を 1 つの器官別大分類または基本語内で 1 回のみカウントする。

治験中に認められた有害事象に関するすべての情報を患者ごとに一覧にし、治験担当医師による報告用語、基本語、器官別大分類、発現日、消失日、重症度、治験薬に関して講じられた措置、是正治療、転帰および治験薬との因果関係を詳述する。治験薬の初回投与日から事象発現までの期間（日数）および事象発現前の治験薬の最終投与日から事象発現までの期間を示す。致命的な有害事象と治療中止に至った有害事象の一覧も示す。

重篤な有害事象は患者ごとに一覧にする。重篤な有害事象は、投与群、重症度および治験薬との因果関係別に要約する。各患者は、関連性と重症度が最も高い事象を用いて、器官別大分類または基本語内で 1 回のみカウントする。

治験全体の有害事象および重篤な有害事象の要約を示す。重篤な有害事象および特に注目すべき有害事象については、患者年あたりの発現率を算出し、投与群別に要約する。発現率の 95% CI も示す。

8.3.7.3 臨床検査

NCI-CTCAE version 5.0 に基づく臨床検査値の重篤度を明確する。最悪のグレードとベースラインから変動した最悪のグレードを明確にする。

臨床検査結果は、記述統計量を用いて投与群ごとに来院別に要約する。連続変数の検査結果については、ベースラインから各来院時までの変化量を要約する。ベースラインに臨床検査値異常が認められた患者の数および割合を、ベースライン後に最も大きな変化が認められた値（最悪値）について検査項目および投与群別に示す。また、ベースライン時およびベースライン後の患者の最悪の毒性グレードの検査結果を要約したシフト一覧を提示する。

8.3.7.4 その他の安全性の評価項目

バイタルサイン、心電図および心臓パラメータ (LVEF) を、記述統計量を用いて来院別に投与群ごとに要約する。各来院時の実測値およびベースラインからの変化量を、欠測のない観察数、平均値、中央値、最小値、最大値および標準偏差を用いて要約する。ベースライン後の最悪値の要約も示す。ベースライン時の心電図パラメータの分類および最悪値を要約するシフトテーブルを示す。当該パラメータで該当する場合は、患者を基準範囲内、基準範囲未満、基準範囲超に分類する。また、1 回でも異常が認められた患者のすべてのカテゴリー別心電図の結果の一覧表を作成する。

身体検査の所見 (「正常」、「異常、臨床的に重要ではない」、「異常、臨床的に重要」) は、治療群別、受診者別にまとめられる。すべての所見を一覧表に示す。

各投与群の心臓画像評価の全般的な解釈をするために、来院別に記述的に要約する。データは一覧表にも示す。

少なくとも 1 回の妊娠検査結果が陽性であった患者の尿中妊娠検査結果 (UPT) は、データリストで示す。

8.4 データ安全性モニタリング委員会

独立した外部のデータ安全性モニタリング委員会 (DSMB) が、治験中の安全性データを継続的に評価する。DSMB の活動は DSMB 手順書に詳述する。

一般に、本治験のために設置された DSMB は、治験依頼者と合意し、DSMB 手順書に詳述されているように、予定された時点での Buparlisib の累積安全性データを検討し評価する。さらに、DSMB は、本治験の全体的な実施状況および完全性をレビューする。DSMB の活動は、本治験に参加する患者の権利、安全性および福祉をさらに保護する。DSMB は、治験依頼者、治験責任医師、または治験患者の臨床ケアに関与する者から独立している。転移性頭頸部扁平上皮癌の治験または関連プログラムに関して、メンバーが科学的、経済的、またはその他の利害の対立を有することはない。DSMB のメンバーは、本治験の依頼者が提供する標準文書である秘密保持契約書と利益相反の可能性を排除するための別の文書に署名している。

DSMB は、HNSCC 分野の専門知識を有する医師 2 名を含む 3 名の投票メンバーで構成されており、中間解析を含む臨床試験のデザインと解析に関する専門知識を有する生物統計学者も含まれる。DSMB の全てのメンバーが本治験に関与するのではなく、1 名が DSMB の議長に任命され、議長が治験依頼者との主要な連絡窓口となり、DSMB 管理者を通じて伝達される。

8.5 独立放射線画像評価委員会

独立放射線画像評価委員会 (IRRC) を設置し、同委員会が、実施医療機関の治験担当医師 (または該当する場合は外部の治験関連団体) が収集した画像データおよび腫瘍縮小効果の中央判定を継続的に実施する。IRRC の活動は IRRC 手順書に詳述する。

9. 品質管理および品質保証

治験責任医師は、治験実施計画書のすべての手順のほか、治験依頼者が提供するすべての治験手順を確実に遵守する必要がある。

治験依頼者が指名する治験モニターは、実施医療機関への定期的なモニタリング訪問を実施し、GCP および治験実施計画書のすべての側面が遵守されていることを確認する。これらの訪問時に、原資料を eCRF と照合してレビューし、データとの一致を確認する。

また、実施医療機関は、IRB/IEC による審査、治験依頼者が実施する品質保証 (QA) 監査、および/または適切な規制当局による査察の対象となる。

治験責任医師/実施医療機関は、治験依頼者および適切な規制当局が原資料を直接閲覧できることを保証する。治験責任医師およびその関係者は、モニタリング訪問、監査または査察の際に立ち会わなければならない。

モニターは、治験期間中に加え、治験開始前にも実施医療機関と連絡を取り、実施医療機関の担当者とは治験実施計画書およびデータ収集手順について協議する。

10. データの取扱いおよび記録の保存

10.1 症例報告書

本治験では、電子データ収集 (EDC) システムを使用する。すべての治験関連情報を本治験用に開発された eCRF に記録する。eCRF は、患者ごとに完全に入力し、患者ごとに署名し、治験依頼者が指名した CRO モニターがレビューできるようにしておかなければならない。実施医療機関は、実施医療機関が EDC システムに入力したデータの原資料を別途保管する。

中央ベンダーが管理する臨床検査データなどのデータ、または患者が提供した電子記録から作成されるデータは、中央ベンダーのデータベースシステムに電子的に保存する。患者が提供した紙媒体の記録を原資料とするデータは、各実施医療機関が特定し、実施医療機関の治験ファイルに記録する。

治験責任医師は、すべての情報が原資料と一致していることを確認しなければならない。

患者は、患者番号および無作為化番号によってのみ識別される。患者データと患者の名前を紐付けるために使用できる情報は、eCRF には表示されない。

治験責任医師は、登録された各患者 (あらゆる理由で治験中止された患者を含む) について必要に応じて eCRF をレビューし、署名しなければならない。

10.2 記録の保管

本治験に関連するすべての記録および文書は、治験責任医師が治験終了後 25 年間、また、各国の規制要件に従って（いずれか長い方の期間にわたって）保管する。起こりうる誤りを防ぐため、実施医療機関の治験責任医師は、治験記録を破棄する前に治験依頼者に連絡する。治験責任医師は、すべての治験記録の機密を保持し、これらの文書が偶発的または時期尚早に廃棄されないようにするための措置を講じなければならない。

