



報道機関各位

2020年10月29日
国立大学法人長崎大学
ネオファーマジャパン株式会社

長崎大学による新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者に対する 5-アミノレブリン酸（5-ALA）を用いた特定臨床研究開始のお知らせ

この度、国立大学法人長崎大学^{*1}（長崎県長崎市文教町 1-14、学長 河野 茂：以下長崎大学）とネオファーマジャパン株式会社^{*2}（東京都千代田区富士見 2-10-2、代表取締役 河田聡史：以下 NPJ）は、NPJ が研究・開発・製造を行う 5-アミノレブリン酸^{*3}（以下、「5-ALA」）を用いて、新型コロナウイルス感染症（以下、「COVID-19」）患者を対象とした特定臨床研究を開始することになりましたのでお知らせいたします。

5-ALA は、天然に存在するアミノ酸であり、ヒトや動物、植物の細胞内で作られています。また、食品にも含まれており、日々の生活の中で摂取しているアミノ酸の一つです。また、高い安全性と機能性を備えていることから、すでに 10 年以上前から各種ヘルスケア製品に活用されております。

長崎大学熱帯医学・グローバルヘルス研究科長 北 潔 教授らと NPJ は、この 5-ALA の機能性に着目し、マラリア治療薬の開発を進めてきました。現在、国立国際医療研究センターの狩野繁之部長らとオースでの臨床研究を進めております。5-ALA には幅広い感染症に対する効果が期待されるため、熱帯感染症研究に長い歴史を持つ長崎大学と 5-ALA の熱帯感染症抑制効果を広く検討しております。

このような背景から、社会的要請の高い COVID-19 に関しましても研究を開始しました。原因ウイルスである SARS-CoV-2 ウイルスを用いて、試験管内における細胞の感染試験を行った結果、5-ALA に強い感染抑制効果を見いだしました。この細胞試験の結果は論文に投稿済みです。^{*4}

また、長崎大学副学長（新型コロナウイルス感染症対策担当）泉川 公一 教授らは COVID-19 感染患者への 5-ALA 投与に関する特定臨床研究を計画し、2020 年 10 月 28 日、長崎大学の認定臨床研究審査倫理委員会において正式に承認されました。本特定臨床研究の詳細は、後日臨床研究のデータベースに公開されます。長崎大学病院を核として、複数の病院で実施する多施設共同試験となります。

COVID-19 は現在、世界的規模で公衆衛生上の脅威となっており、その治療薬の開発は喫緊に取り組むべき世界の最重要課題となっております。しかしながら、現時点では COVID-19 に有効な治療薬はごくわずかしかありません。また、治療薬については、対象となる患者の症状に制限があり、副作用も含め経過観察が必要となっております。

一方、ワクチン開発においては、国内外の企業や研究機関で進められておりますが、当該ワクチンの有効性・安全性の確認や、一定の品質を担保しつつ、大量生産が可能かどうかの確認などを行う必要があるため、開発には年単位の期間がかかります。

そのため、感染拡大の収束が見えない現状においては、高い安全性、広範な患者に使用可能、懸念のない供給力、これらの条件が合わさった薬剤が待ち望まれています。

この度の特定臨床研究において、NPJ は 5-ALA に関する知見と技術を活かしながら、長崎大学が実施する研究を支えます。私たちは、5-ALA が COVID-19 に対する新たな予防、治療法の一つとなることを期待しております。

*1 国立大学法人長崎大学

長崎大学は、1949 年（昭和 24 年）に設置された国立総合大学です。1950-60 年代にキャンパスの移転・統合が行われ、坂本キャンパスに医学系学部・研究所（医学部、歯学部、長崎大学病院、熱帯医学研究所 等）が所在しております。長崎大学はその地理的・歴史的背景から、熱帯医学・感染症、放射線医療科学分野における卓越した実績を有しており、感染症領域において日本では他の追随を許さない豊富な研究の蓄積と研究者陣容を擁し、国内外に有数の感染症の教育研究拠点となっております。

<http://www.nagasaki-u.ac.jp/>

*2 ネオファーマジャパン株式会社

ネオファーマジャパン株式会社は、アラブ首長国連邦（UAE）に本拠地を持つ Neopharma LLC と neo ALA 株式会社（旧社名：コスモ ALA 株式会社）との合併によって設立されました。ネオファーマグループは、UAE（アラブ首長国連邦）に本社を置く国際的な製薬企業であり、中東をはじめとする新興国を中心に医薬品製造・販売事業を展開しています。ネオファーマジャパンは、Neopharma LLC の海外戦略における医薬製造という分野において重要な役割を担っています。加えて、ネオファーマジャパンは、5-アミルレプリン酸（5-ALA）を用いて様々な用途開発の研究開発を進めることにより、グループ全体に新たな付加価値を創出しています。

