



Press Release

2017年2月21日

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086
神戸市中央区磯上通 7-1-5
www.lilly.co.jp

EL17-9

本資料は、米国イーライリリーが2017年2月15日（米国現地時間）に発表したニュースリリースを日本語に翻訳したもので、内容および解釈については原本である英語が優先されます。なお、適応症と安全性重要情報など一部情報は海外のもので、日本の情報ではありません。また、日本の法規制などの観点から一部、削除、改変または追記している部分があります。

New England Journal of Medicine 掲載の RA-BEAM 試験の更に 詳細な結果から、バリシチニブ投与群において、アダリムマブ及びプラ セボ投与群と比較して、関節リウマチ症状の持続的な改善が示される

2017年2月15日 インディアナポリス – イーライリリー・アンド・カンパニー（以下リリー）（NYSE : LLY）とインサイト・コーポレーション（以下インサイト）（NASDAQ : INCY）は、本日、中等度から高度疾患活動性の関節リウマチを対象としたバリシチニブの主要な第Ⅲ相臨床試験RA-BEAMの更なる詳細な試験結果が、New England Journal of Medicineに掲載されたことを発表しました。

New England Journal of Medicineに掲載された更なる試験結果から、アダリムマブ投与群と比較してバリシチニブ投与群において、8週時からACR50反応率及びACR70反応率（関節リウマチの疾患活動性を示す複数の項目において、50%及び70%以上の改善を示した患者割合を表す複合スコア）が高く、52週まで持続することが示されました。これらの改善は、12、20、28、32及び40週時において、アダリムマブ投与群と比較して、統計学的に有意でした。52週時では、ACR50反応率、ACR70反応率共に、アダリムマブ投与群と比較してバリシチニブ投与群において高く、統計学的有意差が示されたのはACR50反応率においてのみでした。

DAS28-CRP（C反応性蛋白を用いた28 関節評価）、SDAI（simple disease activity index）、CDAI（clinical disease activity index）で評価したところ、12週、52週において、アダリムマブ投与群と比較してバリシチニブ投与群において、統計学的に有意に多くの患者さんが低疾患活動性を示しました。

リリー及びインサイトは、先立って発表したRA-BEAM試験のトップライン結果において、バリシチニブがプラセボと比較して、投与12週時のACR20反応率（関節リウマチの疾患活動性が20%以上の改善を示した患者割合を表す標準的な臨床尺度）で優越性を示し、本試験が主要目的を達成したことを発表しています。

本論文の著者であるPeter Taylor先生（医師、医学博士、王立内科学会フェロー、オックスフォード大学・ナフィールド整形外科/リウマチ学/筋骨格学部門・ノーマンコリソン筋骨格学長）は述べています。「リウマチ学にとって画期的な、有望な関節リウマチ治療薬の登場が、近い将来に控えています。バリシチニブのRA-BEAM試験は、現在の標準療法であるメトトレキサート使用下のアダリムマブ注射剤

と比較して、1日1回投与の経口薬が有意に治療アウトカムを改善することを初めて示した第Ⅲ相臨床試験です。これらの結果は、バリシチニブが関節リウマチ患者さんに、新たな治療選択肢をもたらす可能性を示しています。」

また、本開発に中心的に参画し、本論文の著者である田中良哉先生（産業医科大学医学部第1内科教授）は、次のように述べています。「生物学的製剤は関節リウマチの治療に変革をもたらしました。今回の試験においてバリシチニブは、経口薬として初めて生物学的製剤に有効性において優越性を示しました。JAK1およびJAK2阻害の選択性を有する本剤は、痛みや朝のこわばり、倦怠感など、リウマチ患者さんの主観的症状を生物学的製剤に比べて改善しました。また、現在の標準治療において重要である関節破壊の抑制効果も生物学的製剤と同等に示しています。いまだ残るリウマチ症状に悩まされる多くのリウマチ患者さんにとって、新たな選択肢を提供できる可能性に期待を寄せています」。

