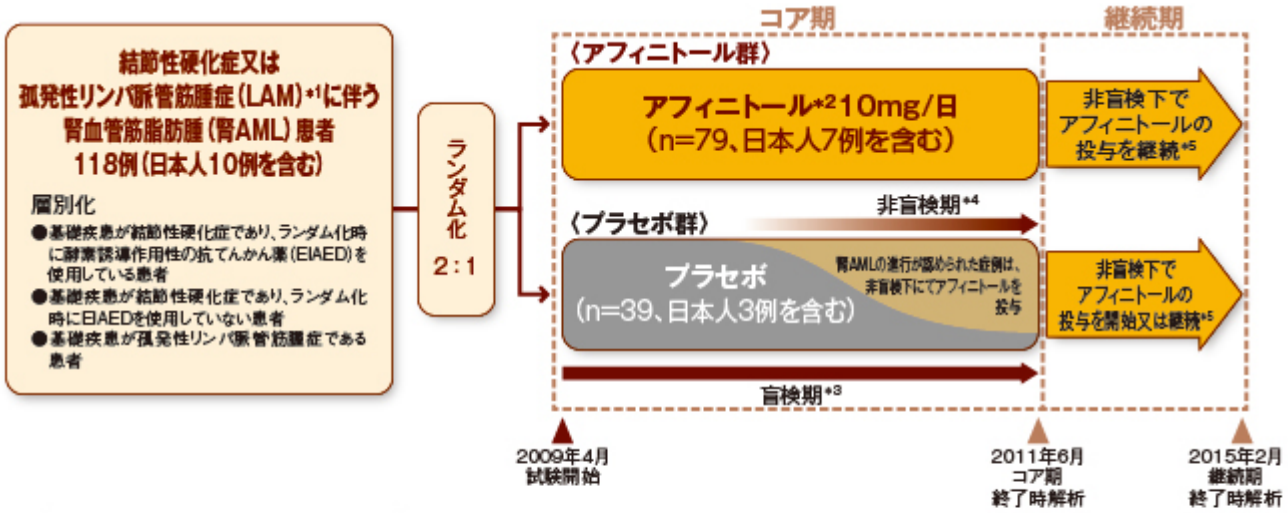
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□EXIST-2□□□

# □□□□□□□□□□□□□□□□TSC□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□ □□□□□□□□□




コア期：最後にランダム化された被験者への治験薬投与開始から6ヵ月間
継続期：最後の被験者がランダム化されてから4年間

*1 孤発性リンパ脈管筋腫症は未承認。
*2 本試験ではアフィニトール錠5mgを使用した。本試験で使用されたアフィニトール錠とアフィニトール分散錠の間で生物学的同等性は示されていない。
*3 投与期間を固定せず、中央画像判定で腎AMLの進行が認められるまで、又はその他の理由による中止までアフィニトール又はプラセボの投与を継続した。
*4 2011年6月のコア期終了時解析までに、プラセボ群に割り付けられた39例のうち、病勢進行により盲検投与期間を中止した9例中7例が非盲検期に移行した。
*5 継続期に、アフィニトール群79例とプラセボ群からアフィニトール群に切り換えた33例、計112例がアフィニトールの投与を受けた。

本項では、コア期終了時解析（2011年6月データカットオフ）及び継続期終了時解析（2015年2月データカットオフ）に基づく成績を示す。

□ □□□□□□□□□AML□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□ □ 18 □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□LAM□□□□□AML □□118 □

□ □ □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□2□1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□10mg □□□□□□□□1□1 □□□□□□□□□□□□□□□□□AML □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

- □□□□□20□□□□

| | | | アフィニトール群 (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<br>例数 (%) | | 30歳未満 | 35 (44.3) | 20 (51.3) |
| | | 30歳以上 | 44 (55.7) | 19 (48.7) |
| 性別<br>例数 (%) | | 男性 | 27 (34.2) | 13 (33.3) |
| | | 女性 | 52 (65.8) | 26 (66.7) |
| 人種<br>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*<br>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<br>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)<br>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<br>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) |
| | 副次的特性<br>例数 (%) | 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<br>例数 (%) | | 使用 | 13 (16.5) | 7 (17.9) |
| | | 非使用 | 66 (83.5) | 32 (82.1) |

□ □□□□

| ベースライン時の腎画像検査（CT/MRI）の結果 | | アフィニトール群（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 □□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□**2011 □6**□□□□□□□□

□AML □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□33 □□41.8□□□□□□□□□□□0 □□0□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

| | | アフィニトール群 (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 □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□3 □□3.8□□□□□□□□□8 □□20.5□□□□AML □□□□□□□□□□□□□AML □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□11.4□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□AML □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□**2011□6**□□□□□□□□

□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□114□□□□□□□□□□□77□□□□□□□□37□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□
□ □□□□□
□□□□□□□□□79□□□□□□□□76□□96.2□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□59□□74.7□□□□□□33□
□41.8□□□□□□□□□□□□□□□18□□22.8□□□□□□□□□□□□□□□□□□39 □□□□□□□□25 □□64.1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□4□□10.3□□□□□□□
□ □□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□6□□7.6□□□□□□□□□□□2□□5.1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□2□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□1□□□□□□□2□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□□□□□□3□□□□□□□1□□□□□□□3□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1 □□
□□□□3□□□□□□□□□□□1 □□□□□□□3□□□□□□1 □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□□□□□1□□□□□□
□ □□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□3□□3.8□□□□□□□□□□□4□□10.3□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□2□□□□□
□□□□□1 □□□□□□□4□□□□□1 □□□□□□□3□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□2□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□□□□□□4□□□□□□□□□1□□□□□□
□ □□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□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□□□□□□□□□□□□□□□□□□□