<https://www.neopharmajp.co.jp/>

*³5-アミルプリン酸 (5-ALA)

ヒトや動物・植物は細胞内のミトコンドリアという細胞小器官でエネルギーを作り出すことで生命活動を維持しています。このミトコンドリアが機能するためには、5-アミルプリン酸 (5-ALA) が非常に重要な役割を果たしています。5-ALA は、最終的にミトコンドリアの中で「ヘム」という物質に変化します。ヘムは「シトクロム」というエネルギーを作り出すために必要不可欠なタンパク質の成分となります。

また、すでに 10 年以上前から健康食品、化粧品、ペットサプリメント、飼料、肥料に活用されている非常に安全性の高いアミノ酸です。5-ALA はがん分野では脳腫瘍や膀胱がんの可視化を目的とした医薬品としても承認されています。また、5-ALA は、ミトコンドリアの機能を向上させることが知られており、埼玉医大を中心としたミトコンドリア病の第 3 相医師主導治験が進められています。

<http://5ala-journal.com/>

*⁴論文

論文は査読中で今後、内容が修正される可能性があります。査読前の原稿は以下の bioRxiv のサイトで閲覧可能です。

<https://biorxiv.org/cgi/content/short/2020.10.28.355305v1>

<お問い合わせ先>

国立大学法人長崎大学 熱帯医学・グローバルヘルス研究科 (長崎市坂本 1-12-4)

TEL : 095-819-7008 (総務担当)

担当者 : 熱帯医学・グローバルヘルス研究科長 教授 北 潔

E-mail : kitak@nagasaki-u.ac.jp

ネオファーマジャパン株式会社 (千代田区富士見 2-10-2 飯田橋グランブルーム 4 階)

TEL (直通) : 080-3555-4327 TEL (部代表) : 03-6261-6779

担当者 : 佐野 悠樹 (人事総務部)

E-mail : yuki.sano@neopharmajp.com

長崎大学病院における 新型コロナウイルスPCR検査体制の拡充について

- 旧来の運用と自動化案
- 進捗状況（2020年7月時点）
- 唾液検体での運用による利点
- 唾液検体と鼻咽頭拭い液の比較研究

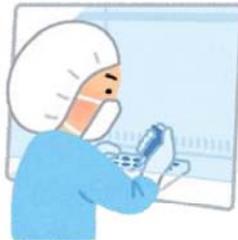
1

旧来の運用

検体採取



検体前処理



10-20検体
30-60分

自動化

RNA抽出



12検体
60-90分

PCR反応



12検体
120分

12検体 / 検査
210-270分

2

RNA抽出の自動化



12検体 / 60-90分

自動分注機



RNA抽出機



96検体 / 60分

3

PCR反応の自動化



12検体 / 120分

自動分注機



PCR機器



384検体 / 120分

4

現在の自動化（2020年7月-）

検体採取



検体前処理



96検体
120分

自動化

RNA抽出



96検体
60分

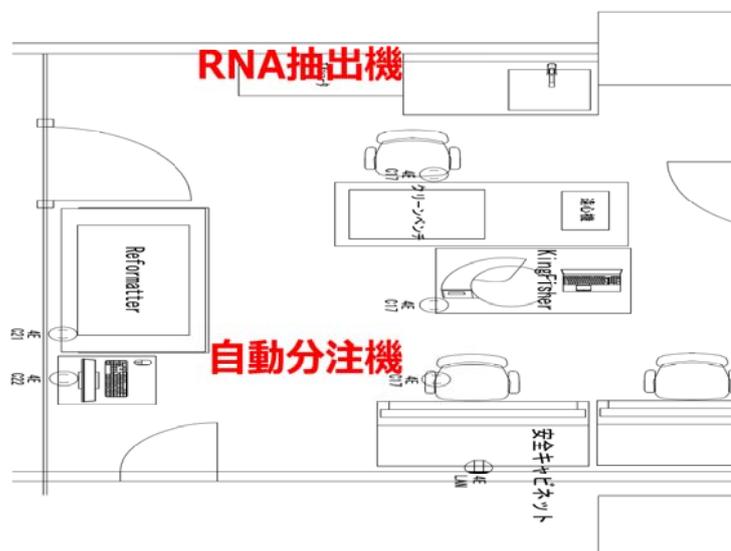
PCR反応



最大384検体
120分

96検体 / 検査
300分

PCR検査室（間取り図）



現在のPCR検査室

安全キャビネット



7

	検体前処理	RNA抽出	PCR反応	計
旧来法	10-20検体 /30分	12検体 60-90分	12検体 120分	12検体 210-240分
自動化	(増員し96検体/120分)	96検体 60分	96検体 120分	20-96検体 210-300分

