

**厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究
総括研究報告書**

新型コロナウイルス感染症に対する Nafamostat、Favipiravir 併用特定臨床研究

研究代表者 森屋 恭爾 東京大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は2019年12月の報告以後、世界および本邦において感染拡大を続けている。

COVID-19の治療薬開発が各国で行われ、2020年5月時点で本邦ではレムデシビル、デキサメサゾン、バリシチニブが厚生労働省によってCOVID-19治療薬として承認された。しかし、高齢者や基礎疾患を有する患者では依然として高い死亡率が報告されている。ワクチン接種が本邦においても実施できるようになったが、変異ウイルスの出現による感染性や病原性の変化や抗ウイルス薬への耐性化など懸念され、引き続き高い臨床効果のある治療法が求められている。

東京大学井上ら（Viruses. 2020）などが播種性血管内凝固症候群（DIC）や膵炎の治療薬として適応を持つナファモスタットが基礎的研究において、SARS-CoV-2を低濃度で感染を阻害することを報告したことから、COVID-19の重篤化を阻止する可能性が示唆された。

さらに、ナファモスタットは抗凝固作用を併せ持つため、COVID-19の重症例でみられることのある血栓症を予防することも期待され、新たな治療薬としての有効性を検証する意義があると考えた。

本研究では、抗ウイルス作用と抗凝固作用を併せ持つナファモスタットを観察研究の枠組みで使用可能なファミピラビルとを併用することで、より強力な治療効果を得られ可能性を考え、ファミピラビルとナファモスタットの併用療法の有効性と安全性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

新型コロナウイルス感染症に対するファミピラビルとナファモスタットの併用療法の有効性と安全性を検証するため、多施設共同単盲検ランダム化比較試験を行う。

[対象者]

対象は、20-74歳の入院患者で、SARS-CoV-2に対する検査陽性、胸部画像所見で肺病変あり、37.5℃以上の発熱を呈し、本人から文書同意取得でき、閉経前の女性患者を対象とする場合、試験薬投与前の妊娠検査で陰性が確認できた患者となる。

医学的安全性の観点から、SpO₂が93%未満、重度の電解質異常、うっ血性心不全の合併、重度肝機能障害、透析患者、意識障害、妊婦又は妊娠している可能性のある患者、ファミピラビル投与開始から研究期間終了までの間に避妊できない女性およびそのパートナー、同期間に授乳を中止できない者、

尿酸代謝異常などの患者は参加できない。

[割付]

対象者を、以下の A, B 群に 1:1 に年齢と合併症有無を割付調整因子とし無作為割り付けする。

A 群: 標準治療+ファビピラビル(実薬)
+ナファモスタット (実薬)

B 群: 標準治療+ファビピラビル(実薬)
+ナファモスタット (非投与)

ファビピラビルは、1 日目 1 回 1800 mg を 2 回、2 日目以降 1 回 800 mg を 2 回最長 13 日間経口投与する。

ナファモスタット (実薬) は、1 日量として 5%ブドウ糖注射液 1,000mL に溶解し、ナファモスタットメシル酸塩として毎時 0.20mg/kg を 24 時間×最長 14 日間、静脈内に持続注入する。

ナファモスタット (非投与) は 5%ブドウ糖注射液 1,000mL のみを 24 時間で投与する。

[評価項目]

主要評価項目として、10 ポイントスケールによる患者状態 (スコア) のベースラインから Day7 までの変化量を設定する。投与は 7 日を超え、軽快した場合に終了で、最長 14 日とした。副次評価項目として、SARS- CoV-2 のウイルス量の推移や検査所見推移などを評価する。

[目標症例数]

160 例

[評価および解析方法]

有効性の評価は、主要評価項目である患者状態のスコアのベースラインから Day7 までの変化量について、ベースライン時の 10 ポイントスケールを共変量とした共分散分析により群間差を検定する。また、群間差の推定値およびその 95%信頼区間を提示する。

安全性評価項目として、有害事象、臨床検査値、バイタルサインの項目を収集する。有害事象発生頻度は、群ごとに程度別、因果関係別に集計するとともに、発現率を算出する。中間解析は本研究に組み入れられて試験薬投与が 1 回以上行われた患者集団のうち主要評価項目に関するデータが収集された症例が 80 例以上となった時点でファビピラビルとナファモスタットの併用療法の有効性と安全性およびナファモスタットの有効性の検証を行う。

[分担研究者]

東京大学医科学研究所附属病院

四柳 宏

帝京大学医学部附属病院

長瀬 洋之

虎の門病院

荒岡 秀樹

東京医歯科大学大学院医歯学総合研究科

宮崎 泰成

慶應義塾大学病院

徳永 興彦

千葉大学医学部附属病院

猪狩 英俊

東京慈恵会医科大学附属病院

吉田 正樹

東京大学医学部附属病院

池田 麻穂子
奥川 周
瀬戸 泰之

2020年5月：東京大学医学部附属病院、
東京大学医科学研究所附属病院、虎の門病
院、東京医科歯科大学医学部附属病院、慶
應義塾大学病院

6月：千葉大学医学部附属病院、東京慈恵
会医科大学附属病院

7月：帝京大学医学部附属病院

8月：公立昭和病院、国際医療福祉大学成
田病院

12月：富山大学附属病院

2021年2月：滋賀医科大学医学部附属病
院、東京医科大学病院、産業医科大学病院

3月：藤田医科大学病院、松阪市民病院

C. 研究結果

[研究倫理]

東京大学臨床研究審査委員会（CRB）で令和
2年4月30日に承認をうけ、jRCTに令和2
年5月1日に公表（jRCT番号：
jRCTs031200026）された。

患者への説明、同意は認定臨床研究審査委
員会で承認され、厚生労働大臣に届け出た
説明文書及び同意文書を研究対象者に渡し、
同意を強制したり不当な影響を及ぼしたり
しないようにして、文書及び口頭による十
分な説明を行い、研究対象者本人が同意文
書に署名と日付を記入することにより、研
究対象者の自由意思による同意を得ている。
第1症例が令和2年6月11日に登録され
た。

[施設参加の経過]

参加施設は交付申請時には分担研究者の8
医療機関の協力で開始した。その後、感染者
数の減少や感染拡大による医療ひっ迫が要
因となり、各医療機関で組み入れに難渋し
ていたため、症例登録促進のため2020年11
月および12月に全国82大学病院長並びに
COVID-19入院担当診療科長宛に協力依頼の
レターを発送するなどより多くの医療機関
の協力を依頼した。結果、以下のような経過
で参加施設が増え、現在16医療機関で研究
を実施している。

施設参加の推移

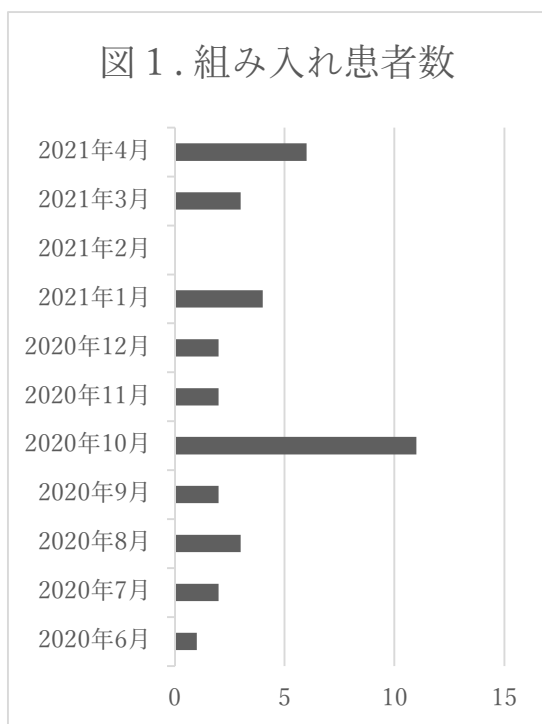
[感染状況による計画の変更]

感染拡大による医療ひっ迫により医療従事
者への負担が増大し組み入れが困難な状況
がみられた。試験のための検査などの負担
を軽減するため、2020年9月に開始時に設
定されていた主要評価項目「体温、動脈血酸
素飽和度（SpO₂）、胸部画像所見の軽快及び
SARS-CoV-2が陰性化するまでの時間」をこ
れまで副次項目として評価されていた「10
ポイントスケールによる患者状態（スコア）
のベースラインからDay7までの変化量」に
変更した。

[組み入れ患者数の推移]

参加医療機関のご協力により症例登録数は
2021年4月末時点で36例（図1参照）であ
る。

図 1. 組み入れ患者数



[分担研究者施設での取り組み状況]

各分担研究者施設の組み入れ数と取り組み状況を以下に示す。

東京大学医科学研究所附属病院

組み入れ数：2例

東京大学医科学研究所附属病院では2名の患者の組み入れを行った。他の治験・臨床研究も並行して進行する中で、肺炎を有する症例には優先的にリーフレットを用い広く本臨床研究を周知し、研究の参加に興味を持つ方を一人でも多くリクルートしようと取り組んできている。

虎の門病院

組み入れ数：2例

患者組み入れ数は2名である。

選択基準に該当する患者が入院した場合には、担当医師から患者へ臨床研究の説明を行い、患者の意思を確認する体制をとって

いる。

東京医科歯科大学医学部附属病院

組み入れ数：3例

昨年度は3症例登録しました。軽症の方には本特定臨床研究を説明させていただいております。

慶應義塾大学附属病院

組み入れ数：0例

現在までに、当院から患者の組み入れはできておりません。今後可能な限り積極的に組み入れを行う方針であります。現在までプロトコル変更に伴う修正申請、契約手続き終了までのところで時間がかかってしまっており、適格症例がいる際に効率的に組み入れができていない状況です。現在も5.1版への修正後の契約手続き終了を待っている状況であります。契約手続きが終了し次第、積極的に組み入れを進めていきたいと考えております。

帝京大学医学部附属病院

組み入れ数：0例

中等症専用病棟への遠隔データ送信可能な心電図の配置が行われ、また点滴投与体制についてもレムデシビル の普及に伴い、体制が整いつつある。入退院基準が流行状況によって変動が大きく、担当医チームの改変も繰り返されてきたため、統一的な周知が困難な状況が続いているが、組み入れに向けてCRCと協力体制のもと努めて参りたいと存じます。

千葉大学医学部附属病院

組み入れ数：4例

千葉大学病院では、これまで 330 名の COVID-19 患者をうけいれて参りました。症例を確認の上、アビガンフサンの研究に組み入れを行い、現在までに 4 例の患者をリクルートすることができました。今後も引き続き、対象症例をみて組入を検討します。現在、論文発表はありませんが、学術発表を検討していきたいと考えています。

東京慈恵会医科大学附属病院

組み入れ数：0 例

現時点にて、患者組入れはない状況です。新型コロナウイルス感染症患者が入院に際しては、Nafamostat、Favipiravir 併用のメリット、デメリットを説明し、患者の同意が得られれば、特定臨床研究に入れる準備は整っております。

D. 今後の課題

- (1) 参加 16 医療機関には医療ひっ迫の中でも可能な限り患者組み入れにご尽力頂いている。必要症例数を迅速に確保し研究を終了するため、より多くの医療機関の参加が必要である。
- (2) 感染状況の変化による患者減少や患者増加による医療ひっ迫が生じて、臨床研究が可能となるよう医療従事者への負担軽減となる人材確保や資金が引き続き必要である。
- (3) ファビピラビルの有効性が示されなかった場合、ナファモスタット単剤の有効性を評価する試験を行う必要があり、さらなる臨床研究を計画中である。

E. 結論

今後も研究対象者および医療従事者への安

全に配慮しつつ、早期の目標症例数の組入れを進めていく。

F. 健康危険情報

現時点での重篤な有害事象の報告はなし

G. 研究発表

1. Osawa I, Okamoto K, Ikeda M, Otani A, Wakimoto Y, Yamashita M, Shinohara T, Kanno Y, Jubishi D, Kurano M, Harada S, Okugawa S, Yatomi Y, Moriya K. Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51:649-656.
2. Amano Y, Kage H, Tanaka G, Gono W, Nakai Y, Kurokawa R, Inui S, Okamoto K, Harada S, Iwabu M, Morizaki Y, Abe O, Moriya K, Nagase T. Diagnostic prediction of COVID-19 based on clinical and radiological findings in a relatively low COVID-19 prevalence area. *Respir Investig*. 2021.
3. Nakano Y, Kurano M, Morita Y, Shimura T, Yokoyama R, Qian C, Xia F, He F, Kishi Y, Okada J, Yoshikawa N, Nagura Y, Okazaki H, Moriya K, Seto Y, Kodama T, Yatomi Y. Time course of the sensitivity and specificity of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies for symptomatic COVID-19 in Japan. *Sci Rep*. 2021;11:2776.
4. Yokoyama R, Kurano M, Morita Y, Shimura T, Nakano Y, Qian C, Xia F, He F, Kishi Y, Okada J, Yoshikawa N, Nagura Y, Okazaki H, Moriya K, Seto Y, Kodama T, Yatomi Y. Validation of a new automated chemiluminescent anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibody assay system detecting both N

and S proteins in Japan. PLoS One. 2021;16:e0247711.

5. Doi K, Ikeda M, Hayase N, Moriya K, Morimura N, Group C-US. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. Crit Care. 2020;24:392.

6. Shinohara T, Otani A, Yamashita M, Wakimoto Y, Jubishi D, Okamoto K, Kanno Y, Ikeda M, Ishigaki K, Nakai Y, Harada S, Okugawa S, Koike K, Moriya K. Acute Pancreatitis During COVID-19 Pneumonia. Pancreas. 2020;49:e106-e108.

7. Shimura T, Kurano M, Kanno Y, Ikeda M, Okamoto K, Jubishi D, Harada S, Okugawa S, Moriya K, Yatomi Y. Clot waveform of APTT has abnormal patterns in subjects with COVID-19. Sci Rep. 2021;11:5190.

H. 知的財産の出願・状況

1. 特許出願

特許の名称：ウイルス感染症治療薬

発明者名：井上 純一郎、川口 寧、合田 仁、山本 瑞生、瀬戸 泰之、土井 研人、森屋 恭爾、宮園 浩平、河岡 義裕、木曾 真紀

権利者名：国立大学法人東京大学

特許番号：PCT/JP2021/9968

国内外の別：国際出願（PCT出願）

出願年月日：令和3（2021）年3月12日