実施医療機関の治験責任医師は、治験記録が偶発的に紛失または破棄された場合、速やかに治験依頼者に通知する。

治験ファイルの保存・保管場所を治験依頼者に通知する。

治験責任医師の個人的状況により記録の保管を保証できなくなった場合、治験責任医師は治験依頼者に通知し、関連する記録を双方が合意した被指名者に移管する。

11. 倫理

11.1 治験審査委員会 (IRB) /独立倫理委員会 (IEC)

本治験の開始前に、IRB/IEC から書面による承認または肯定的見解を得なければならない。

治験責任医師は、治験実施計画書、治験実施計画書の改訂、ICF およびその他の関連文書（例：広告）について IRB/IEC から承認を得る責任を負う。IRB/IEC とのすべての通信文書は治験責任医師ファイルに保管し、IRB/IEC の承認書の写しを治験依頼者に送付する。

被験者に差し迫った危険があるために変更が必要な場合は、IRB/IEC の承認を得る前に治験の変更を開始できる。このような場合、治験責任医師は実施後 1 営業日以内に IRB/IEC、治験依頼者および適切な担当者に書面で通知しなければならない。

11.2 治験の倫理的実施

本治験は、ICH GCP ガイドライン、ヘルシンキ宣言、ならびに適用される各国の規制要件および法律に従って実施する。

11.3 患者への情報および同意

患者向けの説明文書（ICF を含む）は、治験開始前に IRB/IEC および治験依頼者から承認を得る。

各患者（またはその代理人）に対し、治験関連の活動を開始する前に、適用されるすべての規制に従い、書面および口頭での治験に関する詳細情報（目的、手順および考えられるリスクを含む）を提供する。治験責任医師は、本治験に組み入れる前に患者から書面による同意を取得する責任を負う。ICF の写しを患者に提供し、原本は治験責任医師が患者の治験フォルダに保管する。

治験期間中に ICF が改訂された場合、治験責任医師は、改訂後の ICF に対する IRB/IEC の承認のほか、改訂後の ICF の使用に関して適用されるすべての規制要件に従う。

12. 治験の中止

治験依頼者は、以下の理由など（ただしこれらに限定されない）で、いつでも各実施医療機関の参加または治験を中止する権利を有する。

- 製品に関する情報からベネフィット/リスク比に疑問が生じた場合
- DSMB の勧告
- 患者の登録が不十分であった場合
- 治験責任医師、治験分担医師もしくは指名されたスタッフが治験実施計画書の規定を遵守していない、適用される法律および規制に違反している、または ICH GCP に違反している場合

治験依頼者の指示に従い、治験責任医師は治験中止について、IRB/IEC およびすべての被験者にその旨を通知する。

IRB/IEC または規制当局は、いつでも治験、治験の一部または実施医療機関の中止を決定することができる。

治験実施医療機関または治験責任医師が何らかの理由で治験を実施または完了できなくなった場合、治験責任医師は、30 日前に書面で治験依頼者に通知することで治験への参加を中止できる。

13. 公表に関する取り決め

本治験の実施中に得られた情報は機密情報とみなされ、治験依頼者またはその代理人が規制目的で、また治験薬の全般的な開発を目的として使用することがある。本試験に関連して治験依頼者が提供したすべての情報は、引き続き治験依頼者の独占的所有物であり、機密情報とみなされる。

治験責任医師は、治験依頼者から書面による同意を取得する前に、本治験および/または本治験の結果に関する公表または発表を行わないことを約束し、治験依頼者とその承認を不当に留保しないことを理解する。さらに、治験責任医師が独自にデータ解析を実施する場合は、解析の実施前および公表または発表前に、治験依頼者から事前に承認を得なければならない。

治験依頼者はいつでも本治験の結果を公表する権利を有する。著者は、治験実施計画書の作成に貢献した治験責任医師および被験者登録状況に基づいて決定される。

治験依頼者は、本治験実施計画書の重要なデザイン要素が、clinical trials.gov および/または EU Clinical Trials Registry など、公的にアクセス可能なデータベースに登録されることを保証する。さらに、治験が終了し、治験総括報告書が完成した時点で、治験結果を公表目的で投稿する、および/または公的にアクセス可能な臨床試験結果のデータベースに掲載する。臨床試験登録に含まれる情報には、参加する治験責任医師の氏名および連絡先が含まれる場合がある。

14. 参考文献

1. Moskovitz J, Moy J, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(2):22.
2. Mandal R, Senbabaoglu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight.* 2016;1(17).
3. Papillon-Cavanagh S, Lu, C, Gayden, T, et al. Impaired H3K36 methylation defines a subset of head and neck squamous cell carcinomas. *Nat Genet.* 2017;49(2):180-85.
4. Kozakiewicz P, Grzybowska-Szatkowska L. Application of molecular targeted therapies in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2018;15(5):7497-7505.
5. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-67.
6. Forastiere AA, Metch B, Schuller D, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(8):1245-51.
7. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 1992;10(2):257-63.
8. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27.
9. Economopoulou P, Perisanidis C, Giotakis EI, Psyrri A. The emerging role of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): anti-tumor immunity and clinical applications. *Ann Transl Med.* 2016;4(9):173.
10. Burtness B, Harrington KJ, Griel R, et al. KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). ESMO 2018 Congress. 2018 October 22; Munich Germany
11. OPVIDO (nivolumab) Injection, for Intravenous use. Highlights of Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb Company. Revised: 08/2018.
12. KEYTRUDA (pembrolizumab) Injection, for Intravenous use. Highlights of Prescribing Information. Merck Sharpe & Dohme Corp. Revised: 08/2018.
13. Stephens L, Williams R, Hawkins P. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(4):357-65.
14. Wymann MP, Zvelebil M, Laffarque M. Phosphoinositide 3-kinase signaling-which way to target? *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24(7):366-76.
15. Ali IU, Schriml LM, Dean M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(22):1922-32.
16. Simpson L, Parsons R. PTEN: life as a tumor suppressor. *Exp Cell Res.* 2001;264(1):29-41.

