



Press Release

2021年4月13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 5-1-28
www.lilly.co.jp

EL21-18

本資料は、米国イーライリリーが2021年4月8日(米国現地時間)に発表したプレ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。<https://www.lilly.com/news/>をご参照ください。

リリーとインサイト社、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の入院患者さんを対象としたバリシチニブの第Ⅲ相臨床試験である COV-BARRIER 試験の結果を発表

-1, 525 人の患者さんを対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、主要評価項目(非侵襲的/侵襲的人工呼吸管理への移行、又は死亡)について統計学的有意差を認めず、
-副腎皮質ステロイド及びレムデシビルを含む標準療法にバリシチニブを上乗せ投与した患者さんで、投与開始から28日時点までの死亡率について38%の低下が示される
(名目上の p 値=0.0018)

2021年4月8日インディアナポリスー イーライリリー・アンド・カンパニー(NYSE: LLY)及びインサイト社(NASDAQ: INCY)は4月8日、標準療法への上乗せとして、バリシチニブ4 mg1日1回投与とプラセボ投与を比較評価する第Ⅲ相臨床試験であるCOV-BARRIER試験の結果を発表しました。COV-BARRIER試験では、投与開始から28日時点までに高流量酸素を含む非侵襲的人工呼吸管理、又は体外式膜型人工肺(ECMO: extracorporeal membrane oxygenation)を含む侵襲的人工呼吸管理のいずれかを新たに受けるまでに進行したか死亡した患者さんの割合の差と定義した主要評価項目において、統計学的有意差が示されませんでした。バリシチニブを投与した患者群では、標準療法を受けた患者群と比較して、非侵襲的又は侵襲的人工呼吸管理へ移行又は死亡に至る可能性が2.7%低く、その差は統計学的に有意ではありませんでした(オッズ比[OR]:0.85、95% CI 0.67~1.08、 p 値=0.1800)。

COV-BARRIER試験では、標準療法(副腎皮質ステロイド投与79%、レムデシビル投与19%、一部、両剤の投与を含む)にバリシチニブを上乗せ投与した結果、投与開始から28日時点までの全死因死亡が38%有意に減少しました(バリシチニブ投与群62/764例[8.1%]、プラセボ投与群100/761例[13.1%]、ハザード比[HR]:0.57、95% CI:0.41~0.78、名目上の p 値=0.0018)。ベースライン時の重症度によるサブグループ全てにおいて、バリシチニブ投与群の死亡率の数値的な低下が認められ、ベースライン時に非侵襲的人工呼吸管理を受けていた患者さんで最も顕著でした(バリシチニブと標準療法投与群17.5%対プラセボと標準療法投与群29.4%、ハザード比[HR]:0.52、95% CI:0.33~0.80、名目上の p 値=0.0065)。事前に規定した、ベースライン時に副腎皮質ステロイドによる治療を受けていた又は受けていなかった患者集団のサブグループ解析でも、両集団で死亡率の低下が認められました。

「COVID-19の患者さんの死亡率をさらに低下させる可能性のある治療薬に対するアンメットニーズが依然として存在しています。」と、ヴァンダービルト大学医療センターCIBSセンター(Critical Illness, Brain Dysfunction, and Survivorship Center)の医学教授兼共同ディレクターで、治験責任医師であるE. Wesley Ely医師/公衆

衛生学修士は述べています。「COV-BARRIER試験では、病勢進行のステージに基づく主要評価項目は達成されませんでした。そのデータから、バリシチニブが、安全性リスクの上昇なく、推奨される標準療法を上回り、死亡リスクを有意に低下させることが示されました。これらの重要な所見により、COVID-19の入院患者さんの命を救う治療選択肢の探求は進展します」。

有害事象および重篤な有害事象の発現率は、バリシチニブ投与群(44.5%、14.7%)とプラセボ投与群(44.4%、18.0%)で概ね同程度でした。重篤な感染症と静脈血栓塞栓症(VTE)は、バリシチニブ投与群でそれぞれ8.5%と2.7%で発現したのに対し、プラセボ投与群では9.8%と2.5%で発現しました。バリシチニブの使用に関連する可能性のある新たな安全性シグナルは特定されませんでした。

リリーは、本試験の詳細結果を数ヶ月以内に査読誌に投稿する予定です。リリーは、COV-BARRIER試験から得られたデータを米国、欧州及びその他の地域の規制当局と共有し、COVID-19の入院患者さんの治療を目的としたバリシチニブ使用について、次の段階の検討を行います。

