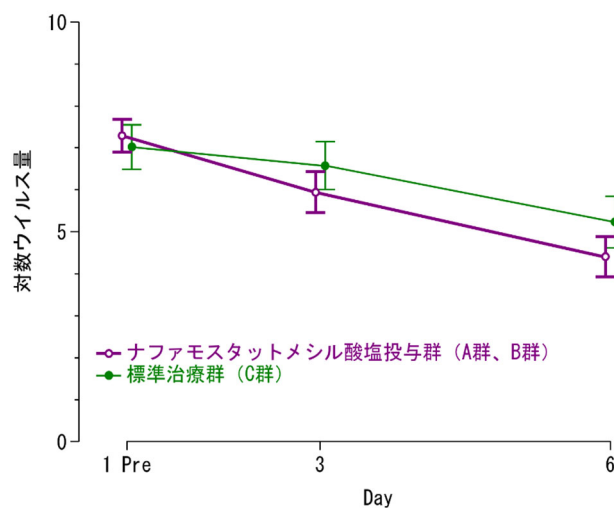


発症早期にナファモスタット投与で 新型コロナウイルス患者のウイルス量が減少 ——ナファモスタットメシル酸塩の探索的研究の結果より——

発表のポイント

- ◆国内で抗凝固薬や膵炎の治療薬として広く用いられているナファモスタットを新型コロナウイルス感染症の発症早期の患者に投与すると、SARS-CoV-2 ウイルス減少効果を示すことを世界で初めて確認しました。
- ◆すでに承認されている抗ウイルス薬とは異なる作用を有するナファモスタットが、新型コロナウイルス感染症患者のウイルス量を減少させる効果を示すことが分かりました。
- ◆ナファモスタットが新型コロナウイルス感染症の新たな抗ウイルス薬になる可能性があります。今後はより安全な投与方法の検討と多くの患者による臨床試験での評価が必要です。



No. of Patients	
A群、B群	19 18 19
C群	9 9 9

SARS-CoV-2 ウイルス量の経時的推移 (ナファモスタット投与群と非投与群の比較)

発表概要

東京大学医学部附属病院の森屋恭爾教授（研究当時）、瀬戸泰之教授、奥川周准教授、東京大学国際高等研究所新世代感染症センターの井上純一郎特任教授らは、国内で抗凝固薬や肺炎の治療薬として広く用いられているナファモスタットメシル酸塩（注1、以下ナファモスタット）が、発症早期の新型コロナウイルス感染症患者の SARS-CoV-2 ウイルス量を減少させる効果を示すことを世界で初めて確認しました。ナファモスタットは、すでに承認されている抗ウイルス薬とは異なる作用を有しており、新型コロナウイルスが細胞内に侵入する際に利用するタンパク質分解酵素の活性を阻害することで抗ウイルス作用を発揮することが報告されています。

今回の研究成果から、ナファモスタットを発症早期の新型コロナウイルス患者に投与することで重症化の阻止や臨床症状の改善が期待され、ナファモスタットが新型コロナウイルス感染症の新たな抗ウイルス薬になる可能性が示唆されました。今後は、より安全な投与方法の開発とともに、より多くの症例数でのナファモスタット単剤および他剤との併用治療の臨床的有効性を検討することが必要です。

本研究成果は、日本時間7月8日に学術誌「International Journal of Antimicrobial Agents」に掲載されました。

発表内容

〈研究の背景〉

新型コロナウイルス感染症の世界的な流行は依然として続いています。治療や予防のための薬剤の開発が進みましたが、一方でウイルス変異によってワクチンや抗体製剤の効果が減弱することが報告されています。国内では現在4つの抗ウイルス薬が承認されていますが、今後のウイルス変異による薬剤耐性化（薬剤が効きにくくなること）への備えとともに、より高い臨床効果を示す治療薬の開発が望まれています。

研究グループはナファモスタットの抗ウイルス効果に着目し臨床研究をおこなってきました。ナファモスタットは抗凝固薬や肺炎の治療薬として日本ではすでに広く使用されている薬剤ですが、新型コロナウイルスが細胞内に侵入する際に利用するタンパク質分解酵素 TMPRSS2 の活性を阻害することで抗ウイルス作用を発揮することも、東京大学などの基礎研究により確認されています（2020.3.18 プレスリリース <https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400133690.pdf>、Yamamoto, M. et al. *Viruses* 12, 629 (2020)）。これは、すでに承認されている抗ウイルス薬とは異なる作用です。

研究グループはこれまでに、「肺炎を有する新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者を対象としたファビピラビルとナファモスタットメシル酸塩の併用療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同単盲検ランダム化比較試験」（jRCTs031200026）を実施し、ナファモスタットがファビピラビルとの併用で肺炎患者に対し臨床的効果が見られることを報告しています（Ikeda, M. et al. *Int. J. Infect. Dis.* 128, 355-363 (2023)）。