17. Fry MJ. Structure, regulation and function of phosphoinositide 3-kinases. *Biochem Biophys Acta*. 1994;1226(3):237-68.
18. Roymans D, Slegers H. Phosphatidylinositol 3-kinases in tumor progression. *Eur J Biochem*. 2001;268(3):487-98.
19. Ma YY, Wei SJ, Lin YC, et al. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene*. 2000;19(23):2739-44.
20. Bachman KE, Argani P, Samuels Y, et al. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol Ther*. 2004;3(8):772-5.
21. Broderick DK, Di C, Parrett TJ, et al. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res*. 2004;64(15):5048-50.
22. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 2004;304(5670):554.
23. Kim HH, Sierke SL, Koland JG. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. *J Biol Chem*. 1994;269(40): 24747-55.
24. Ram TG, Ethier SP. Phosphatidylinositol 3-kinase recruitment by p185erbB-2 and erbB-3 is potently induced by neu differentiation factor/heregulin during mitogenesis and is constitutively elevated in growth factor-independent breast carcinoma cells with c-erbB-2 gene amplification. *Cell Growth Diff*. 1996;7(5):551-61.
25. Soulières D, Licitra L, Mesia R, et al. Molecular alterations and buparlisib efficacy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: biomarker analysis from BERIL-1. *Clin Cancer Res*. 2018;24(11):2505-16.
26. Velho Isaacsson PH, Castro G Jr, Chung CH. Targeting the PI3K pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;35:123-28.
27. Buparlisib (AN2025) Investigator's Brochure, Adlai Nortye Biopharma Co. Ltd.; Edition 11, October 30, 2017.
28. Fokas E, Im JH, Hill S, et al. Dual inhibition of the PI3K/mTOR pathway increases tumor radiosensitivity by normalizing tumor vasculature. *Cancer Res*. 2012;72(1):239-48.
29. Soulières D, Faivre S, Mesia R, et al. Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3):323-35.
30. Paclitaxel Injection, USP. Prescribing Information. WG Critical Care, LLC. Revised: 03/03/2015.

15. 付録 1

15.1 治験薬の休薬および投与再開基準

これらの変更は eCRF の治験薬投与ページに記録しなければならない。

表 7 休薬および投与再開のガイドライン

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
血液学的検査		
好中球減少症 (絶対好中球数)		
グレード 1 (ANC が LLN 未満～ $1.5 \times 10^9/L$) グレード 2 (ANC が $1.5 \times 10^9/L$ 未満～ $1.0 \times 10^9/L$)	用量を維持する	Grade1 : PI が適切と判断した場合を除き対応不要 Grade2 : 回復するまで休薬する
グレード 3 (ANC が $1.0 \times 10^9/L$ 未満～ $0.5 \times 10^9/L$) グレード 4 (ANC が $0.5 \times 10^9/L$ 未満)	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合、用量を維持する 7 日を過ぎて回復した場合、1 段階減量する	グレード 1 未満に回復するまで休薬する。 回復したら減量して再開する。
発熱性好中球減少症 (ANC が $1.0 \times 10^9/L$ 未満で、体温が一度でも $38.3^\circ C$ を超える、または $38^\circ C$ 以上の体温が 1 時間以上持続する)	回復するまで休薬する。回復したら 1 段階減量する。	回復するまで休薬し、その後、市販の添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従って投与する。
血小板減少症		
グレード 1 (血小板数が LLN 未満～ $75 \times 10^9/L$) グレード 2 (血小板数が $75 \times 10^9/L$ 未満～ $50 \times 10^9/L$)	用量を維持する	血小板数が $100 \times 10^9/L$ 超に回復するまで休薬する
グレード 3 (血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満～ $25 \times 10^9/L$)	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合、用量を維持する 7 日を過ぎて回復した場合、1 段階減量する	グレード 1 未満に回復するまで休薬する。 65 mg/m^2 に減量して再開する。
グレード 4 (血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満)	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 1 段階減量する。	グレード 1 未満に回復するまで休薬する。 65 mg/m^2 に減量して再開する。
腎臓		
血清クレアチニン		

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
グレード 1 (ULN 超~1.5 x ULN)	用量を維持する	
グレード 2 (1.5 x ULN 超~3.0 x ULN)	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合、用量を維持する 7 日を過ぎて回復した場合、1 段階減量する	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。
グレード 3 (3.0 x ULN 超~6.0 x ULN)	Buparlisib 投与を永続的に中止する	永続的に中止
グレード 4 (6.0 x ULN 超)	Buparlisib 投与を永続的に中止する	永続的に中止
肝臓		
ビリルビン (*ジルベール症候群患者では、直接ビリルビンの変化に対してのみこれらの用量変更を適用する) 上昇している場合は分画を測定する		
グレード 1 (ULN 超~1.5 x ULN)	治験実施計画書に従って肝機能検査値*をモニタリングしながら用量を維持する	治験実施計画書に従って肝機能検査値*をモニタリングしながら用量を維持する
グレード 2 (1.5 x ULN 超~3.0 x ULN) で ALT または AST が 3.0 x ULN 以下	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合、用量を維持する 7 日を過ぎて回復した場合、1 段階減量する	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。
グレード 3 (3.0 x ULN 超~10.0 x ULN) で ALT または AST が 3.0 x ULN 以下	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合、1 段階減量する 7 日を過ぎて回復した場合は、Buparlisib 投与を中止する	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。
グレード 4 (10.0 x ULN 超)	Buparlisib 投与を永続的に中止する	永続的に中止
AST または ALT		
ULN の 2 倍を超えるビリルビン増加を伴わない AST または ALT 注：トランスアミナーゼ増加の交絡因子および/または別の原因（併用薬、感染、肝胆道系障害、閉塞、肝転移など）を休薬/減量前に除外する。		
ベースラインと同じグレード（すなわち、肝転移がある場合はグレード 0 またはグレード 1 [ULN 超~3.0 x ULN]）	治験実施計画書に従って肝機能検査値*をモニタリングしながら用量を維持する	治験実施計画書に従って肝機能検査値*をモニタリングしながら用量を維持する
ベースライン時のグレード 0 から ULN の 1.5 倍超またはベースライン時のグレード 1 からグレード 2 への増加	1 段階減量して投与継続できる	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
ベースラインから 2 グレードの増加 (ベースライン時のグレード 0 からグレード 2、またはベースライン時のグレード 1 からグレード 3 への増加)	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 1 段階減量する**。 28 日以内に回復しない場合、永続的に Buparlisib を中止する	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。
グレード 3 (5.0 x ULN 超~20.0 x ULN)、ULN の 2.0 倍超への総ビリルビン増加を伴わない	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 1 段階減量する**。 28 日以内に回復しない場合、永続的に Buparlisib を中止する	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 1 段階減量する**。 28 日以内に回復しない場合、永続的に中止する
グレード 4 (20.0 x ULN 超)、ULN の 2.0 倍超への総ビリルビン増加を伴わない	Buparlisib 投与を永続的に中止する	永続的に中止
AST または ALT とビリルビンの併発		
AST または ALT が ULN の 3.0 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2.0 倍超	Buparlisib 投与を永続的に中止する***	永続的に中止
<p>*肝機能検査は、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン (総ビリルビンが ULN の 2.0 倍を超える場合は分画を測定)、ALP がグレード 2 以上の場合は分画を測定) および GGT を含む。</p> <p>**投与再開後にグレード 3 以上の毒性が再発した場合は、投与を永続的に中止する。</p> <p>***胆汁うっ滞が認められず、ALT または AST が ULN の 3.0 倍を超え、総ビリルビンが ULN の 2.0 倍を超えるすべての患者は、直ちに buparlisib の投与を中止しなければならない。また、こうした患者に対しては、6.2.5.7 項の「肝毒性の管理 (ALT および/または AST が ULN の 3.0 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2.0 倍超)」に記載する肝事象の追跡調査評価およびウイルス肝炎の血清学的検査を受けるようあらゆる努力を払う (7.3.2 項参照)。</p> <p>肝毒性モニタリング (*ジルベール症候群の患者：総ビリルビンおよび直接ビリルビンをモニタリングする。強化モニタリングは直接ビリルビンの変化のみに適用される。モニタリングに含める肝機能検査は、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン [総ビリルビンが ULN の 2.0 倍を超える場合は分画を測定]、ALP [ALP がグレード 2 以上の場合は分画を測定] および GGT) :</p> <p>サイクル 1 および 2 : 2 週間に 1 回 (来院スケジュールにより、より頻回のモニタリングが可能な場合にはこれを考慮する)、特に AST/ALT またはビリルビン*値が許容可能な境界域にある患者に対しては、臨床的必要性に応じてより頻回に行う</p> <p>サイクル 3 およびそれ以降 : 月 1 回、または臨床的必要性に応じてより頻回に行う</p> <p>グレード 2 以上の ALT/AST またはビリルビン*の増加が認められた場合は、グレード 1 以下に回復するまで、肝機能検査値を週 1 回または臨床的必要性に応じてより頻回にモニタリングする。</p> <p>グレード 3 以上の ALT/AST またはビリルビン*増加が認められた場合は、グレード 1 以下に回復するまで、肝機能検査値を週 1 回または臨床的必要性に応じてより頻回にモニタリングする。グレード 1 以下に回復後は、治験薬の投与終了まで、2 週間に 1 回または臨床的必要性に応じてより頻回に引き続きモニタリングする。</p>		