「パンデミックが始まって以来、我々はCOVID-19の治療の裏付けとなる科学的知見を増やすべく努めています。」と、リリーのシニアバイスプレジデント兼バイオ医薬事業部のプレジデントであるイリヤ・ユファは述べています。「本試験において、主要評価項目に関しては統計学的に有意なベネフィットが示されなかったものの、死亡率の低下については、当該患者群において効果が示されました。COVID-19の入院患者さんのCOVID-19に関連した死亡を減らすことは依然差し迫ったニーズであることから、本試験結果が、現在の標準療法に加えて、バリシチニブが果たしうる役割への理解を深めると共に、バリシチニブ投与を支持することを期待しています」。

COV-BARRIER試験(NCT 04421027)は、標準療法(副腎皮質ステロイド、抗マラリア薬、抗ウイルス薬、および/又はアジスロマイシン)を受けているCOVID-19の入院患者さんを対象に、バリシチニブとプラセボを比較評価する初の国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験です。患者さん1,525人を対象としたこの第Ⅲ相臨床試験は、2020年6月に開始し、酸素吸入を必要としない入院患者さん(順序尺度[OS] 4)、酸素吸入を必要とする入院患者さん(OS 5)、又は高流量酸素/非侵襲的人工呼吸管理を必要とする入院患者さん(OS 6)を登録しました。また、疾患進行リスクの指標である炎症マーカーの増加が1つ以上認められる患者さんを対象としました。全ての患者さんが各実施医療機関の診療基準に基づく標準療法による治療を受けました。ベースライン時に、79%の患者さんは副腎皮質ステロイドの投与を受け(そのうちデキサメタゾンの投与を受けた患者さんは91%)、19%の患者さんはレムデシビル投与を受け、一部の患者さんは両剤の投与を受けていました。バリシチニブ4 mg投与群又はプラセボ投与群に1:1の割合で患者さんを無作為に割り付け、最長14日間又は退院まで投与しました。本試験は国際試験で、COVID-19による入院率が高い国々(米国、ブラジル、メキシコ、アルゼンチン、ロシア、インド、英国、スペイン、イタリア、ドイツ、日本、韓国)の多様な患者さんを対象としました。本試験の補遺試験は2020年12月に開始され、ベースライン時に侵襲的人工呼吸管理が必要な患者さん(OS 7)を含め、現在登録中です。

COV-BARRIER試験は、米国国立衛生研究所(NIH)傘下の国立アレルギー感染症研究所(NIAID)が主導したCOVID-19に対するアダプティブ試験(ACTT-2試験)を補完するためにデザインされました。ACTT-2試験は2020年5月に開始され、1,033人の結果が発表されました。バリシチニブとレムデシビルの併用投与群は、レムデシビル単独投与群と比較して、回復までの期間の中央値が短縮しました。ACTT-2試験では、バリシチニブとレムデシビルの併用投与群で、非侵襲的/侵襲的人工呼吸管理、又は死亡に至った患者さんの割合が、レムデシビル単独投与群と比較して有意に低下しました。バリシチニブとレムデシビルの併用投与群では、レムデシビル単独投与群と比較して、投与開始から29日時点までの死亡リスクに数値的な低下が認められました。

「COV-BARRIER試験において、主要評価項目で観察された高流量酸素又は人工呼吸管理へ移行又は死亡に至る可能性の低下傾向は有意ではありませんでしたが、死亡率に影響を及ぼす可能性が示されたことは臨床的に重要です。死亡率に対するこの有効性は、登録時の副腎皮質ステロイドおよび/又は

レムデシビル投与の有無にかかわらず認められました。」と、エモリー大学医学部及びエモリー大学ロリンズ公衆衛生大学院の医学・国際保健学の教授であり、COV-BARRIER試験の治験責任医師およびACTT-2試験の治験実施責任者であるVincent C. Marconi医師は述べています。「本試験結果は、NIAID主導のACTT-2試験のバリシチニブとレムデシビルの併用投与を評価した結果とともに、特定のCOVID-19の入院患者さんに対するバリシチニブ投与を支持するデータを更に補完するものです」。

COVID-19治療においてバリシチニブが果たしうる役割をさらに評価するために、NIAIDのACTT-4試験（酸素吸入を受けているCOVID-19陽性の成人入院患者さんを対象に、バリシチニブ又はデキサメタゾンとレムデシビルの併用投与の有効性と安全性を評価）、英国のRECOVERY試験およびいくつかの医師主導試験など、さらなる研究が進行中です。

米国では、2020年11月19日に米国食品医薬品局（FDA）より、酸素吸入、侵襲的人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）を必要とするCOVID-19の入院患者さんに対するレムデシビルとの併用によるバリシチニブ投与について緊急使用許可（EUA）を得ています。世界で200,000人を超える患者さんがCOVID-19の治療を目的として、バリシチニブの投与を受けたと推定されています。

バリシチニブは、インサイト社が創製し、リリーにライセンス供与された経口JAK阻害剤です。バリシチニブは、中等度及び重度の関節リウマチを有する成人のための治療薬としては、米国を含む70カ国以上で製造販売承認を受け、オルミエント®という製品名で上市されています。また欧州連合では、全身療法が適用となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者さんの治療を目的として、承認を受けています。日本では2017年より「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を適応症として承認されており、2020年に既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する治療薬として適応追加の承認を取得しています。

米国における緊急使用許可に基づくバリシチニブの使用許可について

米国では緊急使用許可に基づき、酸素吸入、侵襲的人工呼吸管理、又は体外式膜型人工肺（ECMO：extracorporeal membrane oxygenation）を必要とする、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の疑いのある、又は検査でCOVID-19と確定した、入院中の成人患者さん及び2歳以上の小児患者さんに対するレムデシビルとの併用によるバリシチニブの使用が許可されています。バリシチニブは、COVID-19の治療薬としてFDAに承認されておらず、緊急使用許可を受けています。バリシチニブのCOVID-19に対する緊急使用は、合衆国法典第21巻360bbb-3(b)(1)、第564条(b)(1)に則り、緊急使用許可を妥当とする事態の宣言期間中のみ許可され、許可が早期に中止又は取り消される場合もあります。

イーライリリー・アンド・カンパニーの新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する取り組みについて

リリーは世界中でCOVID-19によるパンデミックに打ち勝つために自社の科学的及び医学的専門知識のすべての力を集めています。現在、COVID-19の合併症を治療する可能性があるリリーの既存薬の理解を深めるための研究を行うと同時に、パートナー企業2社と共同で、COVID-19に対する新たな抗体治療を発見するための研究を行っています。リリーは、COVID-19の治療薬候補として、単一抗体療法及び抗体の組合せ（抗体カクテルとも称されます）の両方を検討する予定です。リリーのCOVID-19への取り組みに関連する情報は、[こちら](#)をご覧ください。

オルミエント®（バリシチニブ）について

オルミエントは、日本では2017年より「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を適応症として承認されている1日1回経口投与のJAK阻害剤です。2020年に既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する治療薬として適応追加の承認を取得しています。

バリシチニブは、円形脱毛症、若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、アトピー性皮膚炎（小児用量）、を対象としても臨床試験が行われています。また、国内では、中條・西村症候群（NNS/CANDLE）、乳児発症性インターフェロン遺伝子刺激因子関連血管炎（SAVI）、及びエカルディ・グティエール症候群（AGS）を対象とした臨床試験が行われています。

2009年12月に、リリーとインサイトは、炎症性及び自己免疫疾患を有する患者さんのためのバリシチニブとそ

の後続化合物の開発と商品化について、世界的な独占ライセンス提携契約を発表しました。

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。

イーライリリー社の詳細については <https://www.lilly.com> および <https://www.lilly.com/news> をご覧ください。

インサイト・コーポレーションについて

インサイトはデラウェア州ウィルミントンを拠点とし、先発医薬品の発見、開発、商品化を通して、医療における重大なアンメットニーズに対する解決策を探ることに重点を置く世界的な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>

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・カンパニーの日本法人です。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、がん、糖尿病、筋骨格系疾患、中枢神経系疾患、自己免疫疾患、成長障害、疼痛、などの領域で日本の医療に貢献しています。詳細はウェブサイトをご覧ください。 <https://www.lilly.co.jp>

Cautionary Statement Regarding Forward-Looking Statements

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about OLUMIANT (baricitinib) as a potential treatment for patients with COVID-19 and reflects Lilly's and Incyte's current beliefs and expectations. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of research, development, and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that planned or ongoing studies will be completed as planned, that future study results will be consistent with the results to date, that OLUMIANT will receive additional regulatory approvals or authorizations or be commercially successful, or that OLUMIANT will be safe and effective as a treatment for COVID-19. 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.

#