

2015 年11月30日

各位

**ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボ（ニボルマブ）について
未治療の BRAF 野生型の進行期悪性黒色腫患者の単剤療法として
米国食品医薬品局（FDA）の承認を取得したことを発表**

（ニュージャージー州プリンストン、2015 年 11 月 24 日）ーブリストル・マイヤーズ スクイブ社（NYSE : BMY/本社：米国ニューヨーク/CEO：ジョバンニ・カフォリオ）は、米国食品医薬品局（FDA）が、オプジーボ（ニボルマブ）点滴静注を、BRAF V600 野生型（WT）の切除不能または転移性悪性黒色腫の単剤療法として、承認したことを発表しました。この承認は、未治療の BRAF WT の切除不能または転移性悪性黒色腫患者を対象に、全生存期間を主要評価項目として、化学療法薬（ダカルバジン）との比較評価を行った第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -066 試験のデータを根拠としています。

米国では、オプジーボは 2014 年 12 月に Yervoy での治療後、かつ、BRAF V600 変異陽性の場合、BRAF 阻害剤での治療後に病勢進行が認められた切除不能または転移性悪性黒色腫の治療薬として迅速承認され、また、2015 年 3 月に、プラチナ製剤による化学療法での治療中または治療後に進行・再発が認められた肺扁平上皮がん患者の治療の適応が追加承認されました。2015 年 10 月に、BRAF V600 野生型で切除不能または転移性の悪性黒色腫患者を対象としたオプジーボとヤーボイの併用療法が承認されました。また同月、FDA から治療歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する適応拡大の承認を取得しました。さらに、2015 年 11 月に、血管新生抑制の治療歴を有する進行期腎細胞がん患者の治療において承認を取得しました。欧州では、2015 年 6 月に BRAF 変異の有無にかかわらず、成人の進行期（切除不能または転移性）悪性黒色腫患者の治療薬として、2015 年 7 月には化学療法治療後の局所進行性または転移性の肺扁平上皮がん治療薬として承認されました。

また、海外においては、現在 ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が頭頸部がん、血液がん、膠芽腫、大腸がん、膵臓がん、胃がん、肝細胞がん、トリプルネガティブ乳がん、小細胞肺癌、尿路上皮がんなどを対象とした臨床試験を実施中です。一方、日本では、小野薬品工業株式会社が 2014 年 9 月に根治切除不能な悪性黒色腫の治療薬として発売しました。また、RCC、非小細胞肺癌、頭頸部がん、胃がん、食道がん、肝細胞がん、ホジキンリンパ腫、尿路上皮がん、膠芽腫、卵巣がんなどを対象とした臨床試験を実施中です。

次頁以降に ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が発表したプレスリリース資料（和訳版）を添付していますので、ご参照ください。

以上

＜本件に関する問い合わせ＞
小野薬品工業株式会社 広報部
TEL : 06-6263-5670
FAX : 06-6263-2950

本資料は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2015 年 11 月 24 日(米国現地時間)に発表したプレスリリースの日本語訳(抜粋)をご参考までにお届けするものです。内容につきましては原本である英文が優先します。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、オプジーボ（ニボルマブ）について
未治療の **BRAF** 野生型の進行期悪性黒色腫患者の単剤療法として
米国食品医薬品局（FDA）の承認を取得したことを発表

- **PD-1** 免疫チェックポイント阻害薬として、単剤で初めて、そして唯一 **BRAF** 野生型の進行期悪性黒色腫の 1 次治療薬として承認されました。
- 承認は、**BRAF** 野生型の進行期悪性黒色腫患者の 1 次治療において、ダカルバジンと比較して、全生存期間において優越性を示した第Ⅲ相臨床試験である **CheckMate -066** 試験を根拠としています。
- オプジーボに関してこの 12 カ月間で、6 つ目の FDA 承認となります。

（ニュージャージー州プリンストン、2015 年 11 月 24 日）ーブリストル・マイヤーズ スクイブ社（NYSE：BMY/本社：米国ニューヨーク/CEO：ジョバンニ・カフォリオ）は、本日、米国食品医薬品局（FDA）が、オプジーボ（ニボルマブ）点滴静注を、**BRAF V600** 野生型（WT）の切除不能または転移性悪性黒色腫の単独療法として、承認したことを発表しました。この承認は、未治療の **BRAF WT** の切除不能または転移性悪性黒色腫患者を対象に、全生存期間を主要評価項目として、化学療法薬（ダカルバジン）との比較評価を行った第Ⅲ相臨床試験である **CheckMate -066** 試験のデータを根拠としています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 腫瘍領域担当シニア・バイスプレジデント兼開発責任者のマイケル・ジョルダーノは、次のように述べています。「がん免疫療法の研究に焦点を当てた私たちの取り組みは、患者さんの長期生存期間を改善する可能性がある治療の選択肢を提供することです。オプジーボは、進行期悪性黒色腫患者さんや医師にとって、単独療法および併用療法どちらも治療において重要な役割を担っており、私たちは疾患のステージや治療ラインに関わらず、この治療を提供する機会を探求することに取り組んでいきます」。

オプジーボの投与により、免疫介在性の肺臓炎、大腸炎、肝炎、内分泌障害、腎炎および腎機能障害、発疹、脳炎、その他の副作用としてインフュージョン・リアクションや胚・胎児毒性が認められました。下記の重要な安全性情報をご参照ください。

ニューヨーク大学ランゴン医療センター、ローラ・アンド・アイザック・パールミュッターがんセンター副所長のジェフリー・S・ウェーバー博士（MD、PhD）は、次のように述べています。

「進行期悪性黒色腫は、現在でも最も致死性が高く治療困難ながんの 1 つですが、**CheckMate -066** 試験のような臨床試験におけるがん免疫療法の今まに行われている研究から、**BRAF** 野生型の転移性悪性黒色腫と新たに診断された患者さんの全生存期間を改善できる可能性が示されています。今回の重要なニュースは、**BRAF** 野生型の転移性悪性黒色腫の患者さんに新たな治療オプションを提供できるようになったことを意味しています」。