〈研究の内容〉

今回の研究では、発症早期の新型コロナウイルス感染症患者に対するナファモスタットのウイルス減少効果および臨床的有効性と安全性を少数例で検討しました。

2021年7月より「早期軽症の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するナファモスタットメシル酸塩のウイルス抑制効果及び安全性並びに至適用量を検討する探索研究」（jRCTs031210183）を東京大学医学部附属病院と堀之内病院、岡山大学病院、高松市立みんな

の病院、守谷慶友病院、東京大学医科学研究所附属病院等との共同で実施し、2022年7月に患者登録が終了しました。

本研究では患者を発症早期（発症後5日以内）に、標準治療+ナファモスタット0.2mg/kg/h持続投与（患者の体重1kgにつき1時間あたり0.2mgを投与する）群（A群）、標準治療+ナファモスタット0.1mg/kg/h持続投与群（B群）とナファモスタットを投与しない標準治療のみの群（C群）の3群に無作為に割付け、各群10例（計30例）で比較しました。A群の1例は試験薬投与前に参加を取りやめました。

全ての患者から検出されたウイルスはオミクロン株でした。図1に示すように、ナファモスタット投与群（A群とB群の複合群）と標準治療のみの非投与群（C群）とを比較したところ、投与群においてSARS-CoV-2ウイルス量の減少効果が認められ、主要評価項目（注2）を達成しました。また、図2に示すように、ナファモスタット0.2mg/kg/h持続投与（A群）と0.1mg/kg/h持続投与（B群）では、同様のウイルス減少効果がみられました。

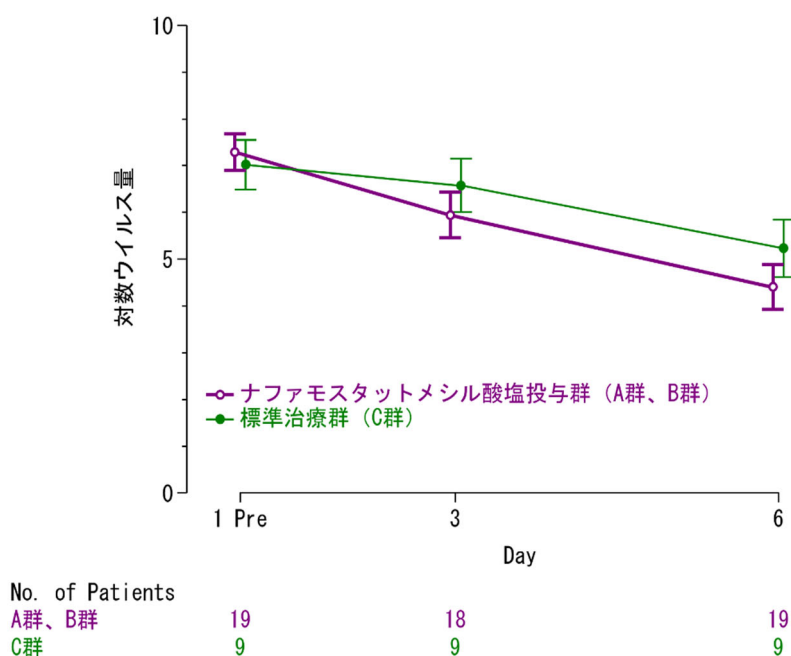


図1：SARS-CoV-2ウイルス量の経時的推移（ナファモスタット投与群と非投与群の比較）

ナファモスタット投与群（0.2mg/kg/h持続投与（A群）と0.1mg/kg/h持続投与（B群）の複合群）の投与後のウイルス量と、標準治療のみの非投与群（C群）のウイルス量の経時的推移（平均値±95%信頼区間）を示す（一部該当日に測定されていない症例あり）。投与群においてウイルス量の減少効果が認められた。

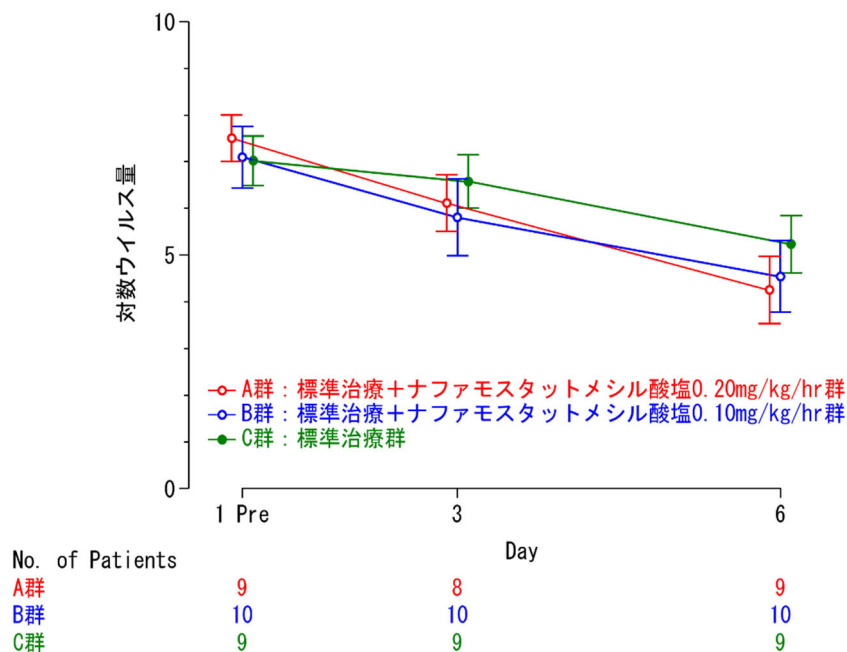


図 2 : SARS-CoV-2 ウイルス量の経時的推移 (ナファモスタット投与量による比較)

ナファモスタット 0.2mg/kg/h 持続投与群 (A 群)、0.1mg/kg/h 持続投与群 (B 群) の投与後のウイルス量と、標準治療のみの非投与群 (C 群) のウイルス量の経時的推移 (平均値±95%信頼区間) を示す (一部該当日に測定されていない症例あり)。投与量が異なる A 群と B 群では同様のウイルス減少効果がみられた。

しかし、バイタルサインや重症度などに対する臨床的有効性は認められませんでした。このことは、本研究が少数例での探索的研究であることや軽症例が対象であったこと、ワクチン接種率が高かったことによる影響などが考えられます。

安全性に関しては、重篤な有害事象は見られませんでした。ナファモスタットメシル酸塩投与群の有害事象として静脈炎が約半数にみられました。

なお、本研究は、東京大学医学部附属病院臨床研究推進センターの支援を受けて、特定臨床研究として実施しました。

〈今後の展望〉

今回の研究成果から、ナファモスタットを発症早期の新型コロナウイルス患者に投与することで、重症化の阻止や臨床症状の改善が期待されます。また、本研究グループの先行研究の結果を踏まえ、作用の異なる抗ウイルス薬と併用することで、より高い臨床効果が得られることも期待されます。

今後は、安全性を向上させるための投与方法の開発とともに、より多くの症例数でナファモスタット単剤および他剤との併用治療の臨床的有効性を検討することが必要です。

〈関連のプレスリリース〉

「新型コロナウイルスの感染阻止が期待される国内既存薬剤の同定」(2020/3/18)

<https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400133690.pdf>

〈関連の Web 掲載記事〉

「新型コロナウイルス感染症の抗ウイルス薬開発」(2023/1/20)

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/participants/research/saishinkenkyu/20230120.html>

発表者

東京大学

森屋 恭爾 (名誉教授) 〈大学院医学系研究科 感染制御学分野 (教授: 研究当時)

／医学部附属病院 感染制御部 (部長: 研究当時)

／東京医療保健大学 感染制御学教育研究センター (センター長)

／東京医療保健大学大学院 医療保健学研究科 (教授)

大学院医学系研究科

消化管外科学分野

瀬戸 泰之 (教授) 〈医学部附属病院 (病院長: 研究当時)

／医学部附属病院 胃・食道外科 (科長)

生体防御感染症学分野

奥川 周 (准教授) 〈医学部附属病院 感染症内科〉

国際高等研究所新世代感染症センター

井上 純一郎 (特任教授) 〈東京大学名誉教授〉

論文情報

〈雑誌〉 International Journal of Antimicrobial Agents

〈題名〉 Antiviral effect and safety of nafamostat mesilate in patients with mild early-onset COVID-19: An exploratory multicenter randomized controlled clinical trial

〈著者〉 Shu Okugawa, Mahoko Ikeda, Kosuke Kashiwabara, Takashi Moritoyo, Takao Kohsaka, Toshio Shimizu, Hideharu Hagiya, Kou Hasegawa, Fumio Otsuka, Ayumi Miwa, Nobuhito Kisimoto, Ayako Mizoguchi, Akira Imamura, Kazuhiko Ikeuchi, Takeya Tsutsumi, Daisuke Jubishi, Hideki Hashimoto, Koh Okamoto, Sohei Harada, Jun-ichiro Inoue, Yasuyuki Seto, Kyoji Moriya

〈DOI〉 10.1016/j.ijantimicag.2023.106922

〈URL〉 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857923002017?via%3Dihub>

研究助成

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（研究開発課題名：ナファモスタットメシル酸塩の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する治療薬としての開発）の支援のもと実施されました。

本研究で使用した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注射「トーワ」）は東和薬品株式会社より無償提供を受けました。

用語解説

（注1）ナファモスタットメシル酸塩：

抗凝固薬や肺炎治療薬として国内で使われている薬剤です。東京大学医科学研究所の研究などで新型コロナウイルスのヒトの細胞への侵入を抑制することが発見されています。

（注2）主要評価項目：

臨床試験において設定される治療行為を評価する主要項目。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学名誉教授 森屋 恭爾（もりや きょうじ）

※医学部附属病院 感染制御部

〈報道に関する問合せ〉

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

担当：渡部、小岩井

Tel：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学国際高等研究所新世代感染症センター 広報

担当：北原

Email：kouhou.utopia@gs.mail.u-tokyo.ac.jp