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
<p>治験薬の投与を中止した患者に対しては、グレード 1 以下に回復するまで、または安定化 (4 週間にわたり CTCAE グレードの変化がないこと) するまで、肝機能検査*を含むモニタリングを週 1 回、または臨床的必要性に応じてより頻回に実施する。</p>		
<p>内分泌/代謝</p>		
<p>空腹時血漿血糖 (FPG)</p>		
<p>グレード 1 (ULN 超~160 mg/dL) (ULN 超~8.9 mmol/L)</p>	<p>用量を維持し、FPG を週 1 回確認する。 治験担当医師の判断に従い、適切な糖尿病治療薬を開始または強化する。 治験期間中は、糖尿病管理に関する各国および/または実施医療機関の基準に従った食事ガイドライン (米国糖尿病学会が提供するものなど) を遵守するよう患者に指導する。 メトホルミンなどの経口糖尿病治療薬の使用を検討する (または、既に使用中の治療薬を強化する)。 FPG を少なくとも 8 週間は週 1 回確認し、その後は少なくとも 2 週間に 1 回確認する。</p>	<p>対応必要なし</p>
<p>グレード 2 (160 mg/dL 超~250 mg/dL) (8.9 mmol/L 超~13.9 mmol/L)</p>	<p>無症状の場合は用量を維持し、24 時間以内に FPG を再確認する。グレードが悪化または改善したら、以下に示すグレード別の推奨事項に従う。 FPG がグレード 2 のままである場合： 用量を維持し、FPG がグレード 1 以下に回復するまで少なくとも週 1 回 FPG をモニタリングする。 メトホルミンなどの適切な糖尿病治療薬による治療を開始または強化する。数日後に改善がみられない場合は、2 つ目の経口薬の追加を検討する。 治験期間中は、糖尿病管理に関する各国および/または実施医療機関の基準に従った食事ガイドライン (米国糖尿病学会が提供するものなど) を遵守するよう患者に指導する。 適切な糖尿病治療薬を開始してから 14 日以内に FPG がグレード 1 以下に回復しない場合は、用量を 1 段階下げる。</p>	<p>持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m² に減量して再開する。</p>

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
	<p>糖尿病治療薬を継続し、FPG を少なくとも 8 週間は週 1 回確認し、その後は少なくとも 2 週間に 1 回確認する。</p>	
<p>グレード 3 (250 mg/dL 超~500 mg/dL) (13.9 mmol/L 超~27.8 mmol/L)</p>	<p>Buparlisib を休業し、適切な糖尿病治療薬を開始または強化し、24 時間以内に FPG を再確認する。グレードが悪化または改善したら、以下に示すグレード別の推奨事項に従う。</p> <p>FPG がグレード 3 のままである場合： 臨床的に適切であれば、静脈内水分補給および電解質/ケトアシドーシス/高浸透圧障害に対する治療を行う。 引き続きブパルリシブを休業する。</p> <p>FPG がグレード 1 以下に回復するまで少なくとも週 2 回 FPG をモニタリングする。</p> <p>FPG が 7 日以内にグレード 1 以下に回復した場合は、Buparlisib 投与を再開し、1 段階減量する。</p> <p>グレード 1 の重症度を超える FPG が 7 日を超えて持続する場合は、Buparlisib 投与を中止する。</p> <p>必要に応じて糖尿病治療を開始または継続する。</p> <p>治験期間中は、糖尿病管理に関する各国および/または実施医療機関の基準に従った食事ガイドライン (米国糖尿病学会が提供するものなど) を遵守するよう患者に指導する。</p> <p>メトホルミンなどの経口糖尿病治療薬の使用を検討する。</p> <p>FPG を少なくとも 8 週間は週 1 回確認し、その後は少なくとも 2 週間に 1 回確認する。</p> <p>非空腹時血漿血糖値が 250 mg/dL 超~500 mg/dL (13.9 mmol/L 超~27.8 mmol/L) で、高血糖の徴候/症状 (例：精神状態の変化、過度の口渇、多尿) を伴う場合、または血中もしくは尿中ケトン体が認められる場合は、Buparlisib を休業し、グレード 3 の FPG の管理指針に従う。</p>	<p>持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休業する。回復したら 65 mg/m² に減量して再開する。</p>

