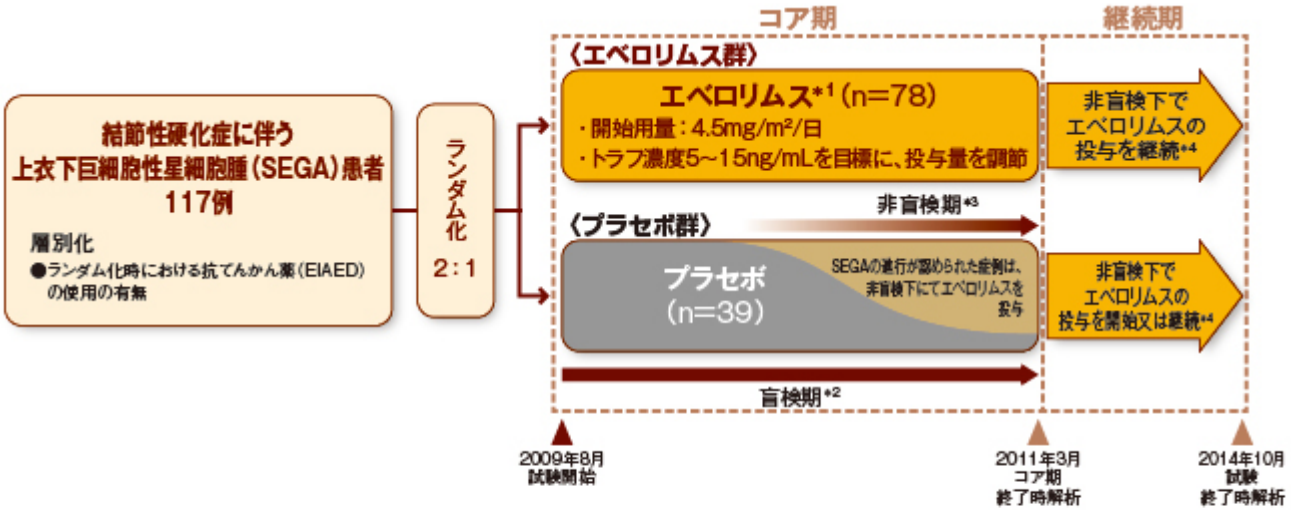
NOVARTIS

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□EXIST-1□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□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 本試験では臨床試験錠1mgを使用した。臨床試験錠1mg、アフィニトール分散錠及びアフィニトール錠の各製剤間で生物学的同等性は示されていない。なお、本剤の承認用法用量は製品情報概要のp.15参照。
*2 投与期間を固定せず、中央画像判定でSEGA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投与した。
*3 2011年3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を中止した6例中5例が非盲検期に移行した。
*4 継続期に、エベロリムス群78例とプラセボ群からエベロリムス群に切り換えた33例、計111例がエベロリムスの投与を受けた。

本項では、コア期終了時解析（2011年3月データカットオフ）及び試験終了時解析（2014年10月データカットオフ）に基づく成績を示した。

□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□SEGA□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

- □□□SEGA □□□□□□□□□□□
- □□1.0cm □□□SEGA □□□□□□□□□
- □□□□□□□□□□□

		エベロリムス群 (n=78)	プラセボ群 (n=39)
年齢：歳　中央値［範囲］		9.5［1.0 - 23.9］	7.1［0.8 - 26.6］
年齢群 例数（%）	3歳未満[*1]	13　(16.7)	7　(17.9)
	3歳以上18歳未満	55　(70.5)	26　(66.7)
	18歳以上	10　(12.8)	6　(15.4)
性別 例数（%）	男性	49　(62.8)	18　(46.2)
	女性	29　(37.2)	21　(53.8)
体表面積：m^2 平均 ± SD		1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.5
人種 例数（%）	白人	73　(93.6)	36　(92.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3　(3.8)	1　(2.6)
	太平洋諸島系又はハワイ先住民	1　(1.3)	0
	アジア人	0	0
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0
	その他	1　(1.3)	2　(5.1)
酵素誘導作用性の抗てんかん薬（EIAED）使用の有無 例数（%）	使用	15　(19.2)	7　(17.9)
	非使用	63　(80.8)	32　(82.1)
結節性硬化症と診断された被験者[*2] 例数（%）	主要特性が2項目以上認められる被験者	78　(100.0)	39　(100.0)
	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
結節性硬化症診断基準（修正Gomez基準）　主要特性 例数（%）	SEGA	78　(100.0)	39　(100.0)
	上衣下結節	73　(93.6)	37　(94.9)
	皮質結節	71　(91.0)	38　(97.4)
	3つ以上の白斑	70　(89.7)	36　(92.3)
	顔面血管線維腫又は前額プラーク	60　(76.9)	30　(76.9)
	単発性又は多発性心横紋筋腫	49　(62.8)	22　(56.4)
	腎AML	47　(60.3)	28　(71.8)
	シャグリンパッチ	37　(47.4)	23　(59.0)
	非外傷性多発性爪囲線維腫	12　(15.4)	14　(35.9)
	多発性の網膜の過誤腫	11　(14.1)	9　(23.1)
	LAM	1　(1.3)	0
結節性硬化症診断基準（修正Gomez基準）　副次的特性 例数（%）	多発性腎嚢胞	31　(39.7)	9　(23.1)
	放射状大脳白質神経細胞移動線	14　(17.9)	6　(15.4)
	歯肉の線維腫	10　(12.8)	10　(25.6)
	歯エナメル質の多発性小腔	10　(12.8)	6　(15.4)
	散在性小白斑	9　(11.5)	7　(17.9)
	腎以外の過誤腫	6　(7.7)	4　(10.3)
	網膜無色素斑	4　(5.1)	3　(7.7)
	骨シスト	2　(2.6)	0
	過誤腫性直腸ポリープ	0	0

