

2016 年度 薬物治療塾 D コース 後期期第1回勉強会要旨

開催日時: 第1回 2016 年 5 月 29 日 13:10~16:20

場所: タワーホール船堀

対象: 多発性骨髄腫薬 パノビノスタット(ファリーダックカプセル 10mg 15mg®)

主な検討資料:

①ノバルティスファーマ、ファリーダックカプセル インタビューフォーム第2版、2015年8月

②医薬品医療機器総合機構、審査報告書、2015年5月19日

評価論文: Jesús F San-Miguel, Vânia T M Hungria, et al., Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial, Lancet Oncol 2014;15: 1195-206

PK 特徴づけシート

医薬品名: Panobinostat

参照資料: ①ノバルティスファーマ、ファリーダックカプセル インタビューフォーム第2版、2015年8月

②医薬品医療機器総合機構、審査報告書、2015年5月19日

【PK パラメータ】

本医薬品は抗がん剤であり、健常人を対象とした実臨床データではないため、がん患者のデータを用いてパラメータを収集した。

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F(%)	29.2	①p.39 投与量で補正した AUC _{inf} の比(経口投与時/静脈内投与時)から算出した BA として、パノビノスタット乳酸塩一水和物カプセル剤の BA は 23.0~35.5%、パノビノスタット乳酸塩無水物カプセル剤の BA は 29.9%であり、パノビノスタット乳酸塩一水和物カプセル剤とパノビノスタット乳酸塩無水物カプセル剤で BA に大きな違いはなく、全データを併合した BA は 29.2%と考えられた。
Ae(%)	—	静脈内投与データなし ②P34 マスバランス試験の結果: 投与7日後までに尿中未変化体排泄量が投与量に対して 1.9%。 Ae=0.019/F<0.3 と予想される。
CL _{tot} (mL/min)	901.6	②p.31 国内第 I 相試験(A1101 試験)投与量 10mg/m ² のとき CL=54.1(L/h)=901.6mL/min (投与量 20(mg) × F /1.6m ² =3.6mg/m ²)
V _d (L)	908.88	半減期 16.8 時間(②p.31)、CL=54.1(L/h)より V _d =908.88(L)
fuB	0.104	①p.40 パノビノスタットのヒト血漿蛋白結合率は 89.6%(平均値)であり、薬物濃度(0.1~100 µg/mL)に依存しなかった
B/P	1.4	①p.41

		パノビノスタットのヒトにおける血液／血漿比は 1.4 であった。血球移行率は 0.60 であり、薬物濃度 (0.1～100 µg/mL) に依存しなかった
--	--	---

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	値不明。	Ae<0.3	肝代謝
Vd	$Vd' = 908.88 / 1.4 = 649.2$	>50	細胞内分布型
EH	Ae、CLH 不明		
ER	Ae、CLR 不明		
fuB	0.104	<0.2	Binding sensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

	パラメータ	決定因子	遊離形濃度	パラメータ	決定因子
	総濃度	Vd		$(fuB/fuT)VT$	Vdf
CLtot		特徴付け不能	CLtotf	特徴付け不能	
CLpo		$fuB \cdot CLintH / Fa$	CLpof	$CLintH / Fa$	
AUC		特徴付け不能	AUCf	特徴付け不能	
AUCpo		$AUCpo = Fa \cdot D / fuB \cdot CLintH$	AUCpof	$AUCpo = D \cdot Fa / CLintH$	
Cpssave _{po}		$(Fa \cdot D / \tau) / fuB \cdot CLintH$	Cpssave _{pof}	$(Fa \cdot D / \tau) / CLintH$	
t1/2		特徴付け不能	t1/2	特徴付け不能	

【各パラメータの変動因子による変化】

	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
		fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < ClintX ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
総濃度	Vd	↑		↑	↑
	CLtot				
	CLpo	↑	↓	↑	↓
	AUC				
	AUCpo	↓	↑	↓	↑
	Cpssave _{po}	↓	↑	↓	↑
	T1/2				
遊離形濃度	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
		fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < ClintX ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
	Vdf	↔		↔	↔
	CLtotf				

	CLpof	↔	↓	↓	↓
	AUCf				
	AUCpof	↔	↑	↑	↑
	Cpssavepof	↔	↑	↑	↑
	T1/2				

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【蓄積率】

投与間隔 $\tau=48$ 時間

半減期 16.8 時間(②p.31)

$\tau=n \cdot T_{1/2}$ より $n=2.86$

蓄積係数 $=1/[1-(1/2)^n]=1.2$

＜実データとの比較＞

本薬 1.2~20mg/m² 単回投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-48h} は概ね用量比例性を示した。また、本薬 7.2 及び 9.0mg/m² を 1 日 1 回投与時において、第 1 日目に対する第 3 日目の AUC の幾何平均比は 098~141 であり、反復投与による本薬の明らかな蓄積性は確認されなかった。(②p.32)

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times T_{1/2} = 67.2 \sim 84$ 時間

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

＜肝機能低下患者での薬物動態＞(①p.37、②p.37)

外国人の肝機能障害患者に本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

患者	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
正常肝機能	10	18.5 (81.2)	2.0 (0.5-7.0)	28.8 (27.3)	125.0 (70.3)	150.3 (72.3)
軽度肝機能障害	7	29.1 (57.3)	2.0 (0.5-4.0)	26.3 (27.6)	183.9 (54.2)	214.8 (56.3)
中等度肝機能障害	6	33.9 (50.9)	2.0 (1.0-4.0)	34.6 (31.5)	249.9 (43.2)	308.0 (44.2)
高度肝機能障害	1	31.2 (NE)	2.0 (2.0-2.0)	19.9 (NE)	235.4 (NE)	272.3 (NE)

幾何平均値(幾何平均CV%) ; ただし T_{max} は中央値(最小値-最大値)、NE: Not Evaluable

C_{max}(幾何平均値)は正常群に比べ軽度及び中等度障害群でそれぞれ 57%及び 83%増加し(高度肝機能障害の 1 例では 69%増加)、AUC_{inf}(幾何平均値)はそれぞれ 43%及び 105%増加した(高度肝機能障害の 1 例では 81%増加)。T_{max} 及び T_{1/2} は群間で同様であった。(①p.37)

ex vivo(① p.40)

(ex vivo)

肝機能又は腎機能障害患者での血漿蛋白結合率を ex vivo 試験で測定した結果³⁾、軽度肝機能障害患者では83%と正常肝機能患者との差は認められなかった。一方、中等度及び高度肝機能障害患者での血漿蛋白結合率は77%及び74%であり、中等度及び高度の肝機能障害により若干低下する傾向がみられた。

ex vivo の結果では、軽度肝機能障害時では血漿蛋白結合率に大きな差は示されなかったことから総濃度での

AUC 上昇度が遊離形の AUC 上昇度と同等と考えられる(約 1.4 倍)

一方、中等度、高度肝障害時では血漿蛋白結合率の低下が認められ、fuB として高度肝障害時で 0.26 まで上昇している。軽度障害時の fuB が正常時と同じ 0.17 であると仮定すると、高度肝機能障害患者の fuB は正常時と比較して 1.5 倍(0.26/0.17)上昇している。中等、高度において総濃度の AUC は約 2 倍上昇していることから fuB の上昇度合(1.5 倍)以上に肝固有クリアランスが低下し、肝固有クリアランスの低下度合は 3 倍以上と推察されるため、遊離形の AUC は 3 倍以上上昇している可能性がある。

以上より、中等度、高度肝障害時は投与量を 1/3 から 1/2 程度に減量または投与の可否を考慮する必要がある。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

5) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること

<考察>

静脈内投与したときの半減期は 16.8 時間である(②p.31)。よって、肝機能障害患者のデータの収集期間が 48 時間は全薬物が収集されておらず AUC の値は参考程度であるが、肝クリアランス低下時に血中濃度は上昇する可能性が示唆される。また、肝機能障害の程度によって Cmax の上昇がみられる。Binding sensitive な薬剤であるため、アルブミン生成能が低下している肝機能障害時は血中濃度の上昇に特に注意が必要である。

<腎機能低下患者における薬物動態>(②p.37)

腎機能障害患者における本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度 ^{*1}	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{*2} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (h・ng/mL)	AUC _{0-48h} (h・ng/mL)
正常	11	31.0 (117)	1.02 (0.5, 4.0)	29.3 (56.9)	225 (99)	189 (88)
軽度	10	18.2 (68.6)	1.0 (0.5, 4.3)	33.1 (26.0)	144 (62)	118 (67)
中等度	10	29.6 (92.5)	1.0 (0.5, 2.0)	33.0 (21.5)	223 (77)	177 (77)
重度	6	14.0 (82.2)	0.75 (0.5, 4.0)	27.5 (23.8)	132 (50)	111 (49)

幾何平均値(変動係数%)、*1: クレアチニンクリアランス(以下、「CL_{cr}」)値が 30mL/min 未満では重度、30mL/min 以上 50mL/min 未満では中等度、50mL/min 以上 80mL/min 未満では軽度、80mL/min 以上では正常と判定された、*2: 中央値(範囲)

ex vivo (①p40)

また、正常腎機能患者及び腎機能障害患者(軽度、中等度、及び高度)の血漿蛋白結合率は 82.2~89.8% であり³²⁾、腎機能障害の影響は認められなかった。

ex vivo の結果では、遊離形分率に大きな変動は認められておらず(1.7 倍程度)、総濃度での AUC でも一貫して増加傾向を示していないことから、腎機能障害時による遊離形濃度の変動は少ないと考えられる。