BRAF V600 変異陽性の切除不能または転移性悪性黒色腫治療に対するオプジーボの生物学的製剤承認一部変更申請は、**CheckMate -066** 試験のデータに続いて提出されましたが、現在 FDA による審査中です。

オプジーボが新たに診断された **BRAF** 野生型の進行期悪性黒色腫において有効性を示す

CheckMate -066 試験は、未治療の切除不能または転移性の **BRAF** 野生型（WT）悪性黒色腫患者を対象とした無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験です。臨床試験では、オプジーボ群（3 mg/kg を隔週で静脈内投与、210 例）またはダカルバジン群（1000 mg/m² を 3 週間に 1 回静脈内投与、208 例）に患者を無作為に割り付けました。臨床試験の主要評価項目は、全生存期間（OS）で、副次的評価項目は、無増悪生存期間（PFS）および奏効率（ORR）でした。

臨床試験でオプジーボは、1 次治療として、化学療法に対して有意に良好な OS を示しました。結果は、予定されていた全 OS イベントの 47% に対して実施した中間解析に基づくものです（オプジ

ーボ群 50 例、ダカルバジン群 96 例)。OS の中央値は、オブジーボ群では未達だったのに対し、ダカルバジン 群では 10.8 カ月でした (95% 信頼区間 : 9.3-12.1 [HR=0.42、95% 信頼区間 : 0.30-0.60、p<0.0001])。PFS の中央値は、オブジーボ群で 2 倍以上となりました (オブジーボ群 5.1 カ月 [95% 信頼区間 : 3.5 - 10.8] に対し、ダカルバジン群 2.2 カ月 [HR=0.43; 95% 信頼区間 : 0.34-0.56; p<0.0001])。ORR は、オブジーボ群で 34% (完全奏効率 4%、部分奏効率 30% [95%信頼区間 : 28-41])に対しダカルバジン群では 9% (完全奏効率 1%、部分奏効率 8% [95%信頼区間 : 5-13])でした。解析時点では、オブジーボ群の 88% (72 例中 63 例) で奏効が継続し、うち 43 例が 6 か月以上奏効が持続していました。

昨年、CheckMate -066 試験は、オブジーボ群の患者が対照群の患者と比較して有意に良好な OS が得られたというエビデンスが示された解析に基づき、独立データモニタリング委員会の勧告を受け、早期に終了されました。その結果、臨床試験の患者は非盲検化され、ダカルバジンの投与を受けていた患者はオブジーボの投与を受けることが許可されました。この試験でダカルバジンが対照薬として選択されたのは、試験のプロトコールが計画された時点で、米国以外の多くの地域ではヤーボイがまだ 1 次治療薬として承認されておらず、ダカルバジンが標準治療薬となっていたためです。

臨床試験において、重度の副作用は、オブジーボ群の 36%で認められました。グレード 3 または 4 の副作用は、オブジーボ群の 41%で報告されました。オブジーボ群の 2%以上で最も多く報告されたグレード 3 または 4 の副作用は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ上昇 (3.9%) および下痢

(3.4%) でした。副作用により、患者の 7%でオブジーボの投与が完全に中止され、26%で一時中断となりました。CheckMate -066 試験で最も多く (患者の 20%以上で) 認められた副作用は、オブジーボ群とダカルバジン群で疲労 (49%対 39%)、筋骨格痛 (32%対 25%)、発疹 (28%対 12%) およびそう痒 (23%対 12%) でした。

進行期悪性黒色腫 (メラノーマ) について

悪性黒色腫 (メラノーマ) は、皮膚にある色素産生細胞 (メラノサイト) の無秩序な増殖を特徴とする皮膚がんの一形態です。転移性悪性黒色腫は、この疾患の中でも最も致死性が高く、皮膚表面だけでなく、リンパ節、肺、脳、その他の部位など、他の臓器にもがんが転移した状態です。悪性黒色腫の発症率は、少なくとも過去 30 年間にわたり上昇しています。今年は、米国で 73,000 人以上が悪性黒色腫の診断を受け、10,000 人近くが死亡すると推定されています。悪性黒色腫は、早期に治療すれば大部分が治癒可能です。しかし、末期になると、平均生存期間はわずか 6 ヶ月、1 年生存率は 25.5%であり、最も悪性度の高いがんの 1 つとなっています。

悪性黒色腫におけるがん免疫療法の開発を主導

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、がん免疫療法として知られるがんと闘う体の免疫システムに直接作用する作用機序を持つ治療法の、がん研究および治療分野の先駆者です。.

オブジーボは programmed death-1 (PD-1) 免疫チェックポイント阻害薬で、PD-1 免疫チェックポイント経路を介して免疫システムを標的として作用します。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、世界中の 8,000 人以上の患者さんを対象とし、オブジーボを複数のがん腫において単剤療法または他の治療薬との併用療法として検討する 50 件以上の臨床試験から構成される幅広いグローバル開発プログラムを展開しています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のオブジーボに関する患者支援プログラムについて

※本項目の内容は米国での承認に際しての情報であり、日本国内には適用されません。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、オブジーボによる治療を通じて患者さんを支援していきたいと考えています。支援と協力が必要な患者さんと医師は、1-855-OPDIVO-1 まで電話でご相談ください。この番号では、患者さんと医療従事者に対するさまざまな支援を、ワンストップで提供しています。.

