

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する治療法の早期確立を目指す

「肺炎を有する COVID-19 患者に対する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」に関する
多施設共同単盲検ランダム化比較試験 (特定臨床研究) の開始

東京大学医学部附属病院では、肺炎を発症している新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 陽性患者を対象に、ファビピラビル (アビガン®錠 200mg) とナファモスタットメシル酸塩 (注射用フサン®50) の併用療法の特定臨床研究 (注 1) を開始しました。本試験は東京大学医学部附属病院のほか、多施設共同で実施いたします。

【発表のポイント】

- ◆ファビピラビルは、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、国内で複数の特定臨床研究や観察研究の他、企業主導治験が進められています。ナファモスタットメシル酸塩は国内で観察研究が行われていますが、国内主導での特定臨床研究や治験は未だ開始されていませんでした。
- ◆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は抗凝固薬や膵炎治療薬として国内で使われてきた薬剤ですが、東京大学医科学研究所の研究で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ました。
- ◆ファビピラビルとナファモスタットメシル酸塩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得られることが期待できます。また、新型コロナウイルス感染症の一部の患者では血管内での病的な血液凝固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できます。そのため、双方の薬剤に有効性、安全性が認められた場合には、患者の重症化の防止、入院期間の短縮に寄与することで、急増する患者の治療に貢献することが期待できます。
- ◆本臨床研究は、ファビピラビルとナファモスタットメシル酸塩の併用群と、ファビピラビル単独群の二群で薬剤の作用を比較し、想定される有効性や安全性が患者さんで認められるか確認することを目的として実施します。

【本臨床研究の概要】

全世界的に SARS-CoV-2 の感染が拡大している現状を鑑みると、安全性が確認された既存の薬から治療薬を探す試みは極めて有効と考えられ、こうした候補薬について全世界で治験を含めた臨床研究が進行しています。このたび、それら候補薬の中から日本国内で開発されたファビピラビルとナファモスタットメシル酸塩を有効性が期待できる治療薬として選択し、新型コロナウイルス感染症に対する臨床研究を計画しました。

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り)」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。その作用機序は、生体内で変換されたりボシル三リン酸化体が、ウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害するものであることから、インフルエンザウイルス以外の

RNA ウイルスへも効果を示す可能性があります。ファビピラビルの新型コロナウイルス感染症に対する臨床試験は数多く進められています。これまでに、中国からファビピラビルを SARS-CoV-2 に感染した方に使用した結果、症状（熱や肺炎）が軽快したという報告が発表されています（MedRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>、Engineering (Beijing) doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007）。

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。

東京大学医科学研究所の井上純一郎らは、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。ヒトで感染が起こる際に重要な感染細胞と考えられる気道上皮細胞を用いたウイルス感染実験では、ナファモスタットメシル酸塩は 50%効果濃度（EC₅₀）が 10 nM という低濃度で感染を阻害することを明らかにしました（bioRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.054981>）。また、新型コロナウイルス感染症の重症例では血管内に血栓を発症することが報告されており、抗凝固作用を持つナファモスタットメシル酸塩が抗ウイルス作用以外の効果を示すことも期待されます。

本研究で使用するファビピラビル「アビガン®錠 200mg」は富士フィルム富山化学株式会社より、ナファモスタットメシル酸塩「注射用フサン®50」は日医工株式会社よりそれぞれ無償提供を受け、また、両社から本臨床研究実施中に得られる双方の薬剤に関する安全性情報を提供いただく体制を構築した上で実施します。

本臨床研究は、国の認定を受けた東京大学臨床研究審査委員会によって審査、承認され、当院ならびに参加施設の病院長の実施許可を得ています。また、本臨床研究の実施計画は厚生労働大臣に提出し、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。

【本臨床研究の詳細】

1. 課題名

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）

2. 実施体制

< 研究代表医師・研究責任医師 >

森屋 恭爾（東京大学医学部附属病院 感染制御部 教授）

< 研究代表医師及び研究責任医師以外の研究を総括する者 >

瀬戸 泰之（東京大学医学部附属病院 病院長／胃・食道外科 教授）

< 研究・開発計画支援担当責任者 >

森豊 隆志（東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター センター長／教授）

< 試験調整委員会委員長 >

宮園 浩平（東京大学大学院 医学系研究科 教授）

<共同研究実施医療機関および責任医師>

東京大学医学部附属病院のほか、2020年5月1日時点で、jRCTのホームページにて情報が公開されている東京大学医科学研究所附属病院（感染免疫内科 教授 四柳 宏）、国家共済員共済組合連合会 虎の門病院（臨床感染症科 部長 荒岡 秀樹）、東京医科歯科大学医学部附属病院（呼吸器内科 教授 宮崎 泰成）など6施設で開始し、今後、順次参加施設が追加される予定です。

3. 研究対象者

肺炎を有する新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者で、以下の選択基準を全て満たす方を対象とします。

- 1) 年齢：20～74 歳（同意取得時）
- 2) 性別：男性・女性
- 3) 研究参加の登録時に下記の基準をすべて満たす患者
 - (1) 研究参加に関して文書による同意をされた方
 - (2) PCR 検査で新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が陽性となった方
 - (3) 胸部画像で肺炎の症状が認められる方
 - (4) 37.5℃以上の発熱が認められる方
 - (5) 同意取得時の妊娠検査が陰性の方

本臨床研究の詳細は臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）よりご確認ください。
<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200026>

【報道機関からのお問い合わせ】

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

【用語解説】

（注1）本研究での「特定臨床研究」は、診療に携わる医師が主導し、医学的必要性・重要性に鑑みて、未承認や適応外の医薬品などを使用した臨床研究を立案・計画して行うものです。製薬会社が行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働大臣の製造販売承認を得るための臨床研究、いわゆる企業主導の「治験」とは異なります。