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

腎機能正常群に比べ腎機能障害群(軽度、中等度及び高度)で血漿中濃度の上昇は認められなかった(各群 11、10、及び 6 例)。末期腎疾患患者及び透析を受けている患者での試験は行っていない。

<考察>

静脈内投与したときの半減期は 16.8 時間である(②p.31)。よって、肝機能障害患者のデータの収集期間が 48 時間は全薬物が収集されておらず AUC の値は参考程度であるが、血中濃度の変化は見られない。

文献評価シート

論文名 : Jesús F San-Miguel, Vânia T M Hungria, et al., Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2014;15: 1195–206

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction 1. 研究目的の記載があるか。 再発又は難治性の多発性骨髄腫 (MM) 患者へのパノビノスタット+ボルテゾミブ (BTZ) +デキサメタゾン (Dex) vs プラセボ+ボルテゾミブ (BTZ) +デキサメタゾン (Dex) を比較する	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1196 具体的に記載ないが、効果と安全性についてを比較することが目的であると推察される。
Introduction の限界点 具体的に記載ないが、効果と安全性についてを比較することが目的であると推察される。従来の治療にパノビノスタットの上乗せ効果を検証する		

Method 1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 多施設共同 (215施設、34か国)、無作為化 (1:1)、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1196 日本含む
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 組入基準; 18歳以上の再発又は難治性のMM患者で1-3レジメンの前治療を行っている、PS2以下 (ECOG)、バルプロ酸は5日以内から試験期間中は使用しない。好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、 $CCr \geq 60 mL/min$ 、正常内の電解質、正常内の肝機能値、血清クレアチニン値が通常の1.5倍を超えない。 除外基準; 前治療抵抗性又はBTZ抵抗性のMM患者、研究開始3週間以内にジアセチラーゼ阻害薬を他の治療のために使用している患者、4週間以内に生物学的製剤や経験治療を開始している患者、4週間以内に放射線治療を行っている患者、QT延長やtorsades de pointesの危険性のある薬剤は許可されていない。grade 2以上の末梢神経障害、grade 2以上の下痢、心機能障害 (QTcF greater than 450 ms)、重度の心疾患、心血管疾患 (コントロール不良の高血圧など)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	妥当 ・バルプロ酸は骨髄腫に対するアポトーシス誘導効果があり除外
3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。 p.1196 Procedures、Figure 1 ・試験期間中はクロスオーバーは認めなかった。 ・最大12サイクル ・治療期1は3週間を1サイクルとして8サイクル実施しパノビノスタットは1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10、12日目) 経口投与、プラセボも同様のスケジュールで実施 ・BTZは1.3mg/m ² (体表面積) を週2回、2週間 (1、4、8、11日目) 静脈内に投与 ・Dexは1回20mgをBTZ投与後に使用 第8サイクルのDay 1に臨床的ベネフィット [修正EBMT基準による効果判定で不変 (NC) 以上] が認められた患者は治療期2 (6週間一サイクル) へ移行できる。 減量基準、中止基準も詳細に記載	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	投与量、減量、中止基準に関して記載され、再現可能である。
4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか 主要評価項目: 修正EBMT基準に従った治験責任医師判定に基づくPFS 副次的評価項目: OS、修正EBMT基準に基づく全奏効率 (ORR)、完全奏功CR、nCR、最小走行MRの割合、QOL、安全性、薬物動態	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目は主観が入る余地のある項目である。
5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載が	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	変更なし

あるか。		
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検出についての記載を含む。</p> <p>・パノビノスタット、ボルテゾミブ、デキサメタゾン群の PFS が 10.2 ヶ月、プラセボ、ボルテゾミブ、デキサメタゾン群の PFS が 7.5 ヶ月、ハザード比 0.74 になるように設定。 ・0.05 タイプ I エラー、90%の検出力、ハザード比を 0.74 cumulative type I error of 0.05 and a power of 90% for an assumed HR of 0.74 based on a sequential analysis plan with two planned interim analyses.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.1199 サンプルサイズの情報源は不明</p>
<p>8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 PFS をパノビノスタットを 10.2 ヶ月、プラセボを 7.5 ヶ月（HR0.74）として見込んで設定。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>9. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。 中間解析を 2 回予定していた。 中間解析は 460 例の PFS イベントの内、33%と 80%が生じた時点とした。しかし、2 回目の中間解析は実施しなかった。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>試験の中止基準は記載されていない。 2 回目の中間解析を行わなかったのは 1 回目の時点で差が明らかであると判断したため?? ⇒目標イベント数 460 例の 33%が観察された時点で無益性、80%が観察された時点で有効性の評価を目的とした中間解析を実施 1 回目の中間解析の結果に基づき、試験の継続が勧告された。計画された 2 回目の中間解析は、最終解析を実施する時期と重複する可能性が高くなったため実施されず、試験が継続された。 （審査報告書より）</p>
<p>10. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。 Patients, physicians, and the Novartis clinical trial team were masked to treatment allocation; the statisticians who did data analysis (including B-RB) were masked to treatment allocation until unblinding at the time of the analysis of the primary endpoint.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Novartis がランダム化に関与しているが、主要評価項目に関する解析が行われる段階まで、マスクされているため、ランダム化や評価は適切に行われているとは推察できる。 しかし、介入者への盲検化がどのように行われていたのか、維持できていたのかは不明であり、主要評価項目の結果に影響を与える可能性が残る。</p>
<p>11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 two-sided log-rank test FAS（主要評価項目） 安全性（不明）</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>安全性についての記載がない？ 主要評価項目は服用していない患者も組み入れて解析、安全性は服用していない患者を除外して解析しているため、安全性は FAS、有効性 ITT</p>