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の Access Support について

※本項目の内容は米国での承認に際しての情報であり、日本国内には適用されません。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんがオプジーボを利用できるようにするため、そして患者さんや医療従事者が利用できるように支援するため、BMS Access Support[®]を提供しています。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の償還支援プログラムである BMS Access Support[®]は、給付審査、事前認可の促進、申請支援、患者さんの実費負担支援などを含む償還支援によって、BMS の医薬品を利用することをサポートし、治療を受けるまでの期間を早めることを目的として構成されています。BMS Access Support は、初期診断や、臨床試験からの移行支援など、治療期間全体を通して患者さんと医療関係者をサポートします。償還支援プログラムの詳細については、電話（1-800-861-0048）でお問い合わせいただくか、または www.bmsaccesssupport.com をご覧ください。オプジーボの償還情報を必要とする医療関係者は、www.bmsaccesssupportoncology.com から BMS Access Support Product のセクションをご覧ください。

オプジーボ（ニボルマブ）の適応および重要な安全性情報

※本項目の内容は米国での承認に際しての情報であり、日本国内には適用されません。

詳細は、米国におけるオプジーボの[添付文書](#)をご覧ください。

適応症

オプジーボ（ニボルマブ）は、単剤療法として、BRAF V600 野生型の切除不能または転移性の悪性黒色腫患者を適応としています。

オプジーボ（ニボルマブ）は、単剤療法として、切除不能または転移性のBRAF V600 変異陽性で、イピリムマブとBRAF 阻害薬での治療後に病勢進行が認められた悪性黒色腫患者を適応としています。この適応は、奏効率と奏効期間に基づき、迅速審査にて承認されました。これらの適応の承認の継続条件は、検証試験において臨床的有用性を証明し記載することです。

オプジーボ（ニボルマブ）はヤーボイ（イピリムマブ）との併用療法として、BRAF V600 野生型で切除不能または転移性の悪性黒色腫を適応としています。この適応は、奏効率と奏効期間に基づき、迅速審査にて承認されました。この適応の承認の継続条件は、検証試験において臨床的有用性を証明し記載することです。

オプジーボ（ニボルマブ）は、プラチナ製剤による化学療法での治療中または治療後に進行・再発が認められた非小細胞肺癌患者を適応としています。EGFR 変異または ALK 転座を有する患者さんは、オプジーボによる治療の前に、FDA が承認した治療を行い、病勢進行が認められた場合に限られます。

重要な安全性情報

警告：免疫介在性副作用

ヤーボイの投与により、重度もしくは致死性の免疫介在性副作用が発現する可能性があります。このような免疫介在性反応は、どの器官でも起こり得ますが、最もよくみられる重度の免疫介在性副作用は、腸炎、肝炎、皮膚炎（中毒性表皮壊死融解症など）、神経障害、内分泌障害です。これらの免疫介在性反応の大部分は治療中に発現しましたが、ヤーボイ投与中止後、数週間から数カ月経過してから発現する例も少数みられました。

投与中の患者に対しては、ベースライン時と毎回の投与前に、腸炎、皮膚炎、神経障害、および内分泌障害の徴候や症状がないかどうか、また肝機能検査、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）レベル、および甲状腺機能検査を含む臨床検査値の評価を、ベースラインおよび投与ごとに行う必要があります。重度の免疫介在性反応が認められた場合には、ヤーボイの投与を完全に中止し、高用量の副腎皮質ホルモン剤の全身投与を開始する必要があります。

免疫介在性肺臓炎

オプジーボの投与に関連し、致死的なケースを含む重度の肺臓炎または間質性肺疾患が認められました。固形がんを有する臨床試験被験者において、致死的な免疫介在性肺臓炎が、オプジーボ投与群で認められました。また、CheckMate -069 試験では 6 例で呼吸器症状が回復することなく死亡しました。肺臓炎の X 線画像の徴候や症状がないか、患者さんをモニターしてください。グレード 2 以上の肺臓炎については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。グレード 3 または 4 の肺臓炎については、オプジーボの投与を完全に中止し、グレード 2 については消失するまでオプジーボの投与を中断してください。CheckMate -037 試験において、間質性肺炎を含む肺臓炎がオプジーボ群の

3.4%（268 例中 9 例）で報告され、化学療法群では、102 例中 1 例も報告されませんでした。免疫介在性の肺臓炎はオブジーボの投与を受けた患者の 2.2%（268 例中 6 例）で認められました。グレード 3 が 1 例、グレード 2 が 5 例でした。CheckMate -066 試験において、免疫介在性肺臓炎はオブジーボの投与を受けた患者の 1.4%（206 例中 3 例）で発生し、グレード 2 が 3 例でしたが、ダカルバジンの投与を受けた患者 205 例では発生しませんでした。CheckMate -057 試験において、間質性肺疾患は 3.4%（287 例中 10 例）発生し、グレード 3 が 5 例、グレード 2 が 2 例、グレード 1 が 3 例でした。CheckMate -069 試験では更に 6 例で呼吸器症状が回復することなく死亡しました。CheckMate -069 試験では、間質性肺疾患を含む肺臓炎がオブジーボとヤーボイの併用投与群の 10%（94 例中 9 例）で認められ、ヤーボイ投与群では 2.2%（46 例中 1 例）で認められました。免疫介在性の肺臓炎はオブジーボとヤーボイの併用投与を受けた患者の 6%（94 例中 6 例）で認められ、うちグレード 5 は 1 例、グレード 3 は 2 例、グレード 2 は 3 例でした。

免疫介在性大腸炎

免疫介在性大腸炎がオブジーボの投与により発現する可能性があります。大腸炎の徴候および症状について、患者さんをモニターしてください。グレード 2（5 日間以上持続した場合）、3 または 4 の大腸炎については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。単剤投与の場合、グレード 2 または 3 については、投与を中断します。グレード 4 またはオブジーボ再開時の再発性の大腸炎については、オブジーボの投与を完全に中止してください。ヤーボイとの併用投与の場合、グレード 2 についてはオブジーボの投与を中断し、グレード 3、4 またはオブジーボ再開時の再発性の大腸炎については、オブジーボの投与を完全に中止してください。CheckMate -037 試験において、オブジーボ群の 21%（268 例中 57 例）、化学療法群の 18%（102 例中 18 例）で下痢または大腸炎が認められました。免疫介在性大腸炎はオブジーボの投与を受けた患者の 2.2%（268 例中 6 例）で認められ、うち、グレード 3 は 5 例、グレード 2 は 1 例でした。CheckMate -066 試験において、下痢または大腸炎がオブジーボを投与した患者の 28%（206 例中 58 例）、ダカルバジンを投与した患者の 25%（205 例中 52 例）で発生しました。免疫介在性の大腸炎はオブジーボを投与した患者の 4.9%（206 例中 10 例）で発生し、うちグレード 3 は 5 例、グレード 2 は 5 例でした。CheckMate -057 試験では、下痢または大腸炎がオブジーボ単剤群の 17%（287 例中 50 例）で認められました。免疫介在性大腸炎は患者の 2.4%（287 例中 7 例）で認められ、うち、グレード 3 は 3 例、グレード 2 は 2 例、グレード 1 は 2 例でした。CheckMate -069 試験では、オブジーボとヤーボイの併用投与を受けた患者の 57%（94 例中 54 例）、ヤーボイ投与群の 46%（46 例中 21 例）で下痢または大腸炎が認められました。免疫介在性大腸炎は、オブジーボとヤーボイの併用投与を受けた患者の 33%（94 例中 31 例）で認められ、うちグレード 4 は 1 例、グレード 3 は 16 例、グレード 2 は 9 例、グレード 1 は 5 例でした。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3mg/kg の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、あるいは致命的（ベースラインを 7 回以上上回る下痢、発熱、腸閉塞、腹膜刺激症状、グレード 3～5 の免疫介在性腸炎が 34 例（7%）で認められました。臨床試験全体（511 例）でヤーボイを投与された患者において、5 例（1%）で腸穿孔が認められ、4 例（0.8%）が合併症で死亡し、26 例（5%）が重度の腸炎により入院しました。