→本工程を並行し4サイクル行うことで、**384件/12時間**の処理が可能

長崎大学病院全体：160件（現状） + 384件 = 544件

8

全自動化（2020年11月以降）

検体採取



唾液

検体前処理

自動化

96検体
60分

自動化

RNA抽出



96検体
60分

PCR反応



最大384検体
120分

96検体
240分

全自動化（2020年11月以降）

検体採取



検体前処理

自動化

96検体
60分

自動化

RNA抽出



96検体
60分

PCR反応



最大384検体
120分

96検体
240分

	検体前処理	RNA抽出	PCR反応	計
旧来法	10-20検体 / 30分 (増員し96検体 / 120分)	12検体 60-90分	12検体 120分	12検体 210-240分
自動化		96検体 60分	96検体 120分	20-96検体 210-300分
全自動化	96検体 / 60分			96検体 240分

→本工程を並行し10サイクル行うことで、**960件/12時間**の処理が可能

長崎大学病院全体：160件（現状） + 960件 = 1120件

11

唾液検体の運用

	鼻咽頭拭い液	唾液
検体採取者	必要	不要
検査場への来場	必要	不要
個人防護具	必要	—
手技によるばらつき	あり	ほぼなし?
検体採取の苦痛	あり	なし

12

背景

2020年1月29日に長崎港に入港した大型客船コスタ・アトランティカ号（以下クルーズ船）内において、4月20日に乗組員1人の新型コロナウイルス感染が判明した。

その後船内で感染拡大し、鼻咽頭拭い液を用いたSARS-CoV-2遺伝子検査（RT-PCR法）で計144人の感染が確認された。

これら感染者の診療の過程で経時的に鼻咽頭拭い液と唾液が採取され、これらの検体を対象にSARS-CoV-2遺伝子検査（RT-PCR法）が行われた。

目的

COVID-19患者から採取された鼻咽頭拭い液と唾液のSARS-CoV-2遺伝子検査結果を比較し、唾液検体の位置づけを評価する

方法

・対象：

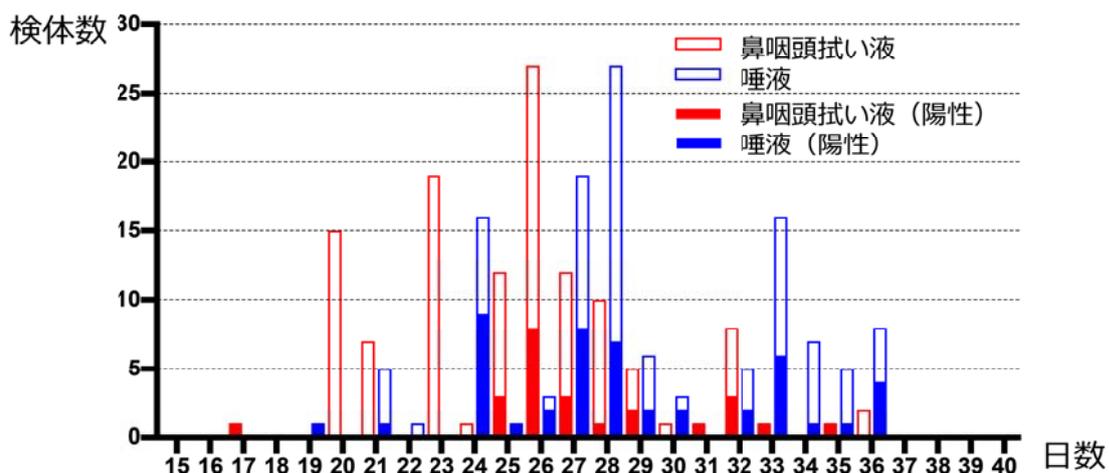
長崎港に停泊中の大型クルーズ船内で
COVID-19と診断された患者から採取された検体

- ・ 鼻咽頭拭い液（陰性確認のために採取）
- ・ 唾液検体

・ 遺伝子検査：定量RT-PCR（感染研法 N2領域増幅）

・ 本研究は長崎大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けた
（承認番号：20061701）

結果1. 診断から検体採取までの期間



計123例

診断～検体採取までの日数

・ 鼻咽頭拭い液：25.5日

・ 唾液：28.9日

110/123例（89.4%）で鼻咽頭拭い液は唾液よりも前に採取された。

結果2. 各検体の陽性/陰性数

		唾液		合計
		+	-	
鼻咽頭拭い液	+	11	13	24
	-	36	63	99
合計		47	76	123

総一致率

60.2% (74/123)

陽性率

・鼻咽頭拭い液 : 19.5% (24/123)

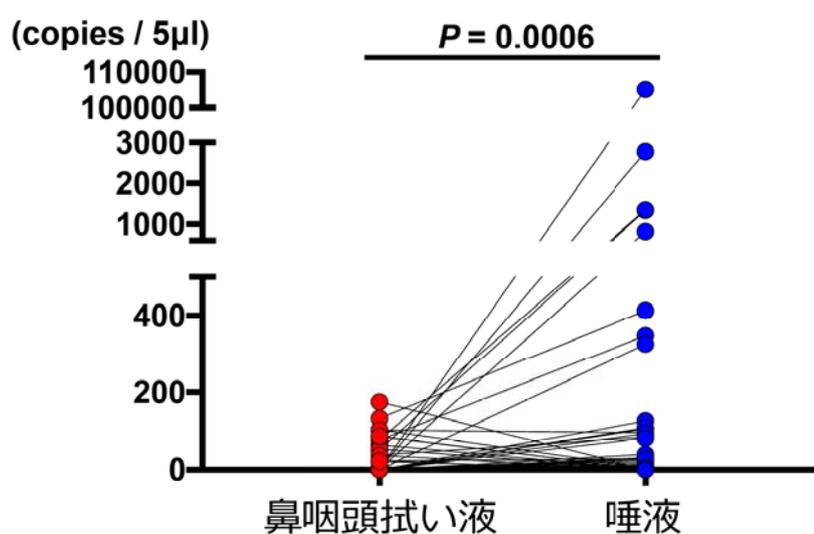
・唾液 : 38.2% (47/123)

$P = 0.48$ (Fisher's exact test)

17

論文投稿中

結果3A. 対応する検体のウイルス量比較



ウイルスコピー数

・鼻咽頭拭い液 : 9.3 ± 2.6 /5µL

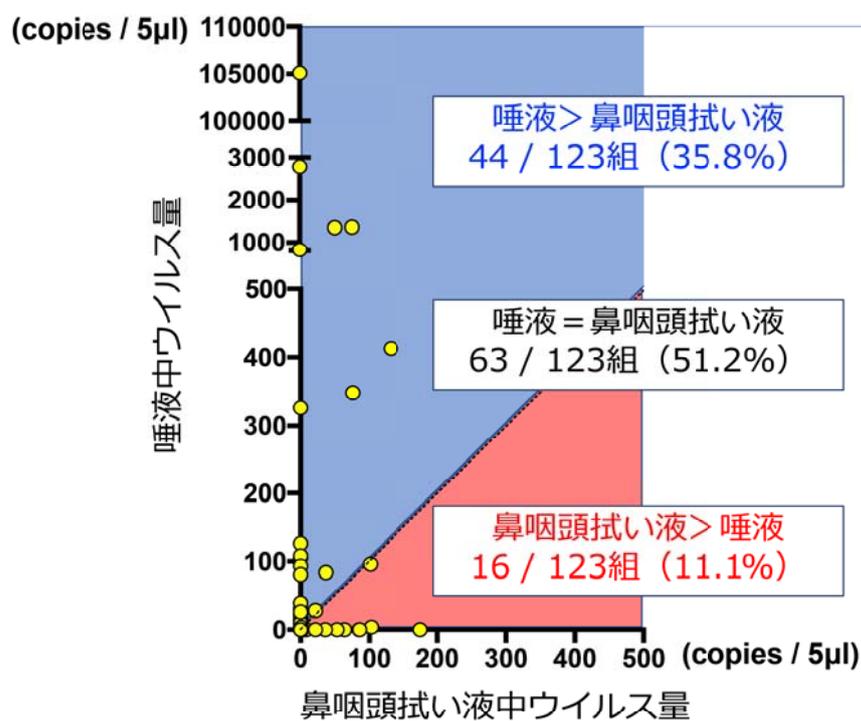
・唾液 : 923.0 ± 854.4 /5µL

$P = 0.0006$ (Wilcoxon matched-pairs signed rank test)

18

論文投稿中

結果3B. 対応する検体のウイルス量比較



19

論文投稿中

長崎大学病院における 新型コロナウイルスPCR検査体制の拡充について

■ PCR 検体前処理自動化装置の開発

20

唾液等の検体からPCR検査は、図1に示す様に、検体前処理、RNA抽出セットアップ、RNA抽出、PCRセットアップ、PCR検査の工程で行っておりますが、検体前処理が人手により行われているため工程のボトルネックとなっております。

