

EXIST-2

TSC

EXIST-2 C2485
EXIST-3
EXIST-1
X2201
X2201
X2201
X2201

|||

EXIST-2 1²

M2302 20190281

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

COI: 5

- 2020年10月1日開始適用
2020年10月1日開始適用
- 2020年10月1日開始適用
NCI-CTCAE 3.0 適用
AML 適用

2020年10月1日開始適用

Image

		アフィニール群 (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)
	副次的特性 例数 (%)	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)
		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 (%)	使用	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、主要特性と副次的特性に基づいて診断が行われます。主要特性は、腎AML、顔面血管線維腫又は前額プラーク、上衣下結節、皮質結節、3つ以上の白斑、非外傷性多発性爪囲線維腫、SEGA、シャグリンパッチ、多発性の網膜の過誤腫、LAM、単発性又は多発性心横紋筋腫です。副次的特性は、歯エナメル質の多発性小腔、散在性小白斑、多発性腎嚢胞、歯肉の線維腫、腎以外の過誤腫、放射状大脳白質神経細胞移動線、網膜無色素斑、過誤腫性直腸ポリープ、骨シストです。

この試験は、2011年6月に開始されました。

腎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

1. AML 的 重要性

AML 的 重要性 在 2011 年 6 月 1 日

AML 的 重要性 在 2011 年 6 月 1 日 33 页 41.8 页 0 页 0 页
EIAED 的 重要性 在 Cochran-Mantel-Haenszel
AML 的 重要性 在 59.4 页 95.5 页

AML 的 重要性

Image

		アフィニール群 (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

アフィニール群EIAED プラセボ群Cochran-Mantel-Haenszel

2015年2月

112例中65例(58.0%)が95%CIで48.3 - 67.3%の奏効率を示した。AMLの最良総合効果は98% (97.0%)であった。

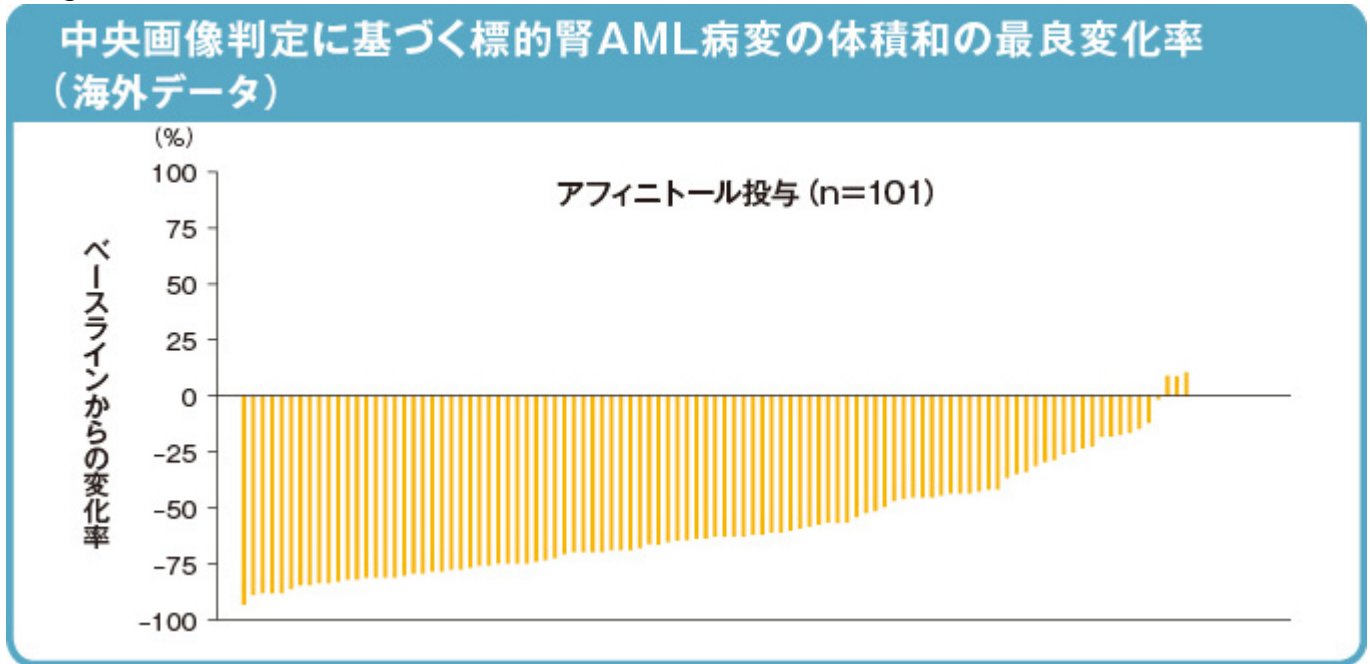
AML

Image

		アフィニール投与 (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



2011年6月

2011年6月

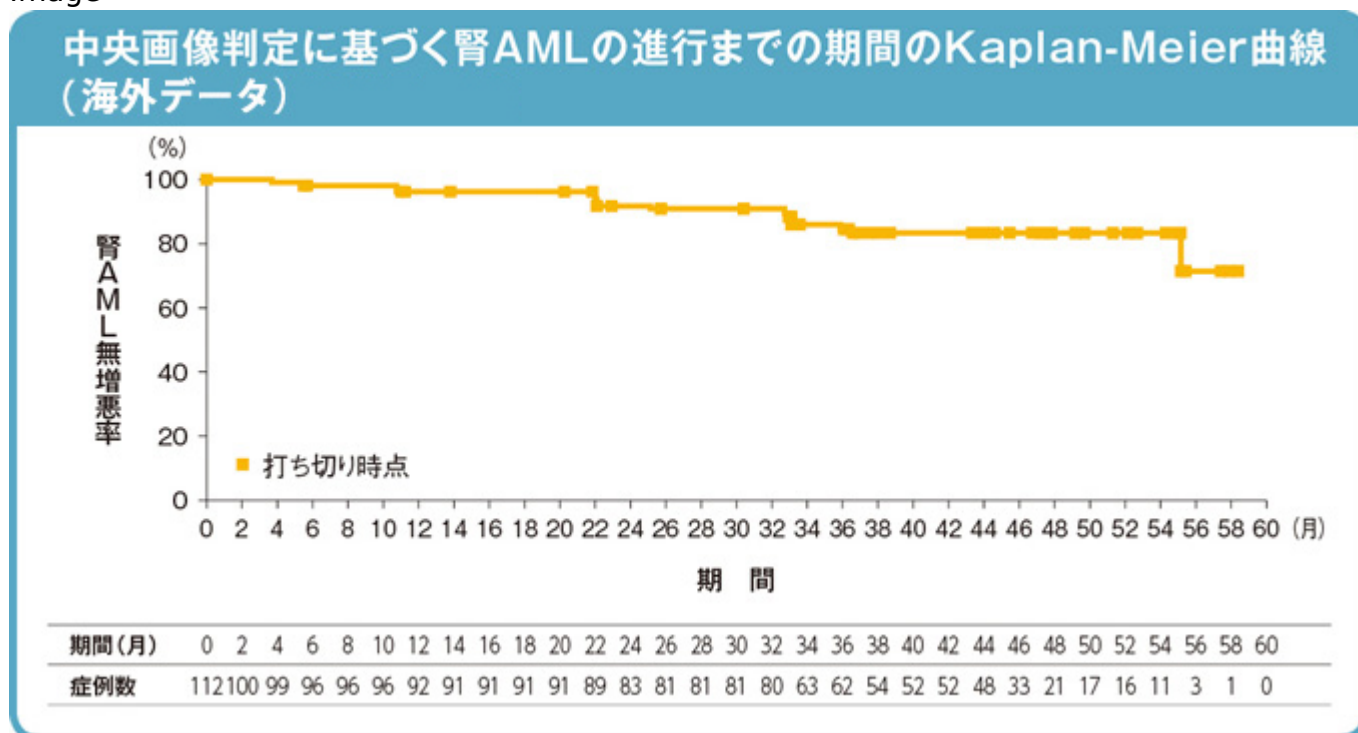
3 3.8 8 20.5 AML AML 11.4
 AML
 0.08 95 0.02 - 0.37 p 0.0001

2015 2

112 16 14.3 AML AML
 6 12 24 36 48 98.0 95 92.2 - 99.5 96.0 95
 89.6 - 98.5 91.6 95 84.0 - 95.7 84.5 95 75.1 - 90.5 83.1 95
 73.4 - 89.5

AML Kaplan-Meier

Image



3 AML

2011 6

AML 33 AML
 2.86 95 2.79 - 3.02

2015 2

65 2.89 95 2.79 - 3.19
 78 2.6 1030 33.8

4

2011年6月

1例... 114例... 77例... 37例... 20... 26.0... 95... 16.6 -37.2... 0... 95... 0 - 9.5... Cochran-Mantel-Haenszel... p=0.0002

2015年2月

1例... 107例... 68.2... 95... 58.5 -76.9... 1... 0.9... 72... 67.3

Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA)

PGA... 0... 1... 3

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

5 LAM

2011年6月

LAM... 34... 5... 24... FEV1... -1.43... -3.70... DLCO... -2.73... -7.57... FVC

2015年2月

LAM... 29... FEV1... 24... 3.45... 23... 96... -5.88... 22... 192... -9.00... 18... DLCO... 2.69... -10.19... -10.62... FVC... 0... -1.25... -4.29

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://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/afinitor/tsc/information_04