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
<p>グレード 4 (500 mg/dL 超) (27.8 mmol/L 以上)</p>	<p>速やかに Buparlisib を休薬し、適切な糖尿病治療薬を開始または強化し、24 時間以内に再確認する。グレードが改善したら、以下に示すグレード別の推奨事項に従う。</p> <p>FPG がグレード 4 であると確認された場合は、臨床的に適切であれば、静脈内水分補給および電解質/ケトアシドーシス/高浸透圧障害に対する治療を行う。</p> <p>Buparlisib 投与を永続的に中止する</p> <p>治験期間中は、糖尿病管理に関する各国および/または実施医療機関の基準に従った食事ガイドライン (米国糖尿病学会が提供するものなど) を遵守するよう患者に指導する。</p> <p>メトホルミンなどの経口糖尿病治療薬の使用を検討する。</p> <p>FPG を少なくとも 8 週間は週 1 回確認し、その後は臨床的必要性に応じて少なくとも 2 週間に 1 回確認する。</p> <p>非空腹時血漿血糖値 500 mg/dL 超 (27.8 mmol/L 超) で、高血糖の徴候/症状 (例: 精神状態の変化、過度の口渇、多尿) を伴う場合、または血中もしくは尿中ケトン体が認められる場合は、Buparlisib 投与を中止し、グレード 4 の FPG の管理指針に従う。</p>	<p>持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m² に減量して再開する。</p>
心臓		
心臓 : 左室収縮機能障害		
<p>無症状で安静時駆出率が 40%~50%、またはベースラインから 10~19% 低下</p>	<p>用量を維持し、慎重に Buparlisib 投与を継続する。</p> <p>4 週間以内または臨床的に適切な場合に LVEF を再測定する。</p>	<p>添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。</p>
<p>有症状で介入に反応、駆出率が 20%~39% またはベースラインから 20% 以上低下</p>	<p>回復* (以下に定義するとおり) するまで Buparlisib を休薬し、回復したら 1 段階減量する。</p>	<p>添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。</p>

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
	<p>3 週間以内に LVEF を再測定し、回復*していない場合には Buparlisib 投与を永続的に中止する。 *患者が無症状であり、安静時駆出率が 40% 以上かつベースラインからの低下率が 20% 以下であれば、当該事象は回復したとみなす。</p>	
<p>難治性またはコントロール不良、駆出率が 20% 未満</p>	<p>Buparlisib 投与を永続的に中止する</p>	<p>添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。</p>
<p>心臓 : QTc 延長</p>		
<p>QTcF が 500 ms を超える (グレード 3 以上)、または 2 回以上の心電図でベースラインからの変化量が 60 ms を超える</p>	<p>初回発現時 : Buparlisib を休業する。心臓専門医の意見を聞くまで、実施医療機関で継続的に心電図のモニタリングを開始する。 血清カリウムおよびマグネシウムを測定し、基準値下限未満の場合はサプリメントを用いて基準値範囲内に補正する。併用薬の使用状況を確認する。 QTcF が初めて 500 ms 超となるかベースラインから 60 ms 超の延長が認められてから 1 時間以内に心電図検査を再実施する。 QTcF が依然として 500 ms 超であるかベースラインから 60 ms 超延長している場合は、臨床的必要性に応じて、ただし少なくとも 1 日 1 回、QTcF が 480 ms 未満に回復するまで心電図検査を繰り返す。心臓専門医の推奨により、増悪因子を特定するためにさらなる検査を行う。 QTcF 延長が回復したら、心臓専門医と相談し、用量を 1 段階減量して Buparlisib を再開しても安全かどうかを検討し、心臓のモニタリングを慎重に行う。 2 回目の発現時 : Buparlisib 投与を永続的に中止する</p>	<p>添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。</p>
<p>その他の心臓関連事象</p>		

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
グレード 1 または 2	用量を維持する。	添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。
グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 1 段階減量する。	添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。
グレード 4	Buparlisib 投与を永続的に中止する	添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。
その他		
気分変化 (精神障害)		
グレード 1*	用量を維持する。 治験責任医師の判断で精神科医に相談することを検討し、最適な管理を実施する。ただし、自殺念慮がある場合は休薬し、最適な管理を行うために精神科医に相談する必要がある。	対応必要なし
グレード 2*	グレード 1 以下またはベースラインの状態に回復するまで休薬する。 治験責任医師の判断で精神科医に相談することを検討し、最適な管理を実施する。ただし、自殺念慮がある場合は休薬し、最適な管理を行うために精神科医に相談する必要がある。 初回発現時：状態がグレード 1 以下またはベースラインの状態に回復した場合は、併用療法を継続し、用量を維持する。 2 回目およびそれ以降の発現時：状態がグレード 1 以下またはベースラインの状態に回復した場合は、併用薬の投与を継続し、1 段階減量する。	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。
グレード 3*	グレード 1 以下またはベースラインの状態に回復するまで休薬する。 精神科受診が必要であり、最適な管理を行う。 状態がグレード 1 以下またはベースラインの状態に回復した場合は、併用薬の投与を継続し、1 段階減量する。	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
グレード 4*	Buparlisib 投与を永続的に中止する 精神科受診が必要であり、最適な管理を行う。	持続する場合、グレード 1 以下に回復する まで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減 量して再開する。
*注：質問票への記入後速やかに患者に面接することが推奨される。すべてのグレードについて、PHQ-9 の質問 9 に対する回答が肯定的 (「1」、「2」または「3」が選択されることで示される)であった場合、かつ/または患者が自殺念慮を呈した場合は、質問票の総スコアまた は CTCAE のグレードにかかわらず、治験薬を休薬し、最適な管理のために診察を受けるよう精神科医に紹介し、治験薬を休薬すべきか中止す べきか確認する。患者が PHQ-9 の質問 9 または質問票全体に回答しない場合、治験担当医師は患者に自殺念慮があるかどうかを評価しなけれ ばならない。治験担当医師が自殺念慮を確認した場合は、治験薬の投与を中断し、評価を受けるよう患者を精神科医に紹介する。		
皮膚毒性		
斑状丘疹状皮膚疹		
グレード 1 (症状の有無にかかわらず、体表面積 [BSA] の 10% 未満を占める斑状疹または 丘疹)	用量を維持する。外用ステロイドの 1 日 2 回投与 および経口抗ヒスタミン薬による推奨治療*の開 始を検討する。	用量を維持する。
グレード 2 (症状の有無にかかわらず、BSA の 10% ~ 30% を占める斑状疹または丘疹)	耐容可能な場合：グレード 1 と同じ管理 耐容不能な場合：外用ステロイドの 1 日 2 回投 与、経口抗ヒスタミン薬および経口ステロイドに よる推奨治療*を開始する。 初回発現時：グレード 1 以下に回復するまで休薬 する。 2 週間以内に回復した場合、用量を維持する 2 週間を過ぎて回復した場合、1 段階減量する 2 回目の発現時：1 段階減量する。 治療は Buparlisib 再投与後 2 週間まで継続でき るが、推奨治療の中断後に再燃した場合には速やか な実施を検討すること。	持続する場合、グレード 1 以下に回復する まで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減 量して再開する。
グレード 3 (症状の有無にかかわらず、BSA の 30% 超 を占める斑状疹または丘疹)	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復し たら 1 段階減量する。 外用ステロイドの 1 日 2 回投与、経口抗ヒスタミ ン薬および経口ステロイドによる推奨治療*を開 始する。治療は Buparlisib 再投与後 2 週間まで継	持続する場合、グレード 1 以下に回復する まで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減 量して再開する。

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
	<p>続できるが、推奨治療の中断後に再燃した場合には速やかな実施を検討すること。</p>	
<p>グレード 4 (症状を伴うか、症状を伴わないが広範な重複感染を伴う、BSA に占める割合を問わない丘疹および/または膿疱)</p>	<p>Buparlisib 投与を永続的に中止する</p>	<p>持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m² に減量して再開する。</p>
<p>*斑状丘疹状皮疹に対する推奨治療：16.1.3 項を参照のこと。</p>		
<p>ざ瘡様皮疹</p>		
<p>グレード 1 (BSA の 10% 未満、紅斑またはそう痒を伴わない)</p>	<p>用量を維持する。中力価の外用ステロイドおよび外用抗生物質の 1 日 2 回投与による推奨治療**の開始を検討する。</p>	
<p>グレード 2 (BSA の 10%～30% を占め、紅斑またはそう痒を伴う。手段的日常生活動作 [ADL] の制限あり)</p>	<p>耐容可能な場合：グレード 1 と同じ管理 耐容不能な場合： 初回発現時：グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 2 週間以内に回復した場合、用量を維持する 2 週間を過ぎて回復した場合、1 段階減量する 経口抗生物質の 6 週間投与による推奨治療**を開始する。外用抗生物質を使用している場合は中止し、中力価の外用ステロイドを開始する。 2 回目の発現時：1 段階減量する。 上記の推奨治療を開始または強化する。</p>	<p>持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m² に減量して再開する。</p>
<p>グレード 3 (BSA の 30% 超を占め、そう痒症を伴う。身の回りの ADL の制限あり)</p>	<p>グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 1 段階減量する。 経口抗生物質の 6 週間投与による推奨治療**を開始する。感染が疑われる場合（黄色の痂皮、膿性分泌物、有痛性皮膚/鼻孔）は、広域スペクトル/グラム陰性抗生物質に切り替える。細菌培養のための皮膚スワブを検討する。中力価の外用ステロイドを追加する。</p>	<p>持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m² に減量して再開する。</p>

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
グレード 4 症状を伴うか、症状を伴わないが広範な重複感染を伴う、BSA に占める割合を問わない丘疹および/または膿疱	Buparlisib 投与を永続的に中止する	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。
**推奨治療 : 16.1.3 項を参照のこと		
そう痒症		
グレード 1 (軽度または限局性そう痒症)	用量を維持する。推奨治療を開始する際には、含量が中程度の外用ステロイドまたは外用止痒薬の 1 日 2 回塗布を検討する。	添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。
グレード 2 (高度または広範、間欠的、搔くことによる皮膚の変化、手段的 ADL の制限あり)	耐容可能な場合 : グレード 1 と同じ管理 耐容不能な場合 : 初回発現時 : グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 2 週間以内に回復した場合、用量を維持する 2 週間を過ぎて回復した場合、1 段階減量する 中力価の外用ステロイドまたは外用止痒薬の 1 日 2 回投与による推奨治療を開始し、経口抗ヒスタミン薬を追加する。 2 回目の発現時 : 1 段階減量する。 上記の推奨治療を開始または強化する。	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。
グレード 3 (高度または広範、常時、身の回りの ADL または睡眠の制限あり)	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 1 段階減量する。 経口コルチコステロイドまたは経口抗ヒスタミン薬と GABA 作動薬の併用による推奨治療を開始する。	添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。
グレード 4	Buparlisib の投与を中止する。	添付文書および各国の実施医療機関のガイドラインに従うこと。
推奨治療 : 16.1.3 項を参照のこと		
疲労 (無力症)		
グレード 1 または 2	用量を維持する。	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。

毒性 (CTCAE 5.0 グレード) **	Buparlisib の用量変更	パクリタキセルの用量変更
グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合、用量を維持する 7 日を過ぎて回復した場合、1 段階減量する	
肺臓炎	16.1.1 項 を参照のこと	
口内炎/口腔粘膜炎		
グレード 1/耐容可能なグレード 2	用量を維持する。 非アルコール性のうがい薬または食塩水による口洗淨。 16.1.2 項 も参照	
耐容不能なグレード 2 またはグレード 3	初回発現時：グレード 1 以下になるまで休薬し、 1 段階減量する（口内炎が適切な管理により容易に管理可能である場合は、治験責任医師の判断により同じ用量での再開を検討できる）。 2 回目の発現時：グレード 1 以下になるまで休薬し、1 段階減量する。	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。
グレード 4	Buparlisib 投与を永続的に中止する	
その他の非血液学的有害事象		
グレード 1 または 2	用量を維持する。	持続する場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 65 mg/m ² に減量して再開する。
グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復したら 1 段階減量する。	
グレード 4	Buparlisib 投与を永続的に中止する 注 ：グレード 3 以上の嘔吐またはグレード 3 の悪心の場合は、最適な制吐薬でコントロールできない場合にのみ休薬する。	

16. 付録 2

16.1 Buparlisib による毒性の管理

16.1.1 肺臓炎

表 8 肺臓炎の管理

最悪のグレード	必要な検査	管理	Buparlisib の用量調節
グレード 1	肺野条件の CT 撮影。正常範囲内に回復するまで少なくとも 6 週間ごとに繰り返す。	特別な治療は不要	100%の用量で Buparlisib を投与する。
グレード 2	肺野条件の CT 撮影。肺機能検査（スパイロメトリー、二酸化炭素拡散能 [DLCO] および安静時の室内空気酸素飽和度）を検討する。正常範囲内に回復するまで少なくとも 8 週間ごとに繰り返す。生検および/または気管支肺胞洗浄検査（BAL）を伴う気管支鏡検査を検討する。	症状のみ。症状が厄介な場合は、コルチコステロイドを検討する。	グレード 1 以下に回復するまで、Buparlisib の用量を 1 段階減量する（表 3 参照）。症状が厄介な場合は、Buparlisib の投与を中断できる。3 週間以内にグレード 1 以下に回復しない場合は、Buparlisib の投与を中止する。
グレード 3	肺野条件の CT 撮影および肺機能検査（スパイロメトリー、DLCO および安静時の室内空気酸素飽和度）。正常範囲内に回復するまで少なくとも 6 週間ごとに繰り返す。生検および/または BAL を伴う気管支鏡検査が推奨される。	感染源が除外された場合は、コルチコステロイドを検討する。医学的に必要であれば漸減する。	Buparlisib 投与を中止する。3 週間以内に回復し、臨床的ベネフィットを示す所見が認められた場合は、減量して投与を再開できる。
グレード 4	肺野条件の CT 撮影および肺機能検査（可能な限り、スパイロメトリー、DLCO および安静時の室内空気酸素飽和度を含める）が必要。正常範囲内に回復するまで少なくとも 6 週間ごとに繰り返す。可能であれば、生検および/または BAL を伴う気管支鏡検査が推奨される。	感染源が除外された場合は、コルチコステロイドを検討する。医学的に必要であれば漸減する。	Buparlisib 投与を中止する。