免疫介在性肝炎

免疫介在性肝炎がオブジーボの投与により発現する可能性があります。投与前、および投与期間中は定期的に、肝機能検査値異常がないかどうかモニターしてください。グレード 2 以上のトランスアミナーゼ上昇については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。グレード 2 については投与を中断し、グレード 3 または 4 の免疫介在性肝炎については投与を完全に中止してください。CheckMate -037 試験において、肝機能検査値異常は、オブジーボ群の方が化学療法群よりも多く認められ、AST 上昇（オブジーボ群 28%に対して化学療法群 12%）、アルカリホスファターゼ（ALP）上昇（オブジーボ群 22%に対して化学療法群 13%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇（オブジーボ群 16%に対して化学療法群 5%）、総ビリルビン上昇（オブジーボ群 9%に対して化学療法群 0）となりました。免疫介在性肝炎はオブジーボの投与を受けた患者の 1.1%（268 例中 3 例）で認められました。グレード 3 が 2 例、グレード 2 が 1 例でした。CheckMate -066 試験において、肝機能検査値異常は、オブジーボ群の方がダカルバジン群よりも多く見られ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇（オブジーボ群 25%に対してダカルバジン群 19%）、AST 上昇（オブジーボ群 24%に対してダカルバジン群 19%）、アルカリホスファターゼ（ALP）上昇（オ

ブジーボ群 21%に対してダカルバジン群 14%)、総ビリルビン上昇（オブジーボ群 13%に対してダカルバジン群 6%）となりました。免疫介在性肝炎はオブジーボの投与を受けた患者の 0.9%（206 例中 2 例）で発生し、うちグレード 3 が 1 例、グレード 2 が 1 例でした。CheckMate -057 試験では、1 人の患者（0.3%）が、免疫介在性肝炎を発症しました。CheckMate -069 試験では、免疫介在性肝炎は、オブジーボとヤーボイの併用投与を受けた患者の 15%（94 例中 14 例）で認められ、うちグレード 4 は 3 例、グレード 3 は 9 例、およびグレード 2 は 2 例でした。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3mg/kg の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、あるいは致死的な肝毒性（AST または ALT の上昇が基準値上限（ULN）の 5 倍超、または総ビリルビン上昇が ULN の 3 倍超、グレード 3～5 が 8 例（2%）認められ、そのうち 0.2%で致死的な肝不全、0.4%で入院しました。

免疫介在性皮膚炎

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3mg/kg の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、あるいは致死的な免疫介在性皮膚炎（スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、または真皮全層の潰瘍・壊死・水疱・出血の徴候によって悪化した皮疹など、グレード 3～5）が 13 例（2.5%）認められました。中毒性表皮壊死融解症による死亡が 1 例（0.2%）認められました。他に、重度の皮膚炎により、1 例が入院しました。

免疫介在性神経障害

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3mg/kg の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、あるいは致死的なギランバレー症候群が 1 例、および重度の（グレード 3）末梢運動神経障害が 1 例に認められました。

免疫介在性内分泌障害

下垂体炎、副腎機能不全、甲状腺障害、1型糖尿病がオブジーボの投与により発現する可能性があります。投与中および投与後に、下垂体炎や副腎機能不全の徴候や症状をモニターし、甲状腺障害がないか、投与前および投与中は定期的に甲状腺機能、および高血糖をモニターしてください。グレード 2 以上の下垂体炎については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。グレード 2 または 3 については投与を中断し、グレード 4 の下垂体炎については投与を完全に中止してください。グレード 3 または 4 の副腎機能不全については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。グレード 2 については投与を中断し、グレード 3 または 4 については投与を完全に中止してください。甲状腺機能低下症については、ホルモン補充療法を行います。甲状腺機能亢進症をコントロールのためには、内科的治療を開始してください。1型糖尿病にはインスリンを投与してください。グレード 3 についてはオブジーボの投与を中断し、グレード 4 の高血糖については投与を完全に中止してください。

CheckMate -069 試験では、下垂体炎がオブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 13%（94 名中 12 名）で認められ、うち グレード 3 は 2 例、グレード 2 は 10 例でした。CheckMate -037 試験、066 試験、057 試験では、オブジーボを投与した患者の 1%未満で副腎機能不全が発生しました。CheckMate -069 試験では、副腎機能不全がオブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 9%（94 名中 8 名）で認められ、うち グレード 3 は 3 例、グレード 2 は 4 例、グレード 1 は 1 例でした。CheckMate -037 試験において、甲状腺機能低下症は、オブジーボ群の 8%（268 例中 21 例）で報告され、化学療法群では、102 例中 1 例も報告されませんでした。グレード 1 または 2 の甲状腺機能亢進症は、オブジーボ群の 3%（268 例中 8 例）、化学療法群の 1%（102 例中 1 例）で認められました。CheckMate -066 試験では、甲状腺機能低下症が、オブジーボを投与された患者の 7%（206 例中 14 例）（うちグレード 3 は 1 例）、ダカルバジンを投与した患者の 0.9%（205 例中 2 例）で発生しました。甲状腺機能亢進症は、オブジーボを投与された患者の 4.4%（206 例中 9 例）（うちグレード 3 は 1 例）、ダカルバジンを投与した患者の 0.9%（205 例中 2 例）で発生しました。CheckMate -057 試験では、甲状腺炎を含めグレード 1 または 2 の甲状腺機能低下症が、オブジーボ単剤投与の患者の 7%（287 例中 20 例）で認められ、甲状腺刺激ホルモンの上昇は 17%で認められました。CheckMate -069 試験では、甲状腺機能低下症がオブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 19%（94 名中 18 名）で認められ、グレード 3 の自己免疫甲状腺炎の 1 例を除き、すべて重症度はグレード 1 または 2 でした。グレード 1 の甲状腺機能低下症が、オブジーボとヤーボイの併

用療法を受けた患者の 2.1% (94 名中 2 名) で認められました。CheckMate -066 試験では、糖尿病または糖尿病性ケシアシドーシスは、オプジーボを投与した患者の 1.0% (206 例中 2 例) (グレード 3 の糖尿病性ケシアシドーシス 1 例、グレード 2 の糖尿病 1 例) で発生し、ダカルバジン投与した患者 205 例では発生しませんでした。

異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3mg/kg の投与を受けた患者において、重度、または生命を脅かす免疫介在性内分泌障害 (入院や緊急の医療介入を要するもの、または日常生活に支障を来すもの、グレード 3~4) が 9 例 (1.8%) 認められました。9 例すべてに下垂体機能低下症がみられ、一部は、副腎機能不全、性腺機能低下症、甲状腺機能低下症などの内分泌障害を併発していました。9 例中 6 例は、重度の内分泌障害のために入院しました。

免疫介在性腎炎および腎機能障害

免疫介在性腎炎がオプジーボの投与により発現する可能性があります。投与前、および投与期間中は定期的に、血清クレアチニン上昇がみられないかどうかモニターしてください。グレード 2 または 3 の血清クレアチニン上昇については、投与を中断し、副腎皮質ホルモン剤を投与します。悪化した場合、または改善がみられない場合は、投与を完全に中止してください。グレード 4 の血清クレアチニン上昇については、副腎皮質ホルモン剤を投与し、投与を完全に中止してください。CheckMate -037 試験において、クレアチニン値上昇は、オプジーボ群の方が化学療法群よりも多くみられました (オプジーボ群 13% に対して化学療法群 9%)。グレード 2 または 3 の免疫介在性腎炎または腎機能障害が 0.7% (268 例中 2 例) で認められました。CheckMate -066 試験では、クレアチニン上昇が、オプジーボ群の方がダカルバジン群よりも多く見られました (11% 対 10%)。グレード 3 の免疫介在性腎機能障害は患者の 0.5% (206 例中 1 例) でした。CheckMate -057 試験では、グレード 2 の免疫介在性腎機能障害がオプジーボを投与した患者の 0.3% (287 例中 1 例) で認められました。CheckMate -069 試験では、グレード 2 かそれ以上の免疫介在性腎炎または腎機能障害が 2.1% (94 例中 2 例) で認められ、うち 1 例は腎機能障害が改善することなく死亡しました。

免疫介在性発疹

免疫介在性発疹がオプジーボの投与により発現する可能性があります。発疹に対して患者さんをモニターしてください。グレード 3 または 4 の発疹については、副腎皮質ホルモン剤を投与します。グレード 3 については投与を中断し、グレード 4 については投与を完全に中止してください。CheckMate -057 試験では、グレード 3 の 4 例を含め、免疫介在性の発疹がオプジーボを投与した患者の 6% (287 例中 17 例) で認められました。CheckMate -069 試験では、免疫介在性発疹がオプジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 37% (94 名中 35 名) で認められうちグレード 3 が 6 例、グレード 2 が 10 例、グレード 1 が 19 例でした。

免疫介在性脳炎

オプジーボの投与により免疫介在性脳炎が発現する可能性があります。中等度から重度の神経的な徴候や症状を新たに発症した患者に対してはオプジーボの投与を中断し、その他の原因を除外するために評価してください。その他の原因が除外された場合には、免疫介在性脳炎については、副腎皮質ホルモン剤を投与し、オプジーボの投与を完全に中止してください。臨床試験において単剤またはヤーボイとの併用でオプジーボの投与を受けた 8,490 例の患者の 1% 未満で脳炎が認められました。CheckMate -057 試験では、オプジーボの投与を受けた患者 1 例 (0.3%) で致死的な辺縁系脳炎が発現しました。

その他の免疫介在性副作用

副作用の重症度に基づき、投与を完全に中止または中断し、高用量の副腎皮質ホルモン剤を投与し、必要に応じてホルモン補充療法を開始してください。以下の臨床的に著しい免疫介在性副作用がオプジーボの投与を受けた患者 1% 未満で認められました (ブドウ膜炎、睇炎、顔面・外転神経不全麻痺、脱髄、リウマチ性多発性筋痛、自己免疫性神経障害、全身性炎症反応症候群、ギランバレー症候群及び下垂体機能低下症)。オプジーボが 3 mg/kg と 10mg/kg 単剤投与された臨床試験で、以下の臨床的に著しく認められた免疫介在性の副作用が確認されました (運動機能障害、血管炎および筋無力症候群)。以下の臨床的に著しい免疫介在性副作用がオプジーボとヤーボイの併用療法の臨床試験で確認されました (サルコイドーシス、十二指腸炎および胃炎)。

インフュージョン・リアクション

重度のインフュージョン・リアクションは、オブジーボの臨床試験において患者の1%未満で報告されています。グレード3または4のインフュージョン・リアクションの患者にはオブジーボの投与を中止してください。グレード1または2の患者には、投与を中断もしくは投与速度を下げます。CheckMate -057試験および066試験では、グレード2が患者の1%（287例中5例）で認められました。CheckMate -069試験で、グレード2のインフュージョン・リアクションはヤーボイとオブジーボの併用療法を受けた患者の3.2%（94例中3例）で認められました。

胚・胎児毒性

作用機序に基づき、オブジーボとヤーボイには、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。妊娠中の女性には、胎児への潜在的なリスクを説明してください。妊娠の可能性のある女性には、オブジーボやヤーボイを含む併用療法の投与を受けている期間、および最後にオブジーボを投与してから少なくとも5カ月間は、効果的な避妊法を用いるよう助言してください。

授乳

オブジーボまたはヤーボイの母乳中への移行については確認されていません。抗体を含む多くの薬剤は母乳に移行します。オブジーボを含む治療は、授乳中の乳児に重度の副作用を引き起こす可能性があるため、治療中は授乳を中止するよう助言してください。ヤーボイでの治療中や最終の投与後3カ月間は授乳を中止するよう助言します。

重篤な副作用

CheckMate -037試験において、オブジーボ投与群の41%で重度の副作用が認められました。グレード3または4の副作用はオブジーボ群の42%で認められました。オブジーボ投与群の2%以上5%未満で最も多く報告されたグレード3または4の副作用は、腹痛、低ナトリウム血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇およびリパーゼ上昇でした。CheckMate -066試験において、重篤な副作用がオブジーボを投与された患者の36%で発生しました。グレード3および4の副作用がオブジーボを投与された患者の41%で発生しました。オブジーボを投与された患者の2%以上で最も多く報告されたグレード3および4の副作用は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ上昇（3.9%）および下痢（3.4%）でした。CheckMate -057試験において、重篤な副作用は、オブジーボ群の47%で認められました。患者群の2%以上で最も多く報告された重篤な副作用は肺炎、肺塞栓症、呼吸困難、胸水および呼吸不全でした。CheckMate -069試験では、重篤な副作用は、オブジーボの投与を受けた患者の62%で認められました。ヤーボイとの併用療法では、報告された最も多く発生した重篤な副作用は、ヤーボイ単剤療法と比べて、大腸炎（17%対9%）、下痢（9%対7%）、発熱（6%対7%）および肺臓炎（5%対0%）でした。

一般的な副作用

CheckMate -037試験で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、発疹（21%）でした。CheckMate -066試験において、オブジーボ対ダカルバジンで最も一般的（20%以上）に見られた副作用は、疲労（49%対39%）、筋骨格痛（32%対25%）、発疹（28%対12%）、そう痒（23%対12%）でした。CheckMate -057試験で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、疲労（49%）、筋骨格痛（36%）、咳（30%）、食欲減退（29%）、便秘（23%）でした。CheckMate -069試験では、オブジーボとヤーボイの併用投与で最も一般的に（20%以上）報告された副作用は、オブジーボとヤーボイの併用群対ヤーボイ単剤療法と比べて、発疹（67%対57%）、そう痒症（37%対26%）、頭痛（24%対20%）、嘔吐（23%対15%）および大腸炎（22%対11%）でした。異なる第Ⅲ相試験でヤーボイ 3 mg/kg の投与を受けた患者において、最も一般的（5%以上）にみられた副作用は、疲労（41%）、下痢（32%）、そう痒症（31%）、発疹（29%）および大腸炎（8%）でした。

ヤーボイ（イピリムマブ）の適応および重要な安全性情報

※本項目の内容は米国での承認に際しての情報であり、日本国内には適用されません。

免疫介在性副作用に関する詳細は、ヤーボイの黒枠警告を含め、米国におけるヤーボイの[添付文書](#)をご覧ください。

適応症

ヤーボイは切除不能または転移性悪性黒色腫に適応としています。

重要な安全性情報

警告：免疫介在性副作用

ヤーボイの投与により、重度もしくは致死性の免疫介在性副作用が発現する可能性があります。このような免疫介在性反応は、どの器官でも起こり得ますが、最もよくみられる重度の免疫介在性副作用は、腸炎、肝炎、皮膚炎（中毒性表皮壊死融解症など）、神経障害、内分泌障害です。これらの免疫介在性反応の大部分は治療中に発現しましたが、ヤーボイ投与中止後、数週間から数カ月経過してから発現する例も少数みられました。

重度の免疫介在性反応が認められた場合には、ヤーボイの投与を完全に中止し、高用量の副腎皮質ホルモン剤の全身投与を開始する必要があります。

投与中の患者に対しては、ベースライン時と毎回の投与前に、腸炎、皮膚炎、神経障害、および内分泌障害の徴候や症状がないかどうか、また肝機能検査、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）レベル、および甲状腺機能検査を含む臨床検査値の評価を、ベースラインおよび投与ごとに行う必要があります。

推奨される用量調整

内分泌：全身の内分泌障害についてはヤーボイの投与を中断してください。副作用が完全もしくは部分的に回復（グレード0～1）し、かつ1日当たり7.5mg相当未満のプレドニゾンを投与されている患者はヤーボイの投与を再開してください。症候性反応が6週間以上継続する場合、または副腎皮質ホルモン剤の用量を1日当たりプレドニゾン7.5mg相当にまで減らすことができない場合、ヤーボイの投与を完全に中止してください。

眼部：グレード2～4の副作用が、局所療法を受けても2週間以内にグレード1に改善しない場合、もしくは全身療法が必要な場合、ヤーボイの投与を完全に中止してください。

その他全ての器官：グレード2の副作用についてはヤーボイの投与を中断してください。副作用が完全もしくは部分的に回復（グレード0～1）し、かつ1日当たり7.5mg相当未満のプレドニゾンを投与されている患者はヤーボイの投与を再開してください。グレード2の副作用が6週間以上継続する場合、または副腎皮質ホルモン剤の用量を1日当たりプレドニゾン7.5mg相当にまで減らすことができない場合、そしてグレード3または4の副作用の場合は、ヤーボイの投与を完全に中止してください。