52週のRA-BEAM試験には、メトトレキサートに対して効果不十分な患者さん1,300名以上が組み入れられ、試験期間中、メトトレキサートの投与を継続しました。患者さんは、プラセボを1日1回投与群（n=488）、バリシチニブ4 mgを1日1回投与群（n=487）またはアダリムマブ 40 mgを隔週投与群（n=330）に無作為に割り付けられました。24週時に、プラセボ投与群はバリシチニブ投与が開始されました。この直接比較試験の試験計画および解析計画では、バリシチニブ投与群のアダリムマブ投与群に対する非劣性に加え、バリシチニブ投与群のアダリムマブ投与群に対する優越性も検証することを事前に規定していました。

本試験の詳細な安全性結果によると、24週時までには有害事象により治療を中止した患者さんの割合はプラセボ投与群で3%、バリシチニブ投与群で5%、アダリムマブ投与群で2%でした。24週時の重篤な有害事象の発生率は、プラセボ投与群及びバリシチニブ投与群で同等（各5%）であり、アダリムマブ投与群で低い結果となりました（2%）。

52週時の重篤な有害事象の発生率はバリシチニブ投与群で8%、アダリムマブ投与群で4%でした。ベースラインから52週時までには有害事象により治療を中止した患者さんの割合は、バリシチニブ投与群で7%、アダリムマブ投与群で4%でした。バリシチニブ投与群及びアダリムマブ投与群の両群において、ベースラインから52週時までには報告された主要心血管イベント（MACE）は1%未満でした。本試験において、5例の死亡が報告されました（プラセボ投与群で1例、バリシチニブ投与群で2例、アダリムマブ投与群で1例、プラセボ投与群からバリシチニブ投与群に移行した群で1名）。

バリシチニブは、中等度から高度疾患活動性の関節リウマチの治療を目的とした治験薬で、米国、日本などにおいて、規制当局による承認審査過程にあります。2017年2月に、欧州委員会、1剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）に効果不十分又は忍容性が低い中等度から高度疾患活動性の成人関節リウマチを適応症として、バリシチニブの製造販売を承認しました。

バリシチニブについて

バリシチニブは1日1回経口投与の選択的JAK1及びJAK2阻害剤であり、現在、炎症性疾患、自己免疫疾患を対象とした後期臨床試験が行われています。JAK酵素として、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2の4種類が知られています。JAK依存性サイトカインは多くの炎症性及び自己免疫疾患の病因と関連しており、このことからJAK阻害剤が、広範囲の炎症状態を示す疾患の治療に有益である可能性が示唆されます。

2009年12月、リリーとインサイトは、炎症性及び自己免疫性疾患の治療のために、バリシチニブ及び特定の後続化合物の開発・製品化について、世界規模の独占的なライセンス及び共同研究に合意したことを発表しました。2016年に米国、欧州連合、日本の規制当局に対して、関節リウマチを適応としたバリシチニブの販売承認申請が行われました。バリシチニブに関して、アトピー性皮膚炎及び全

身性エリテマトーデスを対象とした第Ⅱ相臨床試験が進行中であり、関節症性乾癬を対象とした開発を検討中です。

関節リウマチについて

関節リウマチ（RA）は関節の炎症及び進行性損傷を特徴とした自己免疫疾患です^[i,ii]。世界的には2,300万人以上が関節リウマチに苦しんでいます^[iii]。患者数は男性よりも女性の方が約3倍多くみられます。関節リウマチに対する現在の治療法には、非ステロイド性抗炎症薬、メトトレキサートのような経口の従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARDs）、及び関節リウマチの病因に関連すると考えられている選択的メディエーターを標的とした生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARDs）があります^[iv]。bDMARDsは、現在の標準療法であり注射剤です。現在の治療選択肢にも関わらず、患者さんの多くは治療の目標や持続的寛解を達成していません^[v,vi]。患者さんの全人的ケアを向上する新たな治療法に対して依然重要なニーズが存在しています。

バリシチニブの第Ⅲ相臨床試験について

リリー及びインサイトは、多くの国における規制当局への承認申請のために、中等度から高度疾患活動性関節リウマチの患者さんを対象に、バリシチニブについて4つの第Ⅲ相臨床試験を実施しました。中国での臨床開発のために、さらに1つの第Ⅲ相臨床試験が追加されました。臨床試験プログラムには、メトトレキサート未使用、メトトレキサート効果不十分、従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）効果不十分、又はTNF阻害剤に効果不十分という広範囲の患者が組み入れられています。第Ⅲ相臨床試験のいずれかを完了した患者さんは長期継続投与試験に登録できます。臨床試験プログラムに関する詳細についてはwww.clinicaltrials.govをご参照ください。

インサイト・コーポレーションについて

インサイト社はデラウェア州ウィルミントを拠点とし、先発医薬品の発見、開発、商品化に重点を置くバイオ製薬会社です。インサイトに関する詳細についてはwww.incyte.comをご参照ください。

ツイッター（@Incyte）：<https://twitter.com/Incyte>

イーライリリー・アンド・カンパニーについて

イーライリリー社は、世界中の人々の生活をより良いものにするためにケアと創薬を結び付けるヘルスケアにおける世界的なリーダーです。イーライリリー社は、1世紀以上前に、真のニーズを満たす高品質の医薬品を創造することに全力を尽くした1人の男性によって設立され、今日でもすべての業務においてその使命に忠実であり続けています。世界中で、イーライリリー社の従業員は、それを必要とする人々の人生を変えるような医薬品を開発し届けるため、病気についての理解と管理を向上させるため、そして慈善活動とボランティア活動を通じて地域社会に利益を還元するために働いています。

日本イーライリリーについて

日本イーライリリー株式会社は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの子会社で、人々がより長く、より健康で、充実した生活を実現できるよう革新的な医薬品の開発・製造・輸入・販売を通じて日本の医療に貢献しています。統合失調症、うつ、双極性障害、注意欠如・多動症（AD/HD）、疼痛、がん（非小細胞肺癌、膵がん、胆道がん、悪性胸膜中皮腫、尿路上皮がん、乳がん、卵巣がん、悪性リンパ腫、胃がん、結腸・直腸がん）、糖尿病、成長障害、骨粗鬆症、乾癬などの治療薬を提供しています。また、アルツハイマー型認知症、関節リウマチなどの診断薬・治療薬の開発を行っています。詳細はウェブサイトをご覧ください。<http://www.lilly.co.jp>

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about baricitinib as a potential treatment for rheumatoid arthritis and the RA-BEAM trial, and reflects Lilly and Incyte's current belief. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of development and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that future study results will be consistent with study findings to-date, or that baricitinib will receive regulatory approvals or prove to be commercially successful. For further discussion of these and other risks and uncertainties, see Lilly's and Incyte's most recent Form 10-K and 10-Q fil-

ings with the United States Securities and Exchange Commission. Except as required by law, Lilly and Incyte undertake no duty to update forward-looking statements to reflect events after the date of this release.

#

ⁱ American College of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis, http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/ra.asp (Accessed: September 15, 2016)

ⁱⁱ Hand Clinics, *Advances in the Medical Treatment of Rheumatoid Arthritis*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135413/pdf/nihms305780.pdf> (Accessed: September 15, 2016)

ⁱⁱⁱ WHO Global Burden of Disease Report, (table 7, page 32) 2004, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf (Accessed September 15, 2016)

^{iv} Arthritis Foundation, Medications for Rheumatoid Arthritis, <http://www.arthritisday.org/about-arthritis/types-of-arthritis/rheumatoid-arthritis/treatment-plan/medication-overview/ra-medications.php> (Accessed: September 15, 2016)

^v Rheumatoid arthritis, *Lancet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156434> (Accessed: September 15, 2016)

^{vi} Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice, *Arthritis Research & Therapy*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446437/> (Accessed: September 15, 2016)