

2020 年 1 月

医療関係者各位

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

CV ポート等を用いてオプジーボ®を投与する場合の 使用上の留意点について

2019年7月に「オプジーボ®とシリコーン製カテーテルの適合性について」において情報提供を行いました。その後、微粒子※¹の安全性・有効性に及ぼす影響を検討するために、既に全例調査において調査票を回収した症例を対象に、CV ポート又は PICC※²の使用の有無や、それらを通じた本剤投与の有無について調査を行いました。また、CV ポート 9 製品及び PICC 4 製品を用い追加の通過性試験を行いました。

このたびこれらの結果（詳細は別紙 1、2 を参照）が得られましたので、報告するとともに、下記にご留意ください。

記

- CV ポート又は PICC からオプジーボ（以下、「本剤」）を投与する場合は、希釈後の最終濃度が 1.9 mg/mL 以上となるように※³調製することを推奨します。
- CV ポート又は PICC 留置時の通液、及び CV ポート又は PICC からの薬剤投与前のフラッシングを、引き続き実施することを推奨します。
- CV ポート又は PICC からの本剤投与にあたっては、引き続き、投与中又は投与後の患者さんの状態を注意深く観察してください。

微粒子の安全性・有効性に及ぼす影響について、CV ポート又は PICC を介して本剤投与が確認された群（CV ポート群）とそれ以外（非 CV ポート群）における全副作用及び重篤な副作用の発現割合、器官別大分類別、動静脈の塞栓及び血栓や過敏症等の特定の副作用別の副作用発現状況を比較検討しました。また、CV ポート又は PICC の使用有無別の抗腫瘍効果について、最終評価時における「有効」以上の患者割合を比較検討しました。その結果、明らかな差異は認められず、CV ポート又は PICC を介した投与が本剤の安全性・有効性に影響する可能性は低いと考えられました。

ただし、個々の副作用で見ると、CV ポート又は PICC を介した投与との因果関係は明ら

かではないものの、非 CV ポート群に比して CV ポート群で発現率の高い事象が認められました。なお、通過性試験を実施した CV ポート及び PICC では、いずれの製品においても本剤を 1.9 mg/mL 以上の濃度で通液した場合には目視可能な微粒子が認められませんでした。また、CV ポート又は PICC に一定量の生理食塩液が通過した後は微粒子の発生がみられなかったとのデータも得ています。

以上を踏まえ、CV ポート又は PICC から本剤を投与する場合は、微粒子の発生リスクを低減するために、念のため希釈後の最終濃度を 1.9 mg/mL 以上に調製して投与することが望ましいと判断しました。1.9 mg/mL 以上の濃度での投与が難しい場合には、別紙 1、別紙 2 を参考にした上で適切な投与法を選択するようお願いいたします。また、CV ポート又は PICC 留置時の通液、及び CV ポート又は PICC からの薬剤投与前のフラッシングは、引き続き実施することを推奨します。

本剤の濃度にかかわらず、CV ポート又は PICC からの投与にあたっては、引き続き、投与中及び投与後の患者さんの状態を注意深く観察してください。

ご不明な点がございましたら小野薬品工業担当者、ブリストル・マイヤーズ スクイブ担当者又はオプジーボ／ヤーボイ専用ダイヤル（0120-080-340、24 時間対応）にご連絡ください。

引き続き本剤の適正使用にご理解とご協力を賜りますよう、よろしくお願いいたします。

※1 2019 年 7 月の「オプジーボ®とシリコーン製カテーテルの適合性について」では「凝集体」と表記していましたが、追加実験において、微粒子に含まれるニボルマブの変性を示唆する結果は認められなかったため、「微粒子」に訂正いたします。

※2 Peripherally inserted central venous catheter：末梢挿入型中心静脈カテーテル

※3 今回の通過性試験において 1.9 mg/mL 以上で微粒子が認められなかったため

オブジーボ®における微粒子の安全性・有効性に及ぼす影響について

要 旨

2019 年 7 月末より、CV ポート又は PICC の使用の有無やそれらを用いた本剤投与の有無について調査して参りました。この度は、本調査へのご理解並びにご協力を賜りましたこと、厚く御礼申し上げます。本調査を終了し、微粒子の安全性・有効性に及ぼす影響について取りまとめましたので、ご報告いたします。

本調査は、2019 年 7 月 19 日時点で全例調査の調査票が固定されている 6,965 例を対象として CV ポート又は PICC の使用状況を調査し、CV ポート等を介して本剤投与が確認された患者群（以下、CV ポート群）及び未使用の患者群（以下、非 CV ポート群）における安全性・有効性を比較検討しました。