免疫介在性腸炎

ヤーボイの投与により、致死例を含む免疫介在性腸炎が発現する可能性があります。腸炎の徴候や症状（発熱の有無を問わず、下痢、腹痛、粘血便など）、および腸管穿孔の徴候や症状（腹膜刺激症状や腸閉塞など）がないかどうかをモニターする必要があります。症状がみられた患者では、感染性病因を排除し、持続的または重度の症状に対して、内視鏡で評価することを検討してください。中等度の腸炎については、ヤーボイの投与を中断し、止瀉治療を行う必要があります。それでも1週間以上持続する場合は、副腎皮質ホルモン剤（1日あたりプレドニゾン0.5 mg/kg相当）の全身投与を開始する必要があります。重度の腸炎が認められた場合は、ヤーボイの投与を完全に中止し、副腎皮質ホルモン剤（1日あたりプレドニゾン1～2mg/kg相当）の全身投与を開始する必要があります。グレード1以下まで改善した時点で、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、少なくとも1カ月以上かけて漸減します。これまでに実施された臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤の減量を急速に実施したことで、一部の患者で腸炎の症状の再発または悪化がみられました。副腎皮質ホルモン剤の全身投与を開始して3～5日以内に治療に対する反応がみられない場合もしくは症状改善後に再発した免疫介在性腸炎の対処として、TNF阻害薬もしくは他の免疫抑制剤の追加を検討してください。試験1でヤーボイ3 mg/kgの投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、あるいは致死的な免疫介在性腸炎（ベースラインの7回以上の排便を伴う下痢、発熱、腸閉塞、腹膜刺激症状；グレード3～5）が34例（7%）、中等度の腸炎（ベースラインの最大6回の排便を伴う下痢、腹痛、粘血便；グレード2）が28例（5%）認められました。ヤーボイの投与を受けたすべての患者（511例）において、腸管穿孔が5例（1%）、合併症による死亡が4例（0.8%）、重度の腸炎に

よる入院が 26 例（5%）認められました。中等度、重度、または生命を脅かす免疫介在性腸炎の患者 62 例中 5 例（8%）で副腎皮質ホルモン剤への反応が不十分であったため、インフリキシマブが投与されました。

免疫介在性肝炎

ヤーボイの投与により、致死例を含む免疫介在性肝炎が発現する可能性があります。毎回の投与前に肝機能検査値異常（肝臓トランスアミナーゼやビリルビン異常）をモニターし、肝毒性の徴候や症状がないかどうか評価します。肝毒性が認められた患者は、感染性もしくは悪性の疾患を排除し、回復するまで肝機能検査の頻度を増やしてください。グレード 2 の肝毒性を発症した患者についてはヤーボイの投与を中断してください。グレード 3～4 の肝毒性を発症した患者についてはヤーボイの投与を完全に中止し、副腎皮質ホルモン剤（1 日当たりプレドニゾン 1～2mg/kg 相当）の全身投与を開始する必要があります。肝機能検査値の継続的な改善もしくはベースラインまでの回復がみられた時点で、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、1 カ月以上かけて漸減します。これまでに実施された臨床試験では、高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与にもかかわらず重度の肝炎が持続した患者でミコフェノール酸モフェチルが投与されました。試験 1 でヤーボイ 3mg/kg の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、あるいは致死的な肝毒性（AST または ALT の上昇が基準値上限（ULN）の 5 倍超、または総ビリルビン上昇が ULN の 3 倍超；グレード 3～5）が 8 例（2%）に認められ、そのうち 0.2%で致死的な肝不全、0.4%で入院となりました。さらに、13 例（2.5%）において中等度の肝機能検査値異常（AST または ALT の上昇が ULN の 2.5 倍～5 倍、またはビリルビン上昇が ULN の 1.5 倍～3 倍以下；グレード 2）の肝毒性が認められました。用量設定試験では、ヤーボイ（3mg/kg）とベムラフェニブ（960mg または 720mg を 1 日 2 回投与）の併用投与群 10 例中 6 例で、総ビリルビン上昇の併発の有無を問わず、グレード 3 のトランスアミナーゼ上昇が認められました。

免疫介在性皮膚炎

ヤーボイ投与により、致死例を含む免疫介在性皮膚炎が発現する可能性があります。患者に対して、皮膚炎の症状や徴候（局所的発疹やそう痒症など）がないかどうかをモニターする必要があります。別の病因が特定されていない限り、皮膚炎の症状や徴候は、免疫介在性のものと考えられます。軽度から中等度の皮膚炎（限局性の皮疹やそう痒症など）を治療して、1 週間以内に改善がみられなかった場合は、副腎皮質ホルモン剤の局所投与または全身投与を開始する必要があります。中等度から重度の徴候や症状が認められた場合は、ヤーボイの投与を一時中断する必要があります。重度、生命を脅かす、あるいは致死的な免疫介在性皮膚炎（グレード 3～5）についてはヤーボイの投与を完全に中止、副腎皮質ホルモン剤（1 日当たりプレドニゾン 1～2mg/kg 相当）の全身投与を行ってください。皮膚炎が回復した時点で、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、1 カ月以上かけて漸減します。試験 1 でヤーボイ（3mg/kg）の投与を受けた患者において、重度、生命を脅かす、あるいは致死的な免疫介在性皮膚炎（スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、または真皮全層の潰瘍・壊死・水疱・出血を伴った皮疹など；グレード 3～5）が 13 例（2.5%）認められました。そのうち、中毒性表皮壊死融解症による死亡が 1 例、また重度の皮膚炎による入院が 1 例認められました。ヤーボイ治療群において、中等度（グレード 2）の皮膚炎が 63 例（12%）認められました。

免疫介在性神経障害

ヤーボイ投与により、致死例を含む免疫介在性神経障害が発現する可能性があります。片側性もしくは両側性の衰弱、感覚変化、感覚異常などの運動または神経障害の徴候や症状がないかどうかをモニターする必要があります。中等度の神経障害（日常生活に影響を及ぼさないもの）の患者にはヤーボイの投与を中断する必要があります。ギランバレー症候群などの重度の神経障害（日常生活に影響を及ぼすもの）が認められた患者ではヤーボイの投与を完全に中止します。

重度の神経障害の管理については適切な治療の開始が必要となり、重度の神経障害については副腎皮質ホルモン剤（1 日当たりプレドニゾン 1～2mg/kg 相当）の全身投与を検討してください。試験 1 でヤーボイ（3mg/kg）の投与を受けた患者において、致死的なギランバレー症候群が 1 例、重度の末梢運動神経障害（グレード 3）が 1 例報告されました。これまでに実施されたヤーボイの臨床試験では、重症筋無力症、さらにギランバレー症候群も報告されました。

