



## 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12月6日

EL16-65

本資料は、米国イーライリリーが2016年11月14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。

### 第Ⅲ相臨床試験の新たな解析によって、多様な患者集団での バリシチニブ投与による関節リウマチの症状改善が示された

2つの第Ⅲ相臨床試験の3つの事後解析により、年齢、BMI、従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴に関わらず、関節リウマチの症状改善が示された。

2016年11月14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 RA-BUILD 及び RA-BEAM 結果の新たな事後解析により、年齢、体格指数（BMI）、及び従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）の治療歴に関係なく、多様な関節リウマチの患者集団において、バリシチニブ投与による関節リウマチの症状改善が示されたことを発表しました。この結果は、2016年11月11日から16日にワシントンDCで開催された米国リウマチ学会（ACR）/米国リウマチ医療関係者協会（ARHP）の年次学術集会において発表されました。

リリーのバイオ・医薬品事業部の名誉メディカルフェローでありグローバル開発リーダーである James McGill 医師は次のように述べています。「さまざまな患者背景が関節リウマチ治療の有効性に影響する可能性があります。このたびの解析結果から、患者さんの年齢、BMI、及び csDMARD による治療歴に関わらず、バリシチニブ投与が関節リウマチの症状を改善することが示されました。この経口治療薬が承認された際の実臨床での貢献に、大きな希望をもたらす結果です」。

重要な解析結果は以下の通りです。

- 第Ⅲ相臨床試験 RA-BUILD 及び RA-BEAM における高齢患者さんの事後解析結果から、ACR20 改善率、HAQ-DI（Health Assessment Questionnaire-Disability Index）、DAS28-CRP（Disease Activity Score 28C-Reactive Protein）、及び SDAI（Simplified Disease Activity Index）スコアにより評価したバリシチニブの有効性に、年齢は影響を及ぼさないことが示されました。
  - 12週時、バリシチニブ 4mg 投与群において、65歳未満の患者さんの67%及び65歳以上の患者さんの68%が、関節リウマチに関する様々な評価項目が20%改善されることを意味する ACR20 を達成しました。プラセボ群では、65歳未満の患者さんの40%、及び65歳以上の患者さんの43%が ACR20 を達成しました。

- 65 歳以上の患者群で、有害事象の報告率は高くなりました。65 歳未満及び 65 歳以上のいずれの患者群でも、プラセボ投与群とバリシチニブ投与群の間において、有害事象の発生率、重篤な有害事象及び重篤な感染症の発生率は、同等でした。RA-BUILD 及び RA-BEAM 試験に関するその他の安全性情報は、以下の試験概要情報に記載します。
- 第Ⅲ相臨床試験 RA-BUILD 及び RA-BEAM の事後解析において、cDMARDs に対して効果不十分であった患者群で、ベースライン時の BMI がバリシチニブへの反応に影響するかを評価したところ、ベースライン時の BMI に関わらず、バリシチニブはプラセボと比較して、ACR20/ACR50/ACR70 改善率、DAS28-CRP、SDAI 及び CDAI(Clinical Disease Activity Index)スコアにより評価した臨床結果を改善したことが示されました。関節破壊の進行抑制に対する効果の評価も含め、低疾患活動性又は寛解を達成した患者さんの割合は、BMI の層別で見たいずれの階層においても、プラセボ群と比較してバリシチニブ群において改善しました。
  - バリシチニブ投与群の BMI 低、中、高の層別解析群において、ACR20 を達成した患者さんの割合はそれぞれ 68.4%、68%、64.7%でした。いずれの BMI 群においても、ACR50 及び ACR70 改善率（関節リウマチに関する様々な評価項目がそれぞれ 50%、70%改善すること）も、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で、改善されました。他の DMARD でもこれまで観察されている通り、バリシチニブの治療効果は、BMI が高い患者群では BMI が低い患者群と比較して数値的に小さいものでした。
  - RA-BUILD 及び RA-BEAM 試験に関するその他の安全性情報は、以下の試験概要情報に記載します。
- 第Ⅲ相臨床試験 RA-BUILD 及び RA-BEAM の事後解析において、効果不十分となった csDMARD の数が患者さんのバリシチニブへの反応に影響するかを評価したところ、過去の csDMARD 使用数や現在の経口コルチコステロイド薬の使用に関わらず、バリシチニブは、ACR20/ACR50/ACR70 改善率、レントゲン上の関節損傷の進行抑制、SDAI、及び DAS28-ESR により評価した関節リウマチの症状を改善することが示されました。
  - 前治療としてメトトレキサート単剤、メトトレキサート+csDMARD 1 剤、メトトレキサート+csDMARD 2 剤以上を使用していたバリシチニブ 4mg 投与群の患者さんにおいて、12 週時の ACR20 改善率は、それぞれ 67.9%、67.3%、66.9%でした。ACR50 改善率についても、群間で同等であり（それぞれ 42.5%、42.9%、39.2%）、ACR70 改善率はそれぞれ 21.4%、19.5%、13.3%でした。
  - 前治療として使用した csDMARD の数及びコルチコステロイドの使用に関わらず、重篤な有害事象及び有害事象による試験中止の発生率は同等でした。RA-BUILD 及び RA-BEAM 試験に関するその他の安全性情報は、以下の試験概要情報に記載します。

インサイト・コーポレーションの主任医学責任者 Steven Stein 医師は次のように述べています。「これらの結果により、多様な患者集団におけるバリシチニブの有効性プロファイルに関する幅広いエビデンスがさらに強化されました。我々は、バリシチニブが承認されれば、年齢、BMI、csDMARD の使用歴に関わらず、他の治療に対して効果不十分である可能性のある関節リウマチ患者さんにとっても有効な 1 日 1 回経口投与の治療選択肢となる可能性があると考えています」。

### **RA-BUILD 試験について**

RA-BUILD 試験には、少なくとも 1 剤の csDMARD に効果不十分または忍容性が低く、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARD) 未使用の中等度から高度疾患活動性 関節リウマチ患者さん 684 例が登録されました。患者さんは、背景療法に加え、バリシチニブの 1 日 1 回投与 (2mg 又は 4mg) 又はプラセボの 1 日 1 回の投与を受けました。

RA-BUILD 試験において、重篤な感染症を含む重篤な有害事象の発現率は、バリシチニブ群とプラセボ群で同等でした。本試験において消化管穿孔は観察されませんでした。バリシチニブ群において、1 例の結核が報告されました。最も多く観察された有害事象は、これまで関節リウマチ患者さんを対象に行われたバリシチニブの試験と同等でした。有害事象による試験中止率は各群間で同等でした。

### **RA-BEAM 試験について**

52 週間の RA-BEAM 試験では、メトトレキサートによる治療を継続中にも関わらず、疾患活動性が中等度から高度の関節リウマチ患者さん 1,307 例が無作為化割付されました。患者さんは、プラセボ投与 (n=488)、バリシチニブの 1 日 1 回 4mg 投与 (n=487)、又はアダリムマブの 2 週に 1 回 40mg 投与 (n=330) 群に無作為に割り付けられました。すべての患者さんが背景療法としてメトトレキサートの投与を受けました。24 週時で、プラセボ群はバリシチニブ投与を開始されました。

RA-BEAM 試験において、プラセボ群と比較した重篤な有害事象の発現率は、バリシチニブ群では同等であり、アダリムマブ群では低くなりました。重篤な感染症の発現率は各群間で同等でした。本試験において消化管穿孔は観察されませんでした。バリシチニブ群とアダリムマブ群で、1 例ずつ結核が報告されました。バリシチニブ群で最も多く観察された有害事象は、鼻咽頭炎及び気管支炎でした。有害事象による試験中止率は各群間で同等でした。

### **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。

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（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<sup>[i,ii]</sup>。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<sup>[iii]</sup>。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<sup>[iv]</sup>。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あるいは持続的寛解を達成していません<sup>[v,vi]</sup>。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](http://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](http://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高品質の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](http://www.lilly.com) 及び <http://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、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 patients with rheumatoid arthritis and the RA-BUILD and RA-BEAM trials, and reflects Lilly's and Incyte's current beliefs. 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 the results to date or that baricitinib will achieve its primary study endpoints or receive regulatory approvals. For further discussion of these and other risks and uncertainties, see Lilly's and Incyte's most recent respective Form 10-K and Form 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.*

###

---

<sup>i</sup> American College of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis, [http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases\\_and\\_conditions/ra.asp](http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/ra.asp). Accessed May 16, 2016.

<sup>ii</sup> 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.

<sup>iii</sup> WHO Global Burden of Disease Report, (table 7, page 32) 2004, [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf). Accessed May 16, 2016.

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

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

<sup>vi</sup> 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.