

薬生薬審発 0621 第 2 号
令和 3 年 6 月 21 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（非小細胞肺癌）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成しています。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg）を非小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項については、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌及び食道癌）の一部改正について」（令和 2 年 11 月 27 日付け薬生薬審発 1127 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示しています。

今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構により行われたニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の非小細胞肺癌を対象とした新たな臨床試験成績に関する評価を踏まえ、上記の留意事項について、別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
4 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35） プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）272 例を対象に、ドセタキセルを対照として、<u>本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した（本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例）</u>。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」という。）（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で 9.23 [7.33～13.27] カ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13～7.33] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.59 [96.85%信頼区間：0.43～0.81]、p=0.0002 [層別 log-rank 検定]）。	4 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35） プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）272 例（本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」という。）（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で 9.23 [7.33～13.27] カ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13～7.33] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.59 [96.85%信頼区間：0.43～0.81]、p=0.0002 [層別 log-rank 検定]）。
5 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39） プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）582 例を対象	5 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39） プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）582 例（本剤群 292 例、

	に、ドセタキセルを対照として、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した（本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例）。主要評価項目である OS（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で 12.19[9.66～14.98] カ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05～10.68] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73 [95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015 [層別 log-rank 検定]）。		ドセタキセル群 290 例を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である OS（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で 12.19 [9.66～14.98] カ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05～10.68] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73 [95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015 [層別 log-rank 検定]）。
6 ページ	③国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52 試験） <u>化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び ROS1 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 550 例（日本人患者 371 例を含む。）を対象に、プラセボとベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」という。）及びプラチナ製剤を含む化学療法の併用投与を対照として、本剤とベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与（以下、「NIVO/BV/Chemo」という。）の有効性及び安全性を検討した（NIVO/BV/Chemo*¹群 275 例、対照群 275 例）。主要評価項目である無増悪生存期間（以下、「PFS」という。）（中央値 [95%信頼区間]）は、NIVO/BV/Chemo 群で 12.12 [9.76～14.00] カ月、対照群で 8.11 [6.97～8.54] カ月であり、</u>		（③ 追加）

	<u>NIVO/BV/Chemo はプラセボとベバシズマブ及び プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与に対し統 計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.56 [96.37%信頼区間:0.43～0.71]、$p<0.0001$[層別 log- rank 検定]）。</u> <u>*1：本剤 360 mg 及び化学療法を 3 週間間隔で点滴 静注した。化学療法は、カルボプラチン、パクリタ キセル及びベバシズマブを、3 週間を 1 サイクル として最大 6 サイクル実施し、6 サイクルの化学 療法実施後は本剤及びベバシズマブの併用投与に よる維持療法も実施可能とした。</u> <u>（図 略）</u> <u>図 4 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 （ONO-4538-52 試験）（無作為化された集団、 NIVO/BV/Chemo 群と対照群との比較）</u> <u>（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性）</u> <u>国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52 試験）に組み 入れられた患者のデータに基づき、PD-L1 発現率 別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結 果は以下のとおりであった。</u> <u>有効性に関しては、表 1 のとおりであった。</u> <u>なお、PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性ブ</u>		
--	--	--	--

	ロファイルは同様であった。 <u>表 1 PD-L1 発現率別の OS 追加解析時の有効性 (ONO-4538-52 試験)</u> <u>(表 略)</u>		
8 ページ	①国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験) 化学療法未治療の <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 719 例 (日本人患者 50 例を含む。) を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与を対照として、<u>本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「イピリムマブ」という。)</u> 及び <u>プラチナ製剤を含む化学療法との併用投与 (以下、「NIVO/IPI/Chemo」という。)</u> の有効性及び安全性を検討した (<u>NIVO/IPI/Chemo^{*1} 群 361 例、対照^{*2} 群 358 例</u>)。主要評価項目である OS (中央値 [95%信頼区間]) は、NIVO/IPI/Chemo 群で 14.13 [13.24～16.16] カ月、対照群で 10.74 [9.46～12.45] カ月であり、NIVO/IPI/Chemo はプラチナ製剤を含む化学療法の併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.69 [96.71%信頼区間 : 0.55～0.87]、p=0.0006 [層別 log-rank 検定])。	7 ページ	①国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験) 化学療法未治療の <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 719 例 (日本人患者 50 例を含む。本剤とイピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与 (以下、「NIVO/IPI/Chemo」という。)^{*1}群 361 例、対照群 358 例) を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与^{*2}を対照として、NIVO/IPI/Chemo 群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である OS (中央値 [95%信頼区間]) は、NIVO/IPI/Chemo 群で 14.13 [13.24～16.16] カ月、対照群で 10.74 [9.46～12.45] カ月であり、NIVO/IPI/Chemo 投与はプラチナ製剤を含む化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.69 [96.71%信頼区間 : 0.55～0.87]、p=0.0006 [層別 log-rank 検定])。
9 ページ	②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227 試	8 ページ	②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227 試

