

EXIST-2

□□□□□□□□□□□□□□**TSC**□

[illegible]

EXIST-2 12

1 M2302 20190281

2 Bissler, J. J. et al. : Lancet 381 9869, 817, 2013 CERF00079

COI: 5

1111

[illegible]

Image

- 骨髓增生减低，原始细胞占25%
- 脾1.0cm 骨髓增生减低

- 2020年10月1日開始施行
2020年10月1日開始施行
- 2020年10月1日開始施行
2020年10月1日開始施行

2020年10月1日開始施行

Image

			アフィニートール群 (n=79)	プラセボ群 (n=39)	
年齢:歳 中央値 [範囲]			32.0 [18.0 - 61.0]	29.0 [18.0 - 58.0]	
年齢群 例数 (%)	30歳未満		35 (44.3)	20 (51.3)	
	30歳以上		44 (55.7)	19 (48.7)	
性別 例数 (%)	男性		27 (34.2)	13 (33.3)	
	女性		52 (65.8)	26 (66.7)	
人種 例数 (%)	白人		71 (89.9)	34 (87.2)	
	アジア人		7 (8.9)	4 (10.3)	
	その他		1 (1.3)	1 (2.6)	
結節性硬化症と 診断された被験者* 例数 (%)	主要特性が2項目以上認められる被験者		77 (97.5)	36 (92.3)	
	主要特性が1項目のみ、 副次的特性が2項目以上認められる被験者		0	0	
孤発性LAMと診断された被験者 例数 (%)			2 (2.5)	3 (7.7)	
LAMと診断された被験者 (結節性硬化症患者) 例数 (%)			22 (27.8)	7 (17.9)	
結節性硬化症診断基準 (修正Gomez基準)	主要特性 例数 (%)	腎AML	78 (98.7)	39 (100.0)	
		顔面血管線維腫又は前額プラーク	75 (94.9)	35 (89.7)	
		上衣下結節	61 (77.2)	31 (79.5)	
		皮質結節	56 (70.9)	30 (76.9)	
		3つ以上の白斑	54 (68.4)	17 (43.6)	
		非外傷性多発性爪囲線維腫	49 (62.0)	22 (56.4)	
		SEGA	43 (54.4)	14 (35.9)	
		シャグリンパッチ	39 (49.4)	18 (46.2)	
		多発性の網膜の過誤腫	30 (38.0)	8 (20.5)	
		LAM	24 (30.4)	10 (25.6)	
		単発性又は多発性心横紋筋腫	17 (21.5)	6 (15.4)	
		歯エナメル質の多発性小腔	31 (39.2)	9 (23.1)	
	副次的特性 例数 (%)	散在性小白斑	28 (35.4)	2 (5.1)	
		多発性腎嚢胞	18 (22.8)	3 (7.7)	
		歯肉の線維腫	18 (22.8)	3 (7.7)	
		腎以外の過誤腫	12 (15.2)	6 (15.4)	
		放射状大脳白質神経細胞移動線	11 (13.9)	1 (2.6)	
		網膜無色素斑	4 (5.1)	1 (2.6)	
		過誤腫性直腸ポリープ	3 (3.8)	0	
		骨シスト	0	1 (2.6)	
		酵素誘導作用性の抗てんかん薬 (EIAED) 使用の有無 例数 (%)		13 (16.5)	7 (17.9)
		非使用		66 (83.5)	32 (82.1)