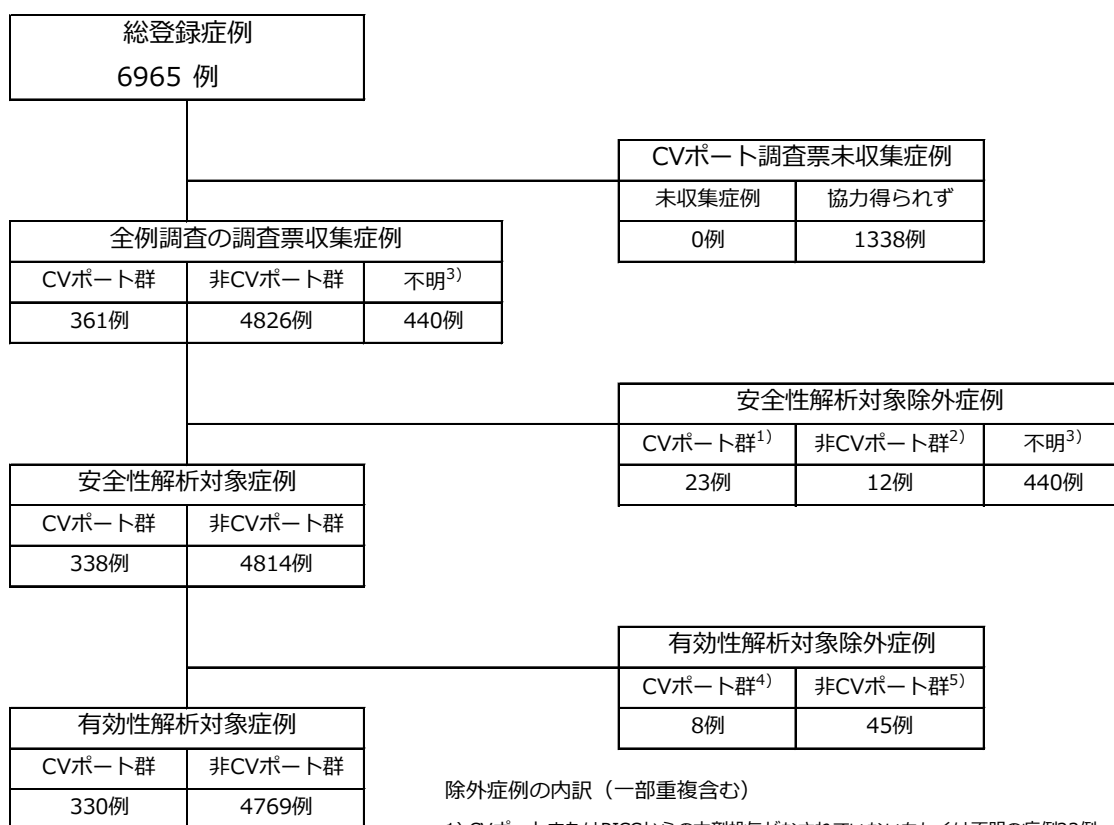
安全性に関して、CV ポート群（338 例）及び非 CV ポート群（4,814 例）における全副作用及び重篤な副作用の発現割合は、全副作用：51.2% vs. 51.5%, $p=0.968$ （カイ 2 乗検定、以下同様）、重篤な副作用：27.8% vs. 24.6%, $p=0.208$ でした。また、器官別大分類別、動静脈の塞栓及び血栓や過敏症等の特定の副作用別の副作用発現状況を比較検討した結果、顕著な差異は認めませんでした。ただし、個々の副作用で見ると、非 CV ポート群と比較して CV ポート群で発現割合が高い副作用（「譫妄」及び「白血球数の増加」）が認められました。これら副作用の発現と CV ポート又は PICC を介した投与との因果関係に関しては、本剤投与による可能性は否定できませんが、CV ポート群では全身状態の不良例がやや高い割合で存在していること、また、原疾患の増悪等に伴い発現した可能性や CV ポート留置の合併症として知られる CV ポート感染等が影響した可能性も考えられます。有効性に関して、CV ポート等の使用有無別の抗腫瘍効果を検討した結果、最終評価時における「有効」以上の患者割合は、CV ポート群（330 例）及び非 CV ポート群（4,769 例）でそれぞれ 27.3%及び 25.0%であり、明らかな差異はありませんでした。

以上の結果から、CV ポート又は PICC からの投与により確認されている微粒子が本剤の安全性・有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられます。

次ページ以降に本調査結果の詳細を報告いたします。

1. 本調査における症例構成

本調査における症例構成を図 1-1 に示します。調査票を回収した 5,627 例のうち、CV ポート又は PICC の使用状況が不明の 440 例等を除く、CV ポート群（PICC を含む、以下省略）338 例と非 CV ポート群 4,814 例を安全性解析対象症例としました。また、各がん種の全例調査における有効性解析対象除外症例を除く、CV ポート群 330 例と非 CV ポート群 4,769 例を有効性解析対象症例としました。なお、調査票を回収した 5,627 例のうち、全例調査におけるがん種ごとの調査票固定症例数は、悪性黒色腫：1,596 例、非小細胞肺癌：2,890 例、腎細胞癌：479 例、頭頸部癌：507 例及びホジキンリンパ腫：155 例でした。