	験) (N Engl J Med 2019; 381:2020-31) (Part 1a) 化学療法未治療で PD-L1 発現率が 1%以上かつ <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 793 例 (日本人患者 89 例を含む。)を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与を対照として、<u>本剤とイピリウムマブとの併用投与 (以下、「NIVO/IPI」という。)</u>の有効性及び安全性を検討した (NIVO/IPI^{*1}群 396 例、対照^{*2}群 397 例)。本試験の主要評価項目である OS (中央値 [95%信頼区間]) は、NIVO/IPI 群で 17.08 [14.95~20.07] カ月、対照群で 14.88 [12.71~16.72] カ月であり、NIVO/IPI はプラチナ製剤を含む化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.79 [97.72%信頼区間: 0.65~0.96]、p=0.0066 [層別 log-rank 検定])。		験) (N Engl J Med 2019; 381:2020-31) (Part 1a) 化学療法未治療で PD-L1 発現率が 1%以上かつ <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 793 例 (日本人患者 89 例を含む。本剤とイピリウムマブとの併用投与 (以下、「NIVO/IPI」という。)^{*1}群 396 例、対照群 397 例)を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与^{*2}を対照として、NIVO/IPI 群の有効性及び安全性を検討した。本試験の主要評価項目である OS (中央値 [95%信頼区間]) は、NIVO/IPI 群で 17.08 [14.95~20.07] カ月、対照群で 14.88 [12.71~16.72] カ月であり、NIVO/IPI 投与はプラチナ製剤を含む化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.79 [97.72%信頼区間: 0.65~0.96]、p=0.0066 [層別 log-rank 検定])。
10 ページ	(Part 1b) 化学療法未治療で PD-L1 発現率が 1%未満かつ <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 550 例 (日本人患者 79 例を含む。)を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与を対照として、<u>本</u>	9 ページ	(Part 1b) 化学療法未治療で PD-L1 発現率が 1%未満かつ <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 550 例 (日本人患者 79 例を含む。本剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与 (以下、「NIVO/Chemo」

剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与（以下、「NIVO/Chemo」という。）及び NIVO/IPI の有効性及び安全性を検討した（NIVO/Chemo^{*1} 群 177 例、NIVO/IPI 群 187 例、対照群 186 例）。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である NIVO/Chemo 群と対照群の PFS（中央値 [95%信頼区間]）は、NIVO/Chemo 群で 5.55 [4.63～6.90] カ月、対照群で 4.70 [4.21～5.59] カ月であり、NIVO/Chemo はプラチナ製剤を含む化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73 [97.72%信頼区間：0.56～0.95]、p=0.0070 [層別 log-rank 検定]）。 なお、探索的な解析結果であるが、組織型別の NIVO/Chemo 群と対照群の PFS のハザード比[95%信頼区間] は、扁平上皮癌で 0.94 [0.56～1.56]、非扁平上皮癌で 0.66 [0.49～0.90] であった。 *1：本剤 360 mg を 3 週間間隔及び化学療法を 3 週間間隔で点滴静注した。化学療法は、組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）に基づいた化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）を、3 週間で 1 サイクルとして 4 サイクル実施し、非扁平上皮	という。）^{*1}群 177 例、NIVO/IPI 群 187 例、対照群 186 例）を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与^{*2}を対照として、NIVO/Chemo 群及び NIVO/IPI 群の有効性及び安全性を検討した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である NIVO/Chemo 群と対照群の無増悪生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、NIVO/Chemo 群で 5.55 [4.63～6.90] カ月、対照群で 4.70 [4.21～5.59] カ月であり、NIVO/Chemo 投与はプラチナ製剤を含む化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73 [97.72%信頼区間：0.56～0.95]、p=0.0070 [層別 log-rank 検定]）。 なお、探索的な解析結果であるが、組織型別の NIVO/Chemo 群と対照群の PFS のハザード比[95%信頼区間] は、扁平上皮癌で 0.94 [0.56～1.56]、非扁平上皮癌で 0.66 [0.49～0.90] であった。 *1：本剤 360 mg を 3 週間間隔及び化学療法を 3 週間間隔で点滴静注した。化学療法は、組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）に基づいた化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）を、3 週間で 1 サイクルとして 4 サイクル実施し、非扁平上皮癌
---	--