結節性硬化症の診断基準は、修正Gomez基準に基づいて行われ、1つ以上の主要特性と2つ以上の副次的特性が認められる場合に診断される。

本研究は、2011年6月に開始された。

AML

Image

ベースライン時の腎画像検査 (CT/MRI) の結果		アフィニートール群 (n=79)	プラセボ群 (n=39)
最大腎AML病変の長径 (%)	8cm以上	22 (27.8)	12 (30.8)
	4cm以上8cm未満	45 (57.0)	19 (48.7)
	3cm以上4cm未満	6 (7.6)	4 (10.3)
	3cm未満	5 (6.3)	2 (5.1)
	不明	0	1 (2.6)
	該当なし	1 (1.3)	1 (2.6)
長径が1cm以上の腎AML標的病変数 (%)	0	1 (1.3)	1 (2.6)
	1 ~ 5	32 (40.5)	15 (38.5)
	6 ~ 10	46 (58.2)	23 (59.0)
	>10	0	0
腎AML病変の合計体積 (cm ³)	少なくとも1つの標的腎AML病変を有する患者数	78	37
	平均 ± 標準偏差	180.60 ± 274.001	277.19 ± 736.205
	中央値 [範囲]	85.40 [8.57 - 1611.54]	119.83 [3.03 - 4520.07]
右腎の体積 (cm ³)	右腎の体積がある患者数	72	33
	平均 ± 標準偏差	447.34 ± 437.742	424.93 ± 318.425
	中央値 [範囲]	289.23 [113.03 - 2405.01]	296.95 [143.10 - 1283.30]
左腎の体積 (cm ³)	左腎の体積がある患者数	66	32
	平均 ± 標準偏差	572.14 ± 632.568	696.24 ± 847.517
	中央値 [範囲]	335.79 [159.53 - 3750.19]	355.23 [131.13 - 4469.50]

AML

Image

		アフィニートール群 (n=79)	プラセボ群 (n=39)
腎AMLに対する前治療あり (%)		31 (39.2)	15 (38.5)
手術		31 (39.2)	15 (38.5)
	腎動脈塞栓術	19 (24.1)	9 (23.1)
	腎切除	14 (17.7)	8 (20.5)
	薬物療法	0	0
ランダム化時の抗てんかん薬 (AED) 使用数 (%)		36 (45.6)	17 (43.6)
	1剤	18 (22.8)	7 (17.9)
	2剤	10 (12.7)	5 (12.8)
	3剤	3 (3.8)	3 (7.7)
	4剤以上	5 (6.3)	2 (5.1)
ランダム化時の酵素誘導作用性の抗てんかん薬 (EIAED) 使用数 (%)		12 (15.2)	8 (20.5)
	1剤	9 (11.4)	7 (17.9)
	2剤	3 (3.8)	1 (2.6)
	3剤	0	0
	4剤以上	0	0

		アフィニートール群 (n=79)	プラセボ群 (n=39)	奏効率の差	p値*
最良総合効果	奏効 (response)	33 (41.8%)	0		
	安定 (stable disease)	32 (40.5%)	31 (79.5%)		
	進行 (progression)	1 (1.3%)	2 (5.1%)		
	不明 (not evaluable)	13 (16.5%)	6 (15.4%)		
奏効率 [95% CI]		33 (41.8%) [30.8 - 53.4]	0 [0.0 - 9.0]	41.8% [23.5 - 58.4]	<0.0001

EIAED
Cochran-Mantel-Haenszel

2015
2

112
65
58.0
95
48.3 - 67.3
AML
98
97.0

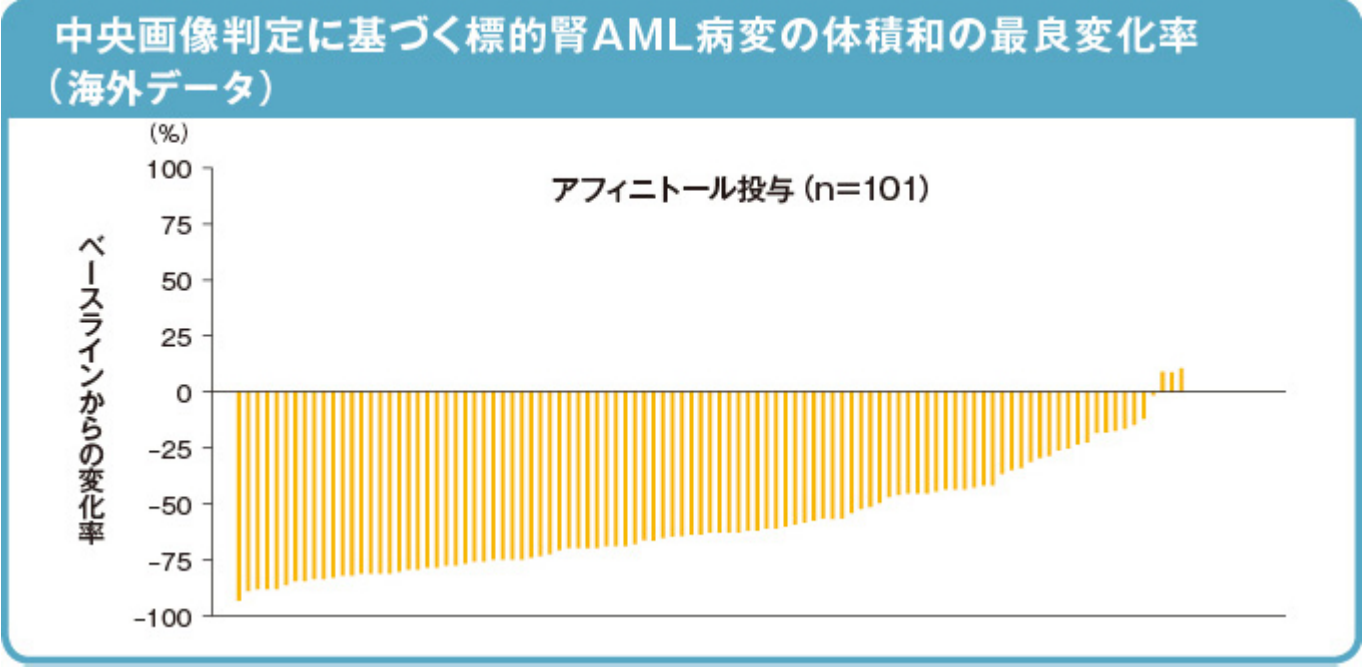
AML

Image

		アフィニートール投与 (n=112)
最良総合効果	奏効 (response)	65 (58.0%)
	安定 (stable disease)	34 (30.4%)
	進行 (progression)	1 (0.9%)
	不明 (not evaluable)	12 (10.7%)
奏効率 [95% CI]		65 (58.0%) [48.3 - 67.3]

AML

Image



2
AML

2011
6

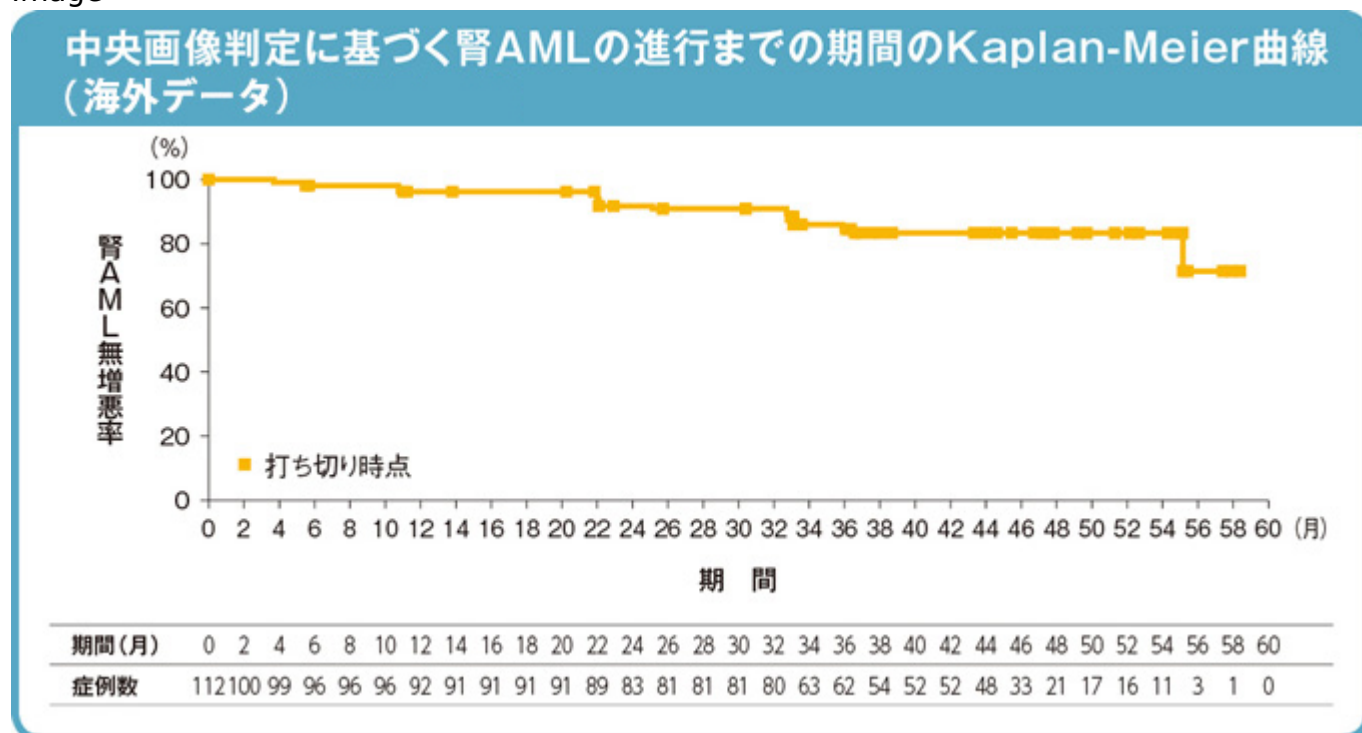
腎臓がん3 年3.8%、5年8.0%、10年20.5%、AML 腎臓がん3 年11.4%、5年14.3%、10年24.3%、AML 腎臓がん3 年0.08%、5年0.02 - 0.37%、p 値0.0001

2015年2月発表

腎臓がん112例、AML 16例、14.3%、AML 腎臓がん11.4%、5年14.3%、10年24.3%、AML 腎臓がん3 年0.08%、5年0.02 - 0.37%、p 値0.0001

AML腎臓がんKaplan-Meier

Image



3年AML 腎臓がん

2011年6月発表

AML 腎臓がん3 年2.86%、5年2.79 - 3.02%、AML 腎臓がん3 年0.08%、5年0.02 - 0.37%、p 値0.0001

2015年2月発表

腎臓がん65例、AML 2.89%、5年2.79 - 3.19%、AML 腎臓がん3 年0.08%、5年0.02 - 0.37%、p 値0.0001

4年腎臓がん

研究結果 2011 年 6 月

研究結果 1 年間の経過観察 114 例のうち 77 例が 37 例の患者が死亡し、20 例が 26.0%、95%CI 16.6 - 37.2、p=0.0002、Cochran-Mantel-Haenszel p=0.0002

研究結果 2015 年 2 月

研究結果 1 年間の経過観察 107 例のうち 68.2%、95%CI 58.5 - 76.9、p=0.0002、Cochran-Mantel-Haenszel p=0.0002

研究結果

Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) 0 例、1 例、3 例

- 0 例 100 例
- 1 例 90 例、100 例
- 2 例 75 例、90 例
- 3 例 50 例、75 例
- 4 例 25 例、50 例
- 5 例 25 例
- 6 例 25 例

5 LAM 研究結果

研究結果 2011 年 6 月

LAM 研究結果 34 例のうち 5 例が 24 例の患者が死亡し、FEV1 1.43%、DLCO 2.73%、FVC 7.57%

研究結果 2015 年 2 月

LAM 研究結果 29 例のうち 24 例が 3.45%、FEV1 96%、DLCO 5.88%、FVC 192%、FVC 18%、DLCO 2.69%、FVC 10.19%、FVC 10.62%、FVC 0%、FVC 1.25%、FVC 4.29%

研究結果

1000000

□ □ □ □ □ □ □ □

□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □

111

2011 6

111 99.1 47 42.0 34 30.4
29 25.9 24 21.4 18 16.1 17
15.2

37.5 2 6 5.4 3 2.7 16
14.3 2 1

10 8.9 1 0.9

1 0.9

2015 2

2.5mg 5mg

4.

2mg 3mg

Source URL: https://loadtest.pro.novartis.com/products/afinitor/tsc/information_04