- 1) CVポートまたはPICCからの本剤投与がなされていないもしくは不明の症例23例
- 2) 重複登録2例、有害事象の有無が不明2例、患者登録違反3例、本剤未使用4例、調査担当登録医師以外の医師が記入1例、調査票固定解除症例3例
- 3) CVポートまたはPICCの使用状況が不明の症例440例、本剤未使用1例
- 4) 調査対象のがん種患者以外6例、過去に化学療法未実施2例
- 5) 調査対象のがん種患者以外18例、過去に化学療法未実施27例

図 1-1 症例構成

2. 患者背景

安全性解析対象症例とした CV ポート群 338 例と非 CV ポート群 4,814 例の患者背景を表 1-1 に示します。

表 1-1 患者背景

患者背景要因		CV ポート群		非 CV ポート群	
		症例数	(%)	症例数	(%)
全体		338		4814	
性別	男	206	(60.95)	3227	(67.03)
	女	132	(39.05)	1587	(32.97)
年齢（歳）	15 未満	0	(0.00)	1	(0.02)
	15～65 未満	152	(44.97)	1882	(39.09)
	65～75 未満	136	(40.24)	1889	(39.24)
	75 以上	50	(14.79)	1042	(21.65)
	不明	0	(0.00)	0	(0.00)
	症例数	338		4814	
	平均±標準偏差	63.2±12.9		65.5±11.8	
	中央値	66.0		67.0	
	最小値～最大値	16～88		14～98	
Performance Status (ECOG) (腎細胞癌以外*)	0	107	(32.23)	1655	(37.87)
	1	137	(41.27)	1925	(44.05)
	2	55	(16.57)	552	(12.63)
	3	30	(9.04)	206	(4.71)
	4	3	(0.90)	30	(0.69)
	不明	0	(0.00)	2	(0.05)
病歴の有無	無	111	(32.84)	1707	(35.46)
	有	227	(67.16)	3089	(64.17)
	不明	0	(0.00)	18	(0.37)

* 全例調査における調査票に該当する項目がないがん種について、集計から除外した。

3. CV ポート等使用の有無別の副作用発現状況

3.1 全副作用及び重篤な副作用

表 1-2 に示すように、CV ポート群及び非 CV ポート群における全副作用及び重篤な副作用の発現割合（全副作用：51.18% vs. 51.45%, $p=0.9681$ 、重篤な副作用：27.81% vs. 24.59%, $p=0.2084$ ）に明らかな差異は認められませんでした。

表 1-2 CV ポート等使用の有無別の副作用発現状況

	CVポート群			非CVポート群			カイ2乗検定 ¹⁾		2群間での発現率 (%)の差および差の 95%信頼区間 ²⁾	
	症例数	発現例数	(%)	症例数	発現例数	(%)				
全副作用	338	173	(51.18)	4814	2477	(51.45)	$p=0.9681$	N.S.	-0.27	[-5.78, 5.24]
重篤な副作用		94	(27.81)		1184	(24.59)	$p=0.2084$	N.S.	3.22	[-1.71, 8.14]

1) N.S.: $p \geq 0.05$ 連続補正ありの値を算出した。

2) wald 型の 95%信頼区間を算出した。

3.2 器官別大分類の副作用

CV ポート群及び非 CV ポート群における SOC^{*1} 別の副作用（全体）及び重篤な副作用の発現状況を表 1-3 及び表 1-4 に示しました。また、いずれかの群で 1%以上の割合で認められた副作用の発現状況を表 1-5 に示しました。

「SOC：精神障害」を除き、非 CV ポート群と比較して CV ポート群における発現割合が有意に増加した副作用の分類はありませんでした。ただし、CV ポート群において「SOC：精神障害」あるいは 1%以上の割合で認められた副作用のうち、非 CV ポート群と比較して CV ポート群で有意に高かった事象は、「譫妄 3 例（0.89%）」及び「白血球数の増加：4 例（1.18%）」でした。これら副作用の発現と CV ポート又は PICC を介した投与との因果関係に関しては、本剤投与による可能性は否定できませんが、CV ポート群では全身状態の不良例がやや高い割合で存在していること、また、原疾患の増悪等に伴い発現した可能性や CV ポート留置の合併症として知られる CV ポート感染等が影響した可能性も考えられます。

*1) SOC：System Organ Class（器官別大分類）：MedDRA の用語を、病因学別、発現部位別又は目的別にグループ化したもの。

表 1-3 SOC 別副作用（全体）の発現状況

副作用の種類（SOC・PT）	CV ポート群		非 CV ポート群		カイ 2 乗検定 ¹⁾	2 群間での発現率（％）の差および差の 95%信頼区間 ²⁾	
	例数	(%)	例数	(%)			
感染症および寄生虫症	19	(5.62)	195	(4.05)	p=0.2084 N.S.	1.57	[-0.95 ,4.09]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.59)	35	(0.73)	p=1.0000 N.S.	-0.14	[-0.99 ,0.72]
血液およびリンパ系障害	7	(2.07)	78	(1.62)	p=0.6833 N.S.	0.45	[-1.11 ,2.01]
免疫系障害	2	(0.59)	14	(0.29)	p=0.6488 N.S.	0.30	[-0.53 ,1.13]
内分泌障害	46	(13.61)	638	(13.25)	p=0.9173 N.S.	0.36	[-3.42 ,4.14]
代謝および栄養障害	10	(2.96)	192	(3.99)	p=0.4249 N.S.	-1.03	[-2.92 ,0.86]
精神障害	4	(1.18)	13	(0.27)	p=0.0193 *	0.91	[-0.25 ,2.08]
譫妄	3	(0.89)	3	(0.06)	p=0.0005 *	0.83	[-0.18 ,1.83]
神経系障害	5	(1.48)	164	(3.41)	p=0.0775 N.S.	-1.93	[-3.31 ,-0.54]
眼障害	3	(0.89)	45	(0.93)	p=1.0000 N.S.	-0.05	[-1.08 ,0.99]
耳および迷路障害	0	(0.00)	4	(0.08)	p=1.0000 N.S.	-0.08	[-0.16 ,0.00]
心臓障害	2	(0.59)	46	(0.96)	p=0.7038 N.S.	-0.36	[-1.23 ,0.50]
血管障害	0	(0.00)	51	(1.06)	p=0.1058 N.S.	-1.06	[-1.35 ,-0.77]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38	(11.24)	451	(9.37)	p=0.2982 N.S.	1.87	[-1.59 ,5.34]
胃腸障害	26	(7.69)	412	(8.56)	p=0.6520 N.S.	-0.87	[-3.81 ,2.08]
肝胆道系障害	19	(5.62)	230	(4.78)	p=0.5701 N.S.	0.84	[-1.68 ,3.37]
皮膚および皮下組織障害	30	(8.88)	539	(11.20)	p=0.2202 N.S.	-2.32	[-5.48 ,0.84]
筋骨格系および結合組織障害	4	(1.18)	126	(2.62)	p=0.1483 N.S.	-1.43	[-2.67 ,-0.20]
腎および尿路障害	11	(3.25)	85	(1.77)	p=0.0804 N.S.	1.49	[-0.44 ,3.42]
生殖系および乳房障害	1	(0.30)	1	(0.02)	p=0.2921 N.S.	0.28	[-0.31 ,0.86]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.00)	1	(0.02)	p=1.0000 N.S.	-0.02	[-0.06 ,0.02]
一般・全身障害および投与部位の状態	22	(6.51)	399	(8.29)	p=0.2929 N.S.	-1.78	[-4.52 ,0.96]
臨床検査	34	(10.06)	618	(12.84)	p=0.1614 N.S.	-2.78	[-6.12 ,0.56]
傷害、中毒および処置合併症	15	(4.44)	155	(3.22)	p=0.2917 N.S.	1.22	[-1.03 ,3.47]

各表における副作用の種類は MedDRA/J Ver. 22.0 を用いて表示した。（以下同様）

1) N.S.: $p \geq 0.05$, *: $p < 0.05$ 連続補正ありの値を算出した。

2) wald 型の 95%信頼区間を算出した。

表 1-4 SOC 別重篤な副作用発現状況

副作用の種類 (SOC・PT)	CV ポート群		非 CV ポート群		カイ 2 乗検定 ¹⁾	2 群間での発現率 (%) の差および差の 95%信頼区間 ²⁾	
	例数	(%)	例数	(%)			
感染症および寄生虫症	13	(3.85)	126	(2.62)	p=0.2403 N.S.	1.23	[-0.87 ,3.33]
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	(0.59)	29	(0.60)	p=1.0000 N.S.	-0.01	[-0.86 ,0.84]
血液およびリンパ系障害	5	(1.48)	50	(1.04)	p=0.6254 N.S.	0.44	[-0.88 ,1.76]
免疫系障害	2	(0.59)	11	(0.23)	p=0.4679 N.S.	0.36	[-0.47 ,1.19]
内分泌障害	10	(2.96)	162	(3.37)	p=0.8060 N.S.	-0.41	[-2.28 ,1.47]
代謝および栄養障害	5	(1.48)	94	(1.95)	p=0.6834 N.S.	-0.47	[-1.82 ,0.87]
精神障害	2	(0.59)	2	(0.04)	p=0.0124 *	0.55	[-0.27 ,1.37]
譫妄	2	(0.59)	2	(0.04)	p=0.0124 *	0.55	[-0.27 ,1.37]
神経系障害	3	(0.89)	73	(1.52)	p=0.4879 N.S.	-0.63	[-1.69 ,0.43]
眼障害	0	(0.00)	25	(0.52)	p=0.3559 N.S.	-0.52	[-0.72 , -0.32]
耳および迷路障害	0	(0.00)	3	(0.06)	p=1.0000 N.S.	-0.06	[-0.13 ,0.01]
心臓障害	2	(0.59)	31	(0.64)	p=1.0000 N.S.	-0.05	[-0.90 ,0.80]
血管障害	0	(0.00)	24	(0.50)	p=0.3746 N.S.	-0.50	[-0.70 , -0.30]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(10.36)	383	(7.96)	p=0.1447 N.S.	2.40	[-0.94 ,5.74]
胃腸障害	14	(4.14)	159	(3.30)	p=0.5018 N.S.	0.84	[-1.34 ,3.02]
肝胆道系障害	10	(2.96)	86	(1.79)	p=0.1827 N.S.	1.17	[-0.67 ,3.02]
皮膚および皮下組織障害	8	(2.37)	69	(1.43)	p=0.2562 N.S.	0.93	[-0.72 ,2.59]
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.30)	50	(1.04)	p=0.2941 N.S.	-0.74	[-1.39 , -0.10]
腎および尿路障害	5	(1.48)	51	(1.06)	p=0.6539 N.S.	0.42	[-0.90 ,1.74]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.00)	1	(0.02)	p=1.0000 N.S.	-0.02	[-0.06 ,0.02]
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(1.48)	78	(1.62)	p=1.0000 N.S.	-0.14	[-1.48 ,1.19]
臨床検査	6	(1.78)	86	(1.79)	p=1.0000 N.S.	-0.01	[-1.47 ,1.45]
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.89)	42	(0.87)	p=1.0000 N.S.	0.02	[-1.02 ,1.05]

1) N.S.:p>=0.05, *:p<0.05 連続補正ありの値を算出した。

2) wald 型の 95%信頼区間を算出した。

表 1-5 SOC 別副作用発現状況：いずれかの群で発現割合が 1%以上

副作用の種類 (SOC・PT)	CV ポート群		非 CV ポート群		カイ 2 乗 検定 ¹⁾	2 群間での発現率 (%) の 差および差の 95%信頼区間 ²⁾	
	例数	(%)	例数	(%)			
感染症および寄生虫症	19	(5.62)	195	(4.05)	p=0.2084 N.S.	1.57	[-0.95 ,4.09]
肺炎	4	(1.18)	42	(0.87)	p=0.7730 N.S.	0.31	[-0.87 ,1.49]
血液およびリンパ系障害	7	(2.07)	78	(1.62)	p=0.6833 N.S.	0.45	[-1.11 ,2.01]
内分泌障害	46	(13.61)	638	(13.25)	p=0.9173 N.S.	0.36	[-3.42 ,4.14]
副腎機能不全	3	(0.89)	53	(1.10)	p=0.9248 N.S.	-0.21	[-1.26 ,0.83]
甲状腺機能亢進症	5	(1.48)	135	(2.80)	p=0.2022 N.S.	-1.33	[-2.69 ,0.04]
甲状腺機能低下症	36	(10.65)	427	(8.87)	p=0.3133 N.S.	1.78	[-1.60 ,5.17]
代謝および栄養障害	10	(2.96)	192	(3.99)	p=0.4249 N.S.	-1.03	[-2.92 ,0.86]
食欲減退	3	(0.89)	105	(2.18)	p=0.1590 N.S.	-1.29	[-2.38 , -0.21]
精神障害	4	(1.18)	13	(0.27)	p=0.0193 *	0.91	[-0.25 ,2.08]
神経系障害	5	(1.48)	164	(3.41)	p=0.0775 N.S.	-1.93	[-3.31 , -0.54]
血管障害	0	(0.00)	51	(1.06)	p=0.1058 N.S.	-1.06	[-1.35 , -0.77]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38	(11.24)	451	(9.37)	p=0.2982 N.S.	1.87	[-1.59 ,5.34]
間質性肺疾患	21	(6.21)	250	(5.19)	p=0.4928 N.S.	1.02	[-1.63 ,3.67]
胃腸障害	26	(7.69)	412	(8.56)	p=0.6520 N.S.	-0.87	[-3.81 ,2.08]
大腸炎	6	(1.78)	49	(1.02)	p=0.3003 N.S.	0.76	[-0.68 ,2.19]
下痢	14	(4.14)	211	(4.38)	p=0.9427 N.S.	-0.24	[-2.44 ,1.96]
悪心	3	(0.89)	61	(1.27)	p=0.7226 N.S.	-0.38	[-1.43 ,0.67]
肝胆道系障害	19	(5.62)	230	(4.78)	p=0.5701 N.S.	0.84	[-1.68 ,3.37]
肝機能異常	13	(3.85)	185	(3.84)	p=1.0000 N.S.	0.00	[-2.12 ,2.12]
皮膚および皮下組織障害	30	(8.88)	539	(11.20)	p=0.2202 N.S.	-2.32	[-5.48 ,0.84]
白斑	5	(1.48)	96	(1.99)	p=0.6476 N.S.	-0.51	[-1.86 ,0.83]
そう痒症	4	(1.18)	116	(2.41)	p=0.2083 N.S.	-1.23	[-2.46 ,0.01]
発疹	10	(2.96)	167	(3.47)	p=0.7312 N.S.	-0.51	[-2.39 ,1.37]
筋骨格系および結合組織障害	4	(1.18)	126	(2.62)	p=0.1483 N.S.	-1.43	[-2.67 , -0.20]
腎および尿路障害	11	(3.25)	85	(1.77)	p=0.0804 N.S.	1.49	[-0.44 ,3.42]
腎障害	4	(1.18)	23	(0.48)	p=0.1779 N.S.	0.71	[-0.46 ,1.87]
一般・全身障害および投与部位の状態	22	(6.51)	399	(8.29)	p=0.2929 N.S.	-1.78	[-4.52 ,0.96]
倦怠感	11	(3.25)	155	(3.22)	p=1.0000 N.S.	0.03	[-1.92 ,1.99]
発熱	8	(2.37)	181	(3.76)	p=0.2431 N.S.	-1.39	[-3.10 ,0.31]

表 1-5 SOC 別副作用発現状況：いずれかの群で発現割合が1%以上（つづき）

副作用の種類（SOC・PT）	CV ポート群		非 CV ポート群		カイ 2 乗 検定 ¹⁾	2 群間での発現率（%）の 差および差の 95%信頼区間 ²⁾ 例数	
	例数	(%)	例数	(%)			
臨床検査	34	(10.06)	618	(12.84)	p=0.1614 N.S.	-2.78	[-6.12 ,0.56]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(3.25)	178	(3.70)	p=0.7877 N.S.	-0.44	[-2.41 ,1.52]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(3.85)	228	(4.74)	p=0.5380 N.S.	-0.89	[-3.03 ,1.25]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	(1.48)	75	(1.56)	p=1.0000 N.S.	-0.08	[-1.41 ,1.26]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	(2.37)	128	(2.66)	p=0.8821 N.S.	-0.29	[-1.98 ,1.39]
白血球数増加	4	(1.18)	10	(0.21)	p=0.0053 *	0.98	[-0.18 ,2.14]
血中アルカリホスファターゼ増加	8	(2.37)	133	(2.76)	p=0.7958 N.S.	-0.40	[-2.08 ,1.29]
傷害、中毒および処置合併症	15	(4.44)	155	(3.22)	p=0.2917 N.S.	1.22	[-1.03 ,3.47]
注入に伴う反応	14	(4.14)	136	(2.83)	p=0.2207 N.S.	1.32	[-0.86 ,3.49]

1) N.S.: $p \geq 0.05$, *: $p < 0.05$ 連続補正ありの値を算出した。

2) wald 型の 95%信頼区間を算出した。

3.3 特定の副作用（SMQ*²別）

「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」、「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」、「過敏症」、「口腔咽頭のアレルギー状態」の特定の副作用（SMQ）別副作用発現状況について表 1-6 に示しました。いずれの SMQ 別副作用の発現状況においても、CV ポート群と非 CV ポート群に明らかな差異はありませんでした。

*2) SMQ：Standard MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）：MedDRA の用語を特定の医学的状态に関連付け、グループ化したもの。

表 1-6 SMQ 別副作用の発現状況

特定の副作用	CV ポート群		非 CV ポート群			カイ 2 乗検定 ¹⁾	2 群間での発現率 (%) の差および 差の 95%信頼区間 ²⁾	
	発現 症例数	(%)	発現 件数	発現 症例数	(%)	発現 件数		
動脈の塞栓および血栓	0	(0.00)	0	7	(0.15)	7	p=1.0000	N.S. -0.15 [-0.25 , -0.04]
静脈の塞栓および血栓	0	(0.00)	0	23	(0.48)	27	p=0.3944	N.S. -0.48 [-0.67 , -0.28]
血管タイプ不明あるいは混合型 の塞栓および血栓	3	(0.89)	3	31	(0.64)	33	p=0.8515	N.S. 0.24 [-0.78 , 1.27]
アナフィラキシー反応	0	(0.00)	0	1	(0.02)	1	p=1.0000	N.S. -0.02 [-0.06 , 0.02]
血管浮腫	3	(0.89)	3	16	(0.33)	18	p=0.2446	N.S. 0.56 [-0.46 , 1.57]
過敏症	35	(10.36)	37	421	(8.75)	483	p=0.3638	N.S. 1.61 [-1.73 , 4.95]
口腔咽頭のアレルギー状態	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0	-	- -

1) N.S.:p>=0.05 連続補正ありの値を算出した。

2) wald 型の 95%信頼区間を算出した。

4. CV ポート等使用の有無別の抗腫瘍効果

有効性解析対象集団とした CV ポート群 330 例と非 CV ポート群 4,769 例について、抗腫瘍効果の分布を表 1-7 に示しました。最終評価時における「有効」以上の患者割合は、CV ポート群及び非 CV ポート群でそれぞれ 27.27%及び 24.97%であり、明らかな差異はありませんでした。

表 1-7 抗腫瘍効果の分布

投与群	時期 ¹⁾	症例数	抗腫瘍効果				
			著効 (%)	有効 (%)	不変 (%)	悪化 (%)	判定不能 (%)
CV ポート群	6 カ月後	330	27 (8.18)	58 (17.58)	88 (26.67)	134 (40.61)	23 (6.97)
	12 カ月後	97	20 (20.62)	33 (34.02)	29 (29.90)	12 (12.37)	3 (3.09)
	最終評価時	330	33 (10.00)	57 (17.27)	83 (25.15)	134 (40.61)	23 (6.97)
非 CV ポート群	6 カ月後	4769	210 (4.40)	908 (19.04)	1089 (22.83)	2236 (46.89)	326 (6.84)
	12 カ月後	1931	228 (11.81)	688 (35.63)	534 (27.65)	450 (23.30)	31 (1.61)
	最終評価時	4769	268 (5.62)	923 (19.35)	1064 (22.31)	2196 (46.05)	318 (6.67)

投与群	時期 ¹⁾	症例数	「有効」以上の患者割合	カイ 2 乗検定 ²⁾	2 群間での「有効」以上の患者割合 (%) の差および差の 95%信頼区間 ³⁾
CV ポート群	6 カ月後	330	85 (25.76)	p=0.3731 N.S.	2.31 [-2.55 ,7.18]
	12 カ月後	97	53 (54.64)	p=0.2000 N.S.	7.20 [-2.95 ,17.36]
	最終評価時	330	90 (27.27)	p=0.3867 N.S.	2.30 [-2.66 ,7.26]
非 CV ポート群	6 カ月後	4769	1118 (23.44)		
	12 カ月後	1931	916 (47.44)	—	—
	最終評価時	4769	1191 (24.97)		

1) 最終評価時について、12 カ月後の抗腫瘍効果が未記載の場合は、6 カ月後の抗腫瘍効果を採用した。（頭頸部癌を除く）

2) N.S.:p>=0.05 「有効」以上、「有効」以下で分類したカテゴリにて検定を実施。連続補正ありの値を算出した。

3) wald 型の 95%信頼区間を算出した。

5. まとめ

CV ポート群及び非 CV ポート群における全副作用及び重篤な副作用の発現割合、器官別大分類別、動静脈の塞栓及び血栓や過敏症等の特定の副作用別の副作用発現状況を比較検討した結果、顕著な差異は認められませんでした。ただし、個々の副作用で見ると、非 CV ポート群と比較して CV ポート群で発現割合が高い副作用が認められました。これら副作用の発現と CV ポート又は PICC を介した投与との因果関係に関しては、本剤投与による可能性は否定できませんが、CV ポート群では全身状態の不良例がやや高い割合で存在していること、また、原疾患の増悪等に伴い発現した可能性や CV ポート留置の合併症として知られる CV ポート感染等が影響した可能性も考えられます。また、CV ポート等の使用有無別の抗腫瘍効果について、最終評価時における「有効」以上の患者割合に明らかな差異はありませんでした。

以上のことから、CV ポート又は PICC からの投与により確認されている微粒子が本剤の安全性・有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられます。

CV ポート 9 製品及び PICC 4 製品を用いた 追加の通過性試験について

追加の通過性試験の試験方法、通液条件及び試験結果を以下に示します。

1. 試験方法

CV ポートを生理食塩液 20 mL (PICC は 10 mL) でフラッシングを行った。フラッシング終了後、調製したオプジーボ希釈液に輸液セット及び CV ポート又は PICC を接続し、輸液ポンプを用いて通液を開始した。開始直後に約 5 mL サンプルングし、目視で外観（性状）を確認した。試験回数は 3 回とした。

2. 通液条件

CV ポートは生理食塩液 20 mL (PICC は 10 mL) でフラッシング後に、現在の添付文書に記載されている本剤の投与方法に則し、医療現場で広く採用されている投与条件を反映した以下の薬液濃度並びに投与速度の組み合わせで通液した。

- ニボルマブ濃度：0.8 mg/mL, 1.9 mg/mL, 2.4 mg/mL
 - 0.8 mg/mL：80 mg（8 mL）を生理食塩液に希釈し、100 mL とした
 - 1.9 mg/mL：240 mg（24 mL）を生理食塩液に希釈し、124 mL とした
 - 2.4 mg/mL：240 mg（24 mL）を生理食塩液に希釈し、100 mL とした
- 投与速度：200 mL/時間（30 分で 100 mL 投与）もしくは 100 mL/時間（60 分で 100 mL 投与）

3. 試験結果

試験結果を表 2-1 に示した。

表 2-1 の①～⑤及び⑦～⑨については、投与速度（100 mL/時間及び 200 mL/時間）、ニボルマブ濃度（0.8 mg/mL、1.9 mg/mL 及び 2.4 mg/mL）に関係なく、外観（性状）では微粒子を認めなかった。

表 2-1 の⑥については、一部条件（投与速度：100 mL/時間、ニボルマブ濃度：0.8 mg/mL、2.4 mg/mL）において外観（性状）で微粒子を認めた。認められた微粒子を成分分析した結果、P-U セルサイトポートのカテーテルに抗血栓性を付与するためにコーティングされたヘパリン化親水性材料由来の成分であり、医療機器製造販売業者によれば、臨床使用上特に問題はないとされている。したがって、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は極めて小さいものと考えられる。

表 2-1 の⑩～⑬は、1.9 mg/mL 及び 2.4 mg/mL のニボルマブ濃度においては、100 mL/時間及び 200 mL/時間のいずれの投与速度でも、外観（性状）では微粒子を認めなかった。一方、0.8 mg/mL のニボルマブ濃度では、100 mL/時間及び 200 mL/時間のいずれの投与速度でも外観（性状）で微粒子を認めた。

外観（性状）で認められた微粒子の成分分析を行ったところ、ニボルマブの変性を示唆する結果は認められなかったものの、シリコーンオイルの油滴周辺にニボルマブが存在することが確認された。

4. 微粒子発生に関するその他の情報

(1) 繰り返し通液の検討

別途表 2-1 の⑩及び⑫の製品について 0.8 mg/mL のニボルマブ溶液 100 mL を繰り返し通液（n=3）したところ、初回の通液ではいずれも外観（性状）で微粒子を認めたが、続けて同液 100 mL を通液したところ、2回目以降からは外観（性状）で微粒子を認めなかった。試験結果を表 2-2 に示した。

(2) 本剤投与前の通液量が及ぼす影響の検討

表 2-1 の⑩の製品には生理食塩液 500 mL を、表 2-1 の⑫の製品には生理食塩液 100 mL を通液してから 0.8 mg/mL のニボルマブ溶液 100 mL を通液（n=3）したところ、外観（性状）で微粒子を認めなかった。試験結果を表 2-3 に示した。

表 2-1. 今回の通過性試験結果

	品名 ¹⁾ メーカー / 品番	カテーテル 材質 ²⁾	先端の スリット ³⁾	濃度 (mg/mL)	投与速度: 200 mL/時間	投与速度: 100 mL/時間
					外観 (性状)	外観 (性状)
①	パワーポート MRI isp (クロノフレックスカテーテルタイプ) メディコン / 1806060J	P	なし	0.8	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
②	パワーポートスリム (クロノフレックスカテーテルタイプ) メディコン / 1716000J	P	なし	0.8	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
③	オルカ CV キット (IV カテーテル) パイオラックスメディカルデバイス (住友ベークライト) / MD-90991	P	あり	0.8	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
④	オルフィス CV キット Neo パイオラックスメディカルデバイス (住友ベークライト) / MD-90996	P	あり	0.8	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
⑤	ソファポート ニプロ (TKB (東機質)) / 24-076	S	なし	0.8	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
⑥	P-U セルサイトポート 東レ / PSKJ5030SV	P	なし	0.8	微粒子を認めなかった	微粒子を認めた ⁴⁾
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めた ⁴⁾
⑦	パワーPICC (4Fr シングルルーメン MST) メディコン / 3174118J	P	なし	0.8	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
⑧	PICC キット (スルーザカニューラタイプ) (4Fr シングルルーメン) 日本コヴィディエン / 1940-23-P	P	なし	0.8	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
⑨	ARROW PIC カテーテルキット HP (4Fr シングルルーメン) テレフレックスメディカルジャパン / PR-35041-HPSM	P	なし	0.8	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
⑩	バード X-ポート isp (グローションカテーテルタイプ) メディコン / 7707540	S	あり	0.8	微粒子を認めた	微粒子を認めた
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
⑪	パワーポート MRI isp (グローションカテーテルタイプ) メディコン / 9808560	S	あり	0.8	微粒子を認めた	微粒子を認めた
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
⑫	マイクロニードルポート 日本コヴィディエン / 1405-08ZA	S	あり	0.8	微粒子を認めた	微粒子を認めた
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
⑬	グローションカテーテル (NXT・4Fr シングルルーメン) メディコン / 7617405	S	あり	0.8	微粒子を認めた	微粒子を認めた
				1.9	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
				2.4	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった

1) CV ポート製品: ①～⑥、⑩～⑫ PICC 製品: ⑦～⑨、⑬

2) S: シリコン製、P: ポリウレタン製

3) カテーテル先端のスリット構造の有無を示した。

4) 一部の条件で微粒子を認めた。微粒子を成分分析した結果、P-U セルサイトポートのカテーテルに抗血栓性を付与するためにコーティングされたヘパリン化親水性材料由来の成分であり、医療機器製造販売業者によれば、臨床使用上特に問題はないとされている。したがって、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は極めて小さいものと考えられる。

表 2-2. 繰り返し通液の検討結果

通液回数	⑩バード X-ポート isp	⑫マイクロニードルポート
	外観（性状）	外観（性状）
1 回目（100 mL）	微粒子を認めた	微粒子を認めた
2 回目（200 mL）	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
3 回目（300 mL）	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった
4 回目（400 mL）	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった

表 2-3. 本剤投与前の通液量が及ぼす影響の検討結果※

通液量	⑩バード X-ポート isp	⑫マイクロニードルポート
	外観（性状）	外観（性状）
100 mL	微粒子を認めた	微粒子を認めなかった
200 mL	微粒子を認めた	
300 mL	微粒子を認めた	
400 mL	微粒子を認めた	
500 mL	微粒子を認めなかった	微粒子を認めなかった

※本剤投与前に毎回必要な通液量を意味するものではない