	癌については、4 サイクルの化学療法実施後に本剤及びペメトレキセドによる維持療法も実施可能とした。		については、4 サイクルの化学療法実施後にペメトレキセドによる維持療法も実施可能とした。
12 ページ	表 2 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-05 試験)	10 ページ	表 4 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-05 試験)
13 ページ	表 3 発現率が 5%以上の副作用 (CA209017 試験)	11 ページ	表 2 発現率が 5%以上の副作用 (CA209017 試験)
14 ページ	表 4 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-06 試験)	12 ページ	表 3 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-06 試験)
15 ページ	表 5 発現率が 5%以上の副作用 (CA209057 試験)	13 ページ	表 4 発現率が 5%以上の副作用 (CA209057 試験)
15 ページ	<u>③国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-52 試験)</u> <u>有害事象は本剤併用 (NIVO/BV/Chemo) 群 271/273 例 (99.3%)、対照群 275/275 例 (100%) に認められた。本剤併用 (NIVO/BV/Chemo) との因果関係が否定できない有害事象は 269/273 例 (98.5%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。</u> <u>表 6 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-52 試験)</u> <u>(表 略)</u> <u>なお、神経障害 211 例 (77.3%)、横紋筋融解症/ミオパチー 92 例 (33.7%)、重篤な血液障害 43 例 (15.8%)、甲状腺機能障害 39 例 (14.3%)、重度の</u>		(③ 追加)

	皮膚障害 36 例 (13.2%)、肝機能障害 35 例 (12.8%)、腎機能障害 20 例 (7.3%)、間質性肺疾患 19 例 (7.0%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 19 例 (7.0%)、副腎機能障害 14 例 (5.1%)、infusion reaction 13 例 (4.8%)、下垂体機能障害 5 例 (1.8%)、筋炎 4 例 (1.5%)、心臓障害 4 例 (1.5%)、1 型糖尿病 3 例 (1.1%)、静脈血栓塞栓症 3 例 (1.1%)、硬化性胆管炎 2 例 (0.7%)、膵炎 2 例 (0.7%)、肝炎 1 例 (0.4%) 及び腫瘍出血 1 例 (0.4%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、劇症肝炎、肝不全、脳炎・髄膜炎、血球貪食症候群、結核、ぶどう膜炎、赤芽球癆及び瘻孔は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		
17 ページ	表 7 発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-77/CA2099LA 試験）	13 ページ	表 5 発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-77/CA2099LA 試験）
18 ページ	表 8 発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1a 及び 1b）	15 ページ	表 6 発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1a 及び 1b）
19 ページ	表 9 発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1b）	16 ページ	表 8 発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1b）
21 ページ	表 10 本剤の薬物動態パラメータ	17 ページ	表 9 本剤の薬物動態パラメータ
22 ページ	表 11 本剤の薬物動態パラメータ	18 ページ	表 10 本剤の薬物動態パラメータ
24 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して	20 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して

	副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、<u>胚胎児毒性</u>、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、<u>赤芽球瘍</u>、<u>腫瘍出血</u>、<u>瘻孔</u>等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。		副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、<u>胚胎児毒性</u>、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、<u>腫瘍出血</u>、<u>瘻孔</u>等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
25 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①本剤の単独投与は下記の患者において有効性が検証されている。 （略） ②本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。 ・イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン及びパクリタキセ	21 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①本剤の単独投与は下記の患者において有効性が検証されている。 （略） ②本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。 ・イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン及びパクリタキセ

ル、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与：化学療法歴のない、<i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 ・イピリムマブとの併用投与：化学療法歴のない、<i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 ・プラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与：化学療法歴のない、PD-L1 発現率*が 1%未満かつ <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 ・ベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル）との併用投与：化学療法歴のない、<i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性、<i>ALK</i> 融合遺伝子陰性及び <i>ROS1</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 *本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」が承認されている。	ル、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与：化学療法歴のない、<i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 ・イピリムマブとの併用投与：化学療法歴のない、<i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 ・プラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与：化学療法歴のない、PD-L1 発現率*が 1%未満かつ <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性及び <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 *本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」が承認されている。
--	---

26 ページ	<u>⑤化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者において、ベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル）との併用投与に対する忍容性に問題がないと考えられる患者においては、本剤とベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与を考慮することができる。</u>		(⑤ 追加)
29 ページ	⑤本剤の臨床試験において、以下のタイミングで有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。 ・ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験：6 週間ごと ・CA209017 試験及び CA209057 試験：投与開始から 9 週目、その後、投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごと ・<u>ONO-4538-52 試験、ONO-4538-77/CA2099LA 試験</u>及び ONO-4538-27/CA209227 試験：投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごと	25 ページ	⑤本剤の臨床試験において、以下のタイミングで有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。 ・ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験：6 週間ごと ・CA209017 試験及び CA209057 試験：投与開始から 9 週目、その後、投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごと ・ONO-4538-77/CA2099LA 試験及び ONO-4538-27/CA209227 試験：投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごと