

集中治療室での治療を必要とした重症新型コロナウイルス感染症に対する ナファモスタットとファビピラビルによる治療

1. 発表者：

土井 研人（東京大学医学部附属病院 救命救急センター・ER 准教授）
池田 麻穂子（東京大学医学部附属病院 感染制御部 助教 [特任講師（病院）]）
早瀬 直樹（東京大学医学部附属病院 救命救急センター・ER 助教 [特任講師（病院）]）
森屋 恭爾（東京大学医学部附属病院 感染制御部 教授）
森村 尚登（東京大学医学部附属病院 救急科 教授）
（ほか、COVID-UTH 研究グループ）

2. 発表のポイント：

- ◆ ナファモスタットメシル酸塩とファビピラビル（商品名アビガン）は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬候補として現在、国内で複数の観察研究や特定臨床研究、企業主導治験などが進められています。
- ◆ 東京大学医学部附属病院では、肺炎を発症し集中治療室（ICU）での治療を必要とした新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）陽性患者（2020年4月6日～21日に入院）を対象に、ナファモスタットメシル酸塩とファビピラビルの併用療法のコンパッショネート（人道的）使用による観察研究を行いました。
- ◆ ナファモスタットメシル酸塩とファビピラビルの併用療法を患者 11 例（中央値 68 才、男 10：女 1）に対して行ったところ、10 例において臨床症状の軽快が見られました。回復した症例は、人工呼吸器使用が 7 例、うち 3 例が ECMO を必要としましたが、中央値 16 日で人工呼吸器が不要となりました。

3. 本観察研究の概要：

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染が全世界的に拡大しており、その対策が急がれています。我が国は緊急事態宣言が本年 5 月 25 日に解除され、感染はいったん収束しつつありますが、今後の第二波、第三波の到来に備えて、COVID-19 の治療薬の開発が喫緊の課題です。東京大学ではナファモスタットメシル酸塩がウイルスのヒトの細胞への侵入を抑制することで、COVID-19 に対する有効性が期待できる治療薬として基礎的研究成果を発表してまいりました（注 1）。今回、東京大学医学部附属病院ではナファモスタットメシル酸塩を COVID-19 に対する治療薬候補として選択し、ファビピラビル（注 2）との併用によって、肺炎を発症し集中治療室（ICU）での治療を必要とした重症の COVID-19 症例に対してコンパッショネート（人道的）使用による治療を行いました。

ナファモスタットメシル酸塩は抗凝固薬や肺炎治療薬として国内で使われてきた薬剤です（注 1）。ファビピラビルは RNA ポリメラーゼを抑制することで SARS-CoV-2 のヒトの細胞内での増殖を抑制すると考えられています。ナファモスタットメシル酸塩とファビピラビルはウイルスの増殖過程における作用部位が異なることから、両者を併用することで相加的な効果が期待されます。また、COVID-19 の一部の患者では、血管内での病的な血栓の形成が病気の悪化に関与していると考えられ、ナファモスタットメシル酸塩の抗凝固作用が有効であると期待されています。

本研究成果は、2020 年 7 月 3 日に医学雑誌「Critical Care」のオンライン版にて発表されました。

4. 本観察研究の結果：

東京大学医学部附属病院ではナファモスタットとファビピラビルを ICU での管理が必要となった COVID-19 の重症患者 11 例（2020 年 4 月 6 日～21 日に入院）に投与し、臨床経過を観察しました。11 例のうち 8 例が人工呼吸器を必要とし、このうち 3 例で ECMO を使用しました。ナファモスタットは 0.2 mg/kg 体重/時で点滴静注・中央値 14 日間投与、ファビピラビルは初日 3,600 mg/日、2 日目からは 1,600 mg/日で中央値 14 日間投与しました。

ナファモスタットとファビピラビルの併用患者 11 例について、10 例で臨床症状の軽快が見られました。軽快した症例は、人工呼吸器使用が 7 例、うち 3 例が ECMO を必要としましたが、平均 16 日で人工呼吸器が不要となりました。患者は中央値 68 才、男女比は 10:1 でした。

海外の施設からの論文では、ICU での治療が必要となった COVID-19 の症例では 70-90%の患者が人工呼吸器を必要とし、死亡率は 30-50%とされています（Bhatraju PK, et al. *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMoa2004500; Grasselli G, et al. *JAMA* doi: 10.1001/jama.2020.5394; Richardson S, et al. *JAMA* doi: 10.1001/jama.2020.6775）。海外での重症新型コロナウイルス感染者に対する治療と比較して、東京大学医学部附属病院では重症患者においても良好な経過をたどり、ナファモスタットとファビピラビルの併用の有効性を示唆するものでした（図 1）。

今回の観察研究の結果から、SARS-CoV-2 抑制に対するナファモスタットとファビピラビルの異なる作用機序と同時に、ナファモスタットの抗凝固作用の有効性が示唆されます。ファビピラビルの単独での効果は国内の臨床研究の結果が現時点では報告されていないことから、その評価は慎重を要しますが、ナファモスタットの単独の効果、並びにナファモスタットとファビピラビル併用効果の両方が考えられ、今後の臨床研究の必要性を示唆する結果となりました。

本観察研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部の新規診療等検討委員会の倫理審査後、承認されています。また、ナファモスタットとファビピラビルの併用効果を観察する特定臨床研究は、本年 5 月より東京大学医学部附属病院をはじめ国内 6 施設で開始され、5 月末時点では 8 施設で行われています（注 3）。

5. 発表雑誌：

雑誌名： *Critical Care*（オンライン版：7 月 3 日）

論文タイトル： Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series

著者： Kent Doi*, Mahoko Ikeda, Naoki Hayase, Kyoji Moriya, Naoto Morimura, NA COVID-UTH Study Group

DOI 番号： 10.1186/s13054-020-03078-z

6. 取材についてのお問い合わせ

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

電話： 03-5800-9188（直通）

E-mail： pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) ナファモスタットメシル酸塩

ナファモスタットメシル酸塩は、蛋白分解酵素に対し阻害作用を有することから、膵炎の急性症状の改善、播種性血管内凝固（DIC）などにおいて有用性が確認され、すでに国内で長年にわたって処方されてきた薬剤です。東京大学特命教授の井上純一郎らは、SARS-CoV-2 がヒトの細胞へ侵入する過程を阻止する可能性のある薬剤としてナファモスタットメシル酸塩を見出しました（Yamamoto M, et al., *Viruses* <https://doi.org/10.3390/v12060629>）。

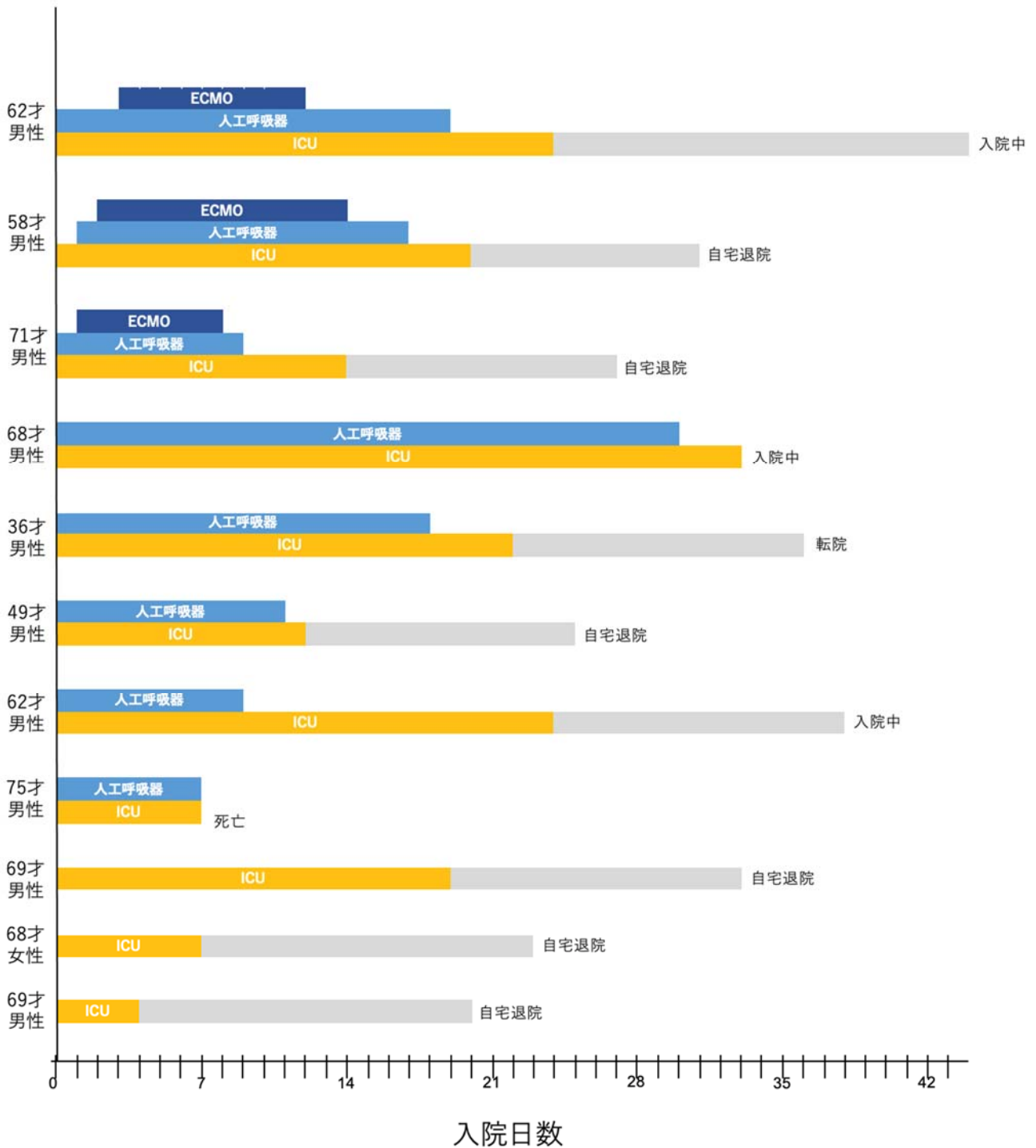
(注2) ファビピラビル

ファビピラビルは、効能・効果を「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る）」に限定して、2014年3月に厚生労働省の承認を受けています。ファビピラビルのCOVID-19に対する臨床試験は国内外で数多く進められています。国内ではまだファビピラビルの臨床試験および治験は完了していません。

(注3) ナファモスタットとファビピラビルの併用効果を観察する特定臨床研究の詳細

臨床研究実施計画・研究概要公開システム（Japan Registry of Clinical Trials : jRCT）に登録され、jRCTのホームページにて情報が公開されています（<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200026>）。

8. 添付資料：



(図 1)集中治療室でナファモスタット＋ファビピラビル併用療法で治療された重症新型コロナウイルス感染症の呼吸療法と転帰