16.1.2 口内炎/口腔粘膜炎

表 9 口内炎/口腔粘膜炎の管理

最悪のグレード	口内炎/口腔粘膜炎の管理
軽度、グレード 1	回復するまで 1 日数回、一般的処置を講じる（非アルコール性のうがい薬や食塩水 [0.9%] でうがいするなど）よう患者を指導すること。
重度、グレード 2（疼痛があるが、十分な経口栄養を維持できる）またはグレード 3（十分な経口栄養を維持できない）	推奨される治療レジメンは、外用コルチコステロイド（トリアムシノロン口腔用ペースト 0.1% [Orabase®中の Kenalog] など）併用または非併用での、口腔内外用鎮痛薬（ベンゾカイン、アミノ安息香酸ブチル、テトラカイン塩酸塩、メントールまたはフェノールなどの局所麻酔薬）である。
注： アルコール、過酸化水素、ヨウ素、タイム誘導体を含有する薬剤は口腔潰瘍を悪化させる傾向がある可能性がある。これらの薬剤は避けることが望ましい。 抗真菌薬は Buparlisib の代謝を妨げる可能性があるため、真菌感染が診断されない限り避けること。	

16.1.3 皮膚毒性

皮膚毒性の種類に基づいた Buparlisib の休薬および再開に関する特定のガイドラインは付録 1 を参照のこと（15.1 項、表 7 参照）。

皮膚毒性事象に対して推奨される治療法を以下に示す。

- 中力価の外用ステロイド（顔面およびしわ）：トリアムシノロン 0.025%、アルクロメタゾン 0.05%（8 週未満の継続使用）
- 高力価の外用ステロイド（体幹/四肢）：フルオシノニド 0.05%、クロバタゾール 0.05% クリームまたはスプレー（8 週未満の継続使用）
- 経口抗ヒスタミン薬（鎮静型、夕）：ジフェンヒドラミン 25～50 mg を 1 日 3 回、ヒドロキシジン 25 mg を 1 日 3 回または 1 日 4 回
- 経口抗ヒスタミン薬（非鎮静型、日中）：フェキソフェナジン 180 mg 1 日 1 回または 60 mg 1 日 3 回（皮膚毒性も報告されているため、このクラスの薬剤を使用する際はモニタリングすること）
- 経口コルチコステロイド：プレドニゾン 0.5 mg/kg または同等薬を最長 5 日間投与
- 外用抗生物質：クリンダマイシン 1%～2%、エリスロマイシン 1%～2%（ゲル剤または液剤は使用可能、軟膏剤は使用不可）、メトロニダゾール 1%、スルファジアジン銀
- 経口抗生物質：ドキシサイクリン 100 mg 1 日 2 回、ミノサイクリン 100 mg 1 日 2 回、オキシテトラサイクリン 500 mg 1 日 2 回
- 外用止痒薬（プラモキシシン 1%、ドキセピン 5% クリーム）を 1 日 2 回塗布

- GABA 作動薬：ガバペンチン 300 mg 8 時間間隔投与、プレガバリン 50～75 mg 8 時間間隔投与（腎機能障害の調整のため）。患者の臨床状態に応じて、GABA 作動薬で認められる可能性のある一般的な副作用として、特に傾眠、浮動性めまい（両剤）、末梢性浮腫（ガバペンチン）などがある。

皮膚乾燥が報告されているため、皮膚乾燥がみられる患者は、無香料・低刺激性の石鹸と洗剤を使用することが推奨される。重症度および BSA の程度に応じて、患者は低刺激性の保湿剤、乳酸アンモニウムクリーム 12% またはサリチル酸クリーム 6% を 1 日 2 回塗布することができる。

非臨床試験では Buparlisib には潜在的な光毒性作用がないことが示されているが、光線過敏症が患者で報告されている。患者には、日焼け止め（日焼け防止指数 20 以上）の定期的使用、サングラスの着用、帽子の着用、屋外での保護衣の着用など、直射日光を避けるための措置を講じるよう指示すること。

爪囲炎および爪の変化も、特にタキサン系薬剤と関連付けて追跡調査する。以下のガイドラインが提案されている。

表 10 タキサン系薬剤と関連する爪囲炎等の爪の変化の管理

毒性グレード	臨床管理およびタキサン系薬剤の減量
グレード 1： （爪郭の浮腫または紅斑、キューティクルの崩壊）	タキサン系製剤の用量を維持する。 推奨治療（投与中、手足に保冷剤を当てて冷やす [投与前 15 分、投与中、投与後 15 分に開始する]）の開始を検討する。
グレード 2： （疼痛を伴う爪郭の浮腫または紅斑、分泌物または爪甲剥離症の随伴、手段的 ADL の制限あり）	タキサン系製剤の用量を維持する。 推奨治療局所的介入（冷却処置）+ : 15 日間の経口抗生物質による介入（第一世代セファロスポリン、シプロフロキサシン、トリメトプリム/スルファメトキサゾール、抗真菌薬、必要に応じて培養）
グレード 3 以上（身の回りの ADL の制限あり）	タキサン系薬剤を休薬し、モニタリングする（グレード 1 以下の場合、1 段階減量して再開する）。 経口抗生物質と局所冷却処置の併用（上記参照）による推奨治療を開始する。