<p>12. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。 The funder of the study collaborated with the study steering committee (JFS-M, VTMH, JH, PM, SL, JHL, HE, and PGR) in the study design, data collection, data analysis, and data interpretation, and provided support for preparation of the report.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>役割記載あり (p.1199,p.1205)</p>
<p>Method の限界点 ・介入者への盲検化がどのように行われていたのか、維持できていたのかは不明であり、主要評価項目の結果に影響を与える可能性が残る。</p>		

<p>Results</p>		
<p>12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む Figure2 に記載</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 Figure2 に記載</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>パノビノスタット群では副作用による中止が多い プラセボ群で病気進行による脱落が多い</p>
<p>14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1199 組入れ期間 2010.1.21～2012.2.29</p>
<p>15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 カットオフは2013年9月10日</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p 1201</p>
<p>16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 Table.1</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・ PS0-1 が 9 割を占める(組み入れ基準は PS2 も含まれているが、PS2 は 1 割満たない) ・ 黒人の割合が少なく、日本人の割合も少ない ・ 65 歳未満が約 6 割を占め、高齢者は少ない ・ 前治療でボルテゾミブが入っている患者が 4 割程度
<p>17. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 Figure2 に記載</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>19. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 25%発症した副作用については Table3 に記載 パノビノスタット群で中止に至った副作用は diarrhoea (17 [4%]), peripheral neuropathy (14 [4%]), asthenia or fatigue (22[6%]), thrombocytopenia (six [2%]), and pneumonia (five[1%])</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板減少、白血球減少、好中球減少はパノビノスタット群で発現率が高い傾向 ・
<p>Result の限界点 ・ QOL については別の論文に記載（臨床的な有用性を判断するためには、OS は変化がみられていないため、QOL について評価する必要がある。） ・ パノビノスタット群で副作用による脱落が多くみられている傾向があり、脱落せずに継続していた場合はさらに高い発現率になった可能性がある。</p>		

<p>Discussion</p>		
--------------------------	--	--

<p>21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか In this phase 3 trial in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma, panobinostat, bortezomib, and dexamethasone led to a clinically relevant and significant increase in progression-free survival compared with placebo, bortezomib, and dexamethasone. 統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA 明確な記載はないが、記載あり。	設定根拠の記載はなかったが、事前に設定した HR を下回ったため、臨床的には意味のある結果となったようである。しかし、介入者のブラインドが保っていたかは不明であるため、過大評価されている可能性は残る。OS については差がない。
<p>22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なし。 PS0-1 の再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者へは適応可能であろう。
<p>23. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	明確な記載はない。
<p>24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 In summary, our results show that panobinostat, a drug with a novel mechanism of action, improves progression-free survival when combined with bortezomib and dexamethasone. Together with the results of PANORAMA2,12 which showed the efficacy of panobinostat, bortezomib, and dexamethasone in patients with bortezomib-refractory disease, these findings validate the hypothesis of deacetylase inhibition and suggest that panobinostat could be an important addition to the treatment armamentarium for patients with multiple myeloma.</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	MM 患者の新たな選択肢にはなるが、本論文の時点では再発、難治性の MM 患者に限定した効果である。
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> 設定根拠の記載はなかったが、事前に設定した HR を下回ったため、臨床的には意味のある結果となったようである。しかし、介入者のブラインドが保っていたかは不明であるため、過大評価されている可能性は残る。OS については差がない。 MM 患者の新たな選択肢にはなるが、本論文の時点では再発、難治性の MM 患者に限定した効果である。 今回の試験はボルテゾミブが静注で行われた試験であり、皮下注で行われた場合に同様の結果となるのか不明である。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない