



Press Release

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

2016年6月30日

EL16-38

本資料は、米国イーライリリーが2016年6月9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。

バリシチニブの第Ⅲ相臨床試験の患者報告アウトカムが、 関節リウマチ（RA）患者さんの身体機能及びクオリティ・オブ・ライフに 関する症状の有意な改善を示す

主要な第Ⅲ相臨床試験の結果、バリシチニブによる治療が、現在の標準治療薬であるメトトレキサート及びアダリムマブに比べ、痛み、疲労感、日常生活動作能力の有意な改善を示す

2016年6月9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、2つの第Ⅲ相臨床試験でバリシチニブ投与を受けた関節リウマチ患者において、メトトレキサート及びアダリムマブと比較して、クオリティ・オブ・ライフ（QOL）に関する症状及びその他の患者報告アウトカムの有意な改善が見られたことを発表しました。また、関節リウマチ患者さんによる労働生産性の改善も報告されました。痛み、身体機能、疲労感、朝の関節のこわばりといった患者報告に基づく評価項目の有意な改善は、バリシチニブ投与開始の1週間後に認められました。これらの試験結果は、ロンドンで開催された欧州リウマチ学会議（EULAR 2016）において発表されました。

主な結果は以下の通りです。

- 第Ⅲ相臨床試験 RA-BEGIN 結果
 - 24週時において、臨床的に有意な身体機能の改善が得られたのは、メトトレキサート単剤群では70%であったのに対して、バリシチニブ単剤群では81%、バリシチニブ+メトトレキサート併用群では79%でした（ $p < 0.05$ ）。臨床的に有意な身体機能の改善は、Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）スコア0.22以上の改善と定義しました。
 - 52週時において、臨床的に有意な身体機能の改善が得られたのは、メトトレキサート単剤群では57%であったのに対して、バリシチニブ単剤群では68%、バリシチニブ+メトトレキサート併用群では72%でした（ $p < 0.05$ ）。
 - 24週時及び52週時において、バリシチニブ（単剤又はメトトレキサート併用）群は、メトトレキサート単剤群に比べ、痛みの有意な改善、疲労感及びQOL評価における身体的健康項目の臨床的に有意な改善を示しました。
- 第Ⅲ相試験 RA-BEAM 結果
（本試験では全ての患者さんに基礎療法としてメトトレキサートを投与した）
 - 12週時において、臨床的に有意な身体機能の改善が得られたのは、アダリムマブ群では71%であったのに対して、バリシチニブ群では75%でした（ $p = 0.302$ ）。臨床的に有意な身体機能の改善は、HAQ-DIスコア0.22以上の改善と定義しました。
 - 24週時において、臨床的に有意な身体機能の改善が得られたのは、アダリムマブ群では64%であったのに対して、バリシチニブ群では73%でした（ $p < 0.05$ ）。

- 52週時において、臨床的に有意な身体機能の改善が得られたのは、アダリムマブ群では58%であったのに対して、バリシチニブ群では68%でした（ $p < 0.01$ ）。
 - 52週時において、バリシチニブ群はアダリムマブ群に比べ、痛みの有意な改善、疲労感及びQOL評価における身体的健康項目の臨床的に有意な改善を示しました。
- 第Ⅲ相試験の解析結果から、各試験においてバリシチニブ投与を受けた患者さんは、対照薬投与を受けた患者さんと比較して、労働生産性及び日常生活動作能力の損失が少ないことが明らかになりました。

リリー・バイオ医薬品事業部 関節リウマチ部門医長である Terence Rooney 医師は以下のように述べています。「幅広い第Ⅲ相臨床試験プログラムの結果から、バリシチニブが承認されれば、関節リウマチの治療に画期的な改善をもたらす可能性が示されています。これらの試験でバリシチニブは、代表的な生物学的製剤であるアダリムマブ及び経口標準治療薬であるメトトレキサートに対して、様々な有効性評価項目において優越性を示しました。加えて、バリシチニブ投与を受けた患者さんが投与経験の報告において強調したのは、日常生活及び活動性への良い影響でした。」

身体機能の評価は、衣服の着脱と身支度、食事、歩行、握力などの患者さんの日常生活動作能力を評価する患者報告による HAQ-DI 質問票を用いて行いました。QOL 評価は、Medical Outcomes Study 36 Short Form Health Survey Version 2 (MOS-SF36v2) アキュート版すなわち SF-36 を用いて行いました。SF-36 は、身体的及び心理的機能に基づいて全般的な健康の質を評価する患者報告調査です。

RA-BEGIN 試験の結果、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 未使用、又はほとんど使用したことがない関節リウマチ患者さんにおいて、バリシチニブ単剤群又はバリシチニブ+メトトレキサート併用群では、メトトレキサート単剤群と比較して、統計学的に有意な身体的 QOL 測定値 (SF-36 により測定) の改善が得られたことが示されました。報告された患者の QOL に関する症状の改善は、身体機能の改善、痛み及び疲労感の軽減が含まれていました。24 週時及び 52 週時のバリシチニブによる改善はすべてメトトレキサート単剤に比べ、統計学的に有意でした。

RA-BEGIN 試験には、メトトレキサート未使用、またはほとんど使用したことがない患者さんで、他の従来型抗リウマチ薬 (cDMARDs) または生物学的製剤による治療歴のない患者を対象としました。さまざまな治療段階にある関節リウマチ患者さん 3,000 名以上を対象とした大規模第Ⅲ相臨床試験プログラムの一環として、RA-BEGIN 試験は 600 名近い患者さんを対象とし、以下の投与群のいずれかに無作為に割り付けしました。

- 週1回経口投与のメトトレキサート単剤群
- 1日1回4mg経口投与のバリシチニブ単剤群
- 1日1回4mgのバリシチニブ経口投与と週1回のメトトレキサート経口投与の併用群

インサイト・コーポレーションの主任医学責任者 Steven Stein 医師は以下のように述べています。「未治療又はコントロール不良の場合、関節リウマチは、患者さんの QOL に多大な影響を与えます。既存の標準治療を越える治療選択肢が、患者さんと医師にもたらされるべきです。バリシチニブが承認されれば、家庭や職場における患者さんの日常生活動作能力及び関節リウマチの臨床症状の改善をもたらさうる経口の治療選択肢となる可能性を有しています。」

主要な第Ⅲ相臨床試験 RA-BEAM の結果、メトトレキサートに対して効果不十分で、生物学的製剤による治療歴のない患者さんにおいて、バリシチニブ群では、アダリムマブ群又はプラセボ群と比較して、身体的 QOL 測定値の有意な改善が得られたことが示されました。報告された患者さんの QOL の改善には、身体機能の改善、痛み及び疲労感の軽減が含まれていました。24 週時及び 52 週時において、バリシチニブは、アダリムマブと比較して、身体機能、全身の痛み、身体的 QOL を統計学的に有意に改善しました。

RA-BEAM 試験は、メトトレキサートによる治療を継続中にもかかわらず、関節リウマチの疾患活動性が中等度から高度である患者さん 1,305 名を対象とした 52 週間の試験でした。1 日 1 回投与のプラセボ群（488 名）、1 日 1 回 4mg 投与のバリシチニブ群（487 名）、2 週に 1 回 40mg 投与のアダリムマブ群（330 名）に患者さんを無作為に割り付けました。全患者さんにメトトレキサートが投与されており、24 週時にプラセボ群はバリシチニブ投与に切り替えられました。

関節リウマチを対象としたバリシチニブ開発プログラムにおいて、バリシチニブ群は観察期間中、プラセボ群又は実薬対照群と比較して、治験薬の投与中止に至る有害事象や悪性腫瘍、重篤な感染症の増加を示しませんでした。帯状疱疹は、バリシチニブ群でプラセボ群より高頻度に報告されました。悪性腫瘍、重篤な感染症、帯状疱疹の発現率は、長期観察期間を含め、経時的に上昇することはありませんでした。

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。キナーゼアッセイでは、バリシチニブは JAK3 よりも JAK1 及び JAK2 に対し約 100 倍の阻害効力を発揮しました。

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。バリシチニブは、2016 年第 1 四半期に米国、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、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す。

関節リウマチについて

関節リウマチ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注射製剤(bDMARDs)があります^[iv]。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]。依然として、患者さんの全人的ケアのための新たな治療法に対する大き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を対象に、バリシチニブについて 4 つの第 III 相ピボタル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進行中です。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、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬効果不十分、又は TNF 阻害剤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。5 つの第 III 相臨床試験のいずれかを完了した患者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。

インサイトについて

インサイト・コーポレーション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。

@Incyte をツイッター <https://twitter.com/Incyte> でフォローしてください。

イーライリリー・アンド・カンパニーについて

リリーは、世界中の人々のより豊かな人生のために、革新的な製品に思いやりを込めてお届けすることを目指すグローバルなヘルスケアリーダーです。当社は、真のニーズを満たすべく質の高い医薬品の創造に献身した1人の男性により100年以上前に創立され、現在でも当社のすべての事業においてそのミッション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人々の人生にインパクトを与えるような医薬品を発見し、それを必要とする人々に提供し、疾患についての理解や管理を向上させ、慈善活動やボランティア活動を通じて地域社会へ還元しています。イーライリリー社の詳細については www.lilly.com 及び newsroom.lilly.com/social-channels をご覧ください。

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）、糖尿病、成長障害、骨粗鬆症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、乾癬などの診断薬・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-BEGIN and RE-BEAM trials, 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 filings 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: May 16, 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: May 16, 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 May 16, 2016)

^{iv} Arthritis Foundation, Medications for Rheumatoid Arthritis, <http://www.arthritistoday.org/about-arthritis/types-of-arthritis/rheumatoid-arthritis/treatment-plan/medication-overview/ra-medications.php> (Accessed: May 16, 2016)

^v Rheumatoid arthritis, *Lancet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156434> (Accessed: May 19, 2016)

^{vi} Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice, *Arthritis Research & Therapy*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446437/> (Accessed: May 19, 2016)