17. 付録 3

17.1 併用注意の CYP450 基質薬一覧

この一覧は包括的なものではない可能性があることに留意すること。

表 11 併用注意の CYP450 基質薬一覧

CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A	
アモジアキン	セレコキシブ	アミトリプチリン	アジナゾラム	フェロジピン ¹
セリバスタチン	ジクロフェナク	シタロプラム	アルフェンタニル ^{1,2}	フェンタニル ²
ピオグリタゾン	フルルビプロフェン	クロバザム	α-ジヒドロエルゴクリプチン ³	フルニトラゼパム
レバグリニド	フルバスタチン	クロミプラミン	アルプラゾラム	フルチカゾン ¹
ロシグリタゾン	グリベンクラミド	クロピドグレル	アムロジピン	ロスバスタチン ¹
トラセミド	グリクラジド	ジアゼパム	アリピプラゾール	マラビロク ¹
トログリタゾン	グリメピリド	フルオキセチン	アトルバスタチン	ミダゾラム ¹
	グリピジド	イミプラミン	ブレカナビル	ニフェジピン
	インドメタシン	ランソプラゾール	プロチゾラム ¹	ニソルジピン
	イルベサルタン	メホバルビタール	ブデソニド ¹	ニトレンジピン
	ケトベミドン	モクロベミド	ブスピロン ¹	ペロスピロン ¹
	ロルノキシカム	オメプラゾール	カプラビリン	キニーネ
	ロサルタン	パントプラゾール	セリバスタチン	シルデナフィル
	メロキシカム	プロゲステロン	クロルフェニラミン	シンバスタチン
	ナプロキセン	クアゼパム	シクロスポリン ²	シロリムス ^{1,2}
	ナテグリニド	ラベプラゾール	ダリフェナシン ¹	トルバプタン
	ピロキシカム	セルトラリン	ジアゼパム	トラゾドン
	ロシグリタゾン	S-メフェニトイン	Diergotamine ²	トリアゾラム ¹
	S-イブプロフェン		エバスチン ¹	
	スルファメトキサゾール		エレトリプタン ¹	
	テノキシカム		エプレレノン ¹	
	トルブタミド		エルゴタミン ²	
	トラセミド		エスタゾラム	
	バルデコキシブ		エベロリムス ³	

略語：CYP450=チトクロム P450、FDA=米国食品医薬品局、NTI=狭い治療指数

- 感受性基質薬：各酵素の強力な阻害剤と併用投与した場合に、血漿中 AUC 値が 5 倍以上に増加することが示されている薬物
- 狭い治療指数 (NTI) を有する基質薬：曝露量-反応関係から、強力な阻害剤の併用による曝露量増加が安全性上の重大な懸念 (例：トルサード ド ポアント) をもたらす可能性があることが示されている薬物

18. 付録 4

18.1 CYP3A 阻害剤および誘導剤の一覧

これまでの in vitro 試験の知見に基づき、強力な CYP3A4 阻害剤および誘導剤は、Buparlisib の曝露量に大きく影響する可能性があるため使用を禁止する。禁止する CYP3A 阻害剤および誘導剤の一覧は、以下の表を参照のこと。この一覧は包括的なものではない可能性があることに留意すること。

表 12 CYP3A 阻害剤および誘導剤の一覧

強力な CYP3A 阻害剤	中程度の CYP3A 阻害剤	強力な CYP3A 誘導剤	中程度の CYP3A 誘導剤
クラリスロマイシン	アンブレナビル	カルバマゼピン ¹	フェルバメート ¹
コニバプタン	アプレピタント	フェノバルビタール ¹	トピラマート ¹ (200 mg/日超)
インジナビル	アタザナビル	フェニトイン ¹	オクスカルバゼピン ¹
イトラコナゾール	シメチジン ²	ホスフェニトイン ¹	エスリカルバゼピン ¹
ケトコナゾール	シプロフロキサシン	プリミドン ¹	ルフィナミド ¹
ロピナビル	ダルナビル	アバシミブ	ボセンタン
ミベフラジル	ジルチアゼム	リファブチン	エファビレンツ
ネファドゾン	エルビテグラビル	リファンピシン	エトラビリン
ネルフィナビル	エリスロマイシン	セイヨウオトギリソウ	モダフィニル
ポサコナゾール	フルコナゾール		ナフシリン
リトナビル	グレープフルーツジュース		リトナビル
サキナビル	南五味子 (サネカズラ)		タルビラリン
テリスロマイシン	チプラナビル		チプラナビル
トロレアンドマイシン	トフィソパム		
ボリコナゾール	ベラパミル		

略語：CYP=チトクロム P450、CYP3A=チトクロム P450 3A アイソザイム、FDA=米国食品医薬品局

¹ これらの薬剤は酵素誘導抗てんかん薬 (EIAED) である。

² シメチジンは [6.2.1.3 項](#)に記載されているように、パクリタキセルの前投与として認められている。

19. 付録 5

19.1 QT 延長を起こす可能性のある薬剤の一覧

以下は、トルサード・ド・ポアントのリスクがある薬剤の一覧である。この一覧は包括的なものではない可能性があることに留意すること。

表 13 併用注意薬の一覧

薬剤名	QT 延長リスク (*)
アルフゾシン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
アマンタジン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
アミトリプチリン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
アジスロマイシン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
抱水クロラール	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
シタロプラム	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
クロミプラミン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
クロザピン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
デシプラミン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ジフェンヒドラミン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ドラセトロン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
ドキセピン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ドロネダロン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
エスシタロプラム	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
フレカイニド	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
フルオキセチン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ホスカルネット	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
ガランタミン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ガチフロキサシン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
ゲミフロキサシン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
グラニセトロン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
イミプラミン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
インダパミド	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
イスラジピン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
レボフロキサシン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
リチウム	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
メキシレチン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
モキシプリル/ヒドロクロロチアジド	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
モキシフロキサシン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
ニカルジピン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
ノルトリプチリン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
オクトレオチド	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク

オフロキサシン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
オンダンセトロン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
オキシトシン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
パリペリドン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
パロキセチン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ペルフルトレン脂肪ミクロスフェア	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
プロトリプチリン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ラノラジン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
リスペリドン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
ロキシスロマイシン*	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
セルチンドール	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
セルトラリン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ソリフェナシン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
チザニジン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
トラゾドン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ST 合剤 (スルファメトキサゾール-トリメトプリム)	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
トリミプラミン	トルサード・ド・ポアントの条件付きリスク
ベンラファキシン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク
ジプラシドン	トルサード・ド・ポアントの潜在的リスク

20. 付録 6

20.1 Buparlisib の溶解方法

Buparlisib カプセル剤を適切に溶解するために、以下の工程で実施する。

- 少なくとも 10 ml の精製水が入った清潔な小さなカップの中でカプセルの内容物全体を開封する
- 粉末が液体中に均一に分散するまで、カップ内の混合物を少なくとも 60 秒間静かに回転させる
- 出来上がった液体をカテーテル先端シリンジに吸引し、定常圧で経鼻胃管もしくは胃瘻管 (G チューブ) に分注する
- 液体は 4 時間以内に必ず分注し、液体中の均一な分布を保つために必要に応じて回転させる
- カップまたはシリンジに残留物がある場合は、少なくとも 15 ml の精製水を加え、上記の手順を繰り返す

Buparlisib 錠剤を適切に溶解するために、以下の工程で実施する。

- 錠剤を砕き、少なくとも 50 ml の精製水が入った清潔な小さなカップの中に入れる
- 錠剤が液体中に均一に分散するまで、少なくとも 15 分間静かに回転させる
- 出来上がった液体をカテーテル先端シリンジに吸引し、定常圧で経鼻胃管もしくは胃瘻管 (G チューブ) に分注する
- 液体は 4 時間以内に必ず分注し、液体中の均一な分布を保つために必要に応じて回転させる
- カップまたはシリンジに残留物がある場合は、少なくとも 20 ml の精製水を加え、上記の手順を繰り返す