免疫介在性内分泌障害

ヤーボイの投与により、生命を脅かす症例も含め免疫介在性内分泌障害が発生する可能性があります。下垂体炎、副腎機能不全（副腎クリーゼなど）、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症の臨床症状や徴候がないかどうかをモニターする必要があります。疲労、頭痛、精神状態変化、腹痛、排便異常、低血圧症、または脳転移や基礎疾患などの他の原因に似た非特異的症状を発症する可能性があります。別の病因が特定されていない限り、徴候や症状は、免疫介在性のものと考えるべきです。生化学試験、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）レベル検査および甲状腺機能検査を、ベースライン時と毎回の投与前および症状が表れた時点でモニターしてください。少数の患者で、画像検査により下垂体の腫大が確認され、下垂体炎と診断されました。症状がみられる患者ではヤーボイの投与を中断し、内分泌科医への紹介を検討してください。副腎皮質ホルモン剤（1日当たりプレドニゾン1～2mg/kg相当）の全身投与を開始し、適切なホルモン補充療法を開始してください。試験1でヤーボイ（3mg/kg）の投与を受けた患者において、重度、または生命を脅かす免疫介在性内分泌障害（入院や緊急医療介入を要するもの、または日常生活に支障を来すもの、グレード3～4）が9例（1.8%）認められました。9例すべてに下垂体機能低下症がみられ、一部の患者は、副腎機能不全、性腺機能低下症、甲状腺機能低下症などの内分泌障害を併発していました。9例中6例は、重度の内分泌障害のために入院しました。中等度の内分泌障害（ホルモン補充療法や医療介入を要するもの、グレード2）が12例（2.3%）認められ、それらは甲状腺機能低下症、副腎機能不全、下垂体機能低下症であり、甲状腺機能亢進症とクッシング症候群もそれぞれ1例みられました。中等度から重度の免疫介在性内分泌障害の発症までの期間中央値は、ヤーボイの投与開始から2.5カ月であり、投与開始から4.4カ月経過して発現した症例もありました。

眼症状を含むその他の免疫介在性副作用

臨床的に重大な、もしくは重度の免疫介在性副作用が認められた場合、ヤーボイの投与を完全に中止してください。重度の免疫介在性副作用については副腎皮質ホルモン剤（1日当たりプレドニゾン1～2mg/kg相当）の全身投与を開始してください。ぶどう膜炎、虹彩炎または上強膜炎については副腎皮質ホルモン点眼薬を投与してください。局所免疫抑制療法に不応の免疫介在性眼疾患についてはヤーボイの投与を完全に中止してください。試験1では、以下の臨床的に重大な免疫介在性副作用がヤーボイ投与群の1%未満で認められました；腎炎、肺臓炎、髄膜炎、心膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎症、溶血性貧血。0.1～20mg/kgの用量でヤーボイを投与した21の用量範囲探索試験（2,478例）では、以下の免疫介在性副作用と考えられる事象が1%未満で認められました；血管障害、側頭動脈炎、血管炎、リウマチ性多発筋痛、結膜炎、眼瞼炎、上強膜炎、強膜炎、虹彩炎症、白血球破壊性血管炎、多形紅斑、乾癬、関節炎、自己免疫性甲状腺線炎、感音性聴力低下、自己免疫性中枢神経症（脳炎）、筋炎、多発性筋炎、眼性筋炎、溶血性貧血および腎炎。

胚・胎児毒性

作用機序に基づき、ヤーボイを妊婦に投与した場合、胎児に影響を及ぼす可能性があります。ヤーボイの影響は妊娠の第2および第3三半期でより大きいと考えられています。妊婦に対しては胎児への潜在的リスクを説明してください。妊娠可能な女性に対しては、ヤーボイを含む併用療法の投与を受けている期間およびヤーボイを最後に投与してから3カ月間、効果的な避妊法を用いるよう助言してください。

授乳

ヤーボイの母乳中への移行については確認されていません。ヤーボイ投与中および最後に投与してから3カ月間は授乳を中止するよう助言してください。

一般的な副作用

ヤーボイ3mg/kgの投与を受けた患者において最もよくみられた副作用（5%以上）は、疲労（41%）、下痢（32%）、そう痒症（31%）、発疹（29%）、大腸炎（8%）でした。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社と小野薬品工業の提携について

2011年、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、小野薬品工業と締結した提携契約により、当時、小野薬品工業がすべての権利を保有していた北米以外の地域のうち、日本、韓国、台湾を除く世界

各国におけるオプジーボの開発・商業化に関する権利を獲得しました。2014年7月23日、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社と小野薬品工業は、この戦略的提携契約をさらに拡張し、日本、韓国、台湾のがん患者さん向けに複数の免疫療法薬を単剤療法および併用療法として共同開発・商業化することを合意しました。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社について

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、深刻な病気を抱える患者さんを助けるための革新的な医薬品を開発し、提供することを使命とするグローバルなバイオフーマ製薬企業です。詳細については、www.bms.com <米国本社のウェブサイト（英語）>またはツイッター（<http://twitter.com/bmsnews>）をご覧ください。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の将来予測等に関する記述

本プレスリリースは、医薬品の研究、開発、および販売について、1995年民間有価証券訴訟改正法の趣旨の範疇に含まれる「将来予測に関する記述」を含んでいます。そうした将来予測に関する記述は現在の予想に基づくものであり、遅延、転換または変更を来す内在的リスクと不確実性を伴っており、実際の成果または業績が現在の予想と大きく異なる結果となる可能性があります。将来予測に関するいかなる記述も保証されるものではありません。本プレスリリースの将来予測に関する記述は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の事業に影響を与える多くの不確定要素、特にブリストル・マイヤーズ スクイブ社の2014年12月31日に終了した事業年度通期報告書（Form 10-K）、四半期報告書（Form 10-Q）および当期報告書（Form 8-K）にリスク要因として記されている不確定要素と共に評価されるべきです。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、新たな知見、今後の出来事等に因るか否かを問わず、一切の将来予測等に関する記述について、公に更新する義務を負うものではありません。