□1 □□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□2 □□□□□□□□□□□□□□□□□□□

		エベロリムス群 (n=78)	プラセボ群 (n=39)
ベースライン時と比較してSEGAの悪化が認められた患者*1 例数 (%)		66 (84.6)	34 (87.2)
	経時的に増大	63 (80.8)	32 (82.1)
	長径1cm以上の新病変	7 (9.0)	5 (12.8)
	新病変又は水頭症の悪化	5 (6.4)	0
標的SEGA病変数 例数 (%)	0	2 (2.6)	0
	1	40 (51.3)	25 (64.1)
	2	34 (43.6)	14 (35.9)
	3	1 (1.3)	0
	≧4	1 (1.3)	0
非標的SEGA病変数 例数 (%)	0	46 (59.0)	20 (51.3)
	1	28 (35.9)	16 (41.0)
	2	2 (2.6)	2 (5.1)
	3	2 (2.6)	1 (2.6)
両側SEGA 例数 (%)	あり	63 (80.8)	30 (76.9)
	なし	15 (19.2)	9 (23.1)
Inferior growth 例数 (%)	あり	19 (24.4)	11 (28.2)
	なし	59 (75.6)	28 (71.8)
実質性浸潤 例数 (%)	表面	67 (85.9)	35 (89.7)
	深部	8 (10.3)	3 (7.7)
	なし	3 (3.8)	1 (2.6)
SEGA病変体積〔標的病変の合計体積 (cm^3)〕	症例数	76*2	39
	平均 ± 標準偏差	2.83 ± 3.82	1.77 ± 1.68
	中央値［範囲］	1.63［0.18 - 25.15］	1.30［0.32 - 9.75］
水頭症 例数 (%)	あり	8 (10.3)	0
	なし	70 (89.7)	39 (100.0)

□1 □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□SEGA□□□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□□
□2 SEGA□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□2□□□□□

SEGA/□□□□□□□□□□□□

Image

		エベロリムス群 (n=78)	プラセボ群 (n=39)
SEGAに対する前治療あり 例数 (%)		6 (7.7)	2 (5.1)
	手術	6 (7.7)	2 (5.1)
	薬物療法	0	0
治験開始前の抗てんかん薬 (AED) 使用数 例数 (%)		67 (85.9)	36 (92.3)
	1剤	22 (28.2)	14 (35.9)
	2剤	22 (28.2)	12 (30.8)
	3剤	15 (19.2)	9 (23.1)
	4剤以上	8 (10.3)	1 (2.6)
治験開始前のEIAED使用数 例数 (%)		17 (21.8)	9 (23.1)
	1剤	16 (20.5)	9 (23.1)
	2剤	1 (1.3)	0
	3剤	0	0
	4剤以上	0	0

□□□

1□SEGA □□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□**2011□3□□□□□□□□**

SEGA □□□□□□□□□□□□□□□□□

		エベロリムス群 (n=78)	プラセボ群 (n=39)	奏効率の差	p値*
最良総合効果	奏効 (response)	27 (34.6%)	0		
	安定 (stable disease)	49 (62.8%)	36 (92.3%)		
	進行 (progression)	0	3 (7.7%)		
	不明 (not evaluate)	2 (2.6%)	0		
奏効率 [95% CI]		27 (34.6%) [24.2 - 46.2]	0 [0.0 - 9.0]	34.6% [15.1 - 52.4]	<0.0001

□□□□□□EIAED□□□□□□□□□□□Cochran-Mantel-Haenszel □□□□□□□

□□□□□□□□**2014□10** □□□□□□□

□□□□□□□□□□□□111 □□□□□□□□□□□□□□□□□□64 □□57.7□□□95□□□□□□47.9 - 67.0□□□□□□□□SEGA □□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□108 □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

SEGA □□□□□□□□□□6 □□15.4□□□□□□□□□

□□□□41.7□□95□□□□□□30.2 - 53.9□□□□□□□□10.5□□95□□□□□□2.9 - 24.8□□□□□Cochran-Mantel-Haenszel □□□□□□□p=0.0004□□p □□0.025 □□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□39□□□□□□□□17□□43.6□□□□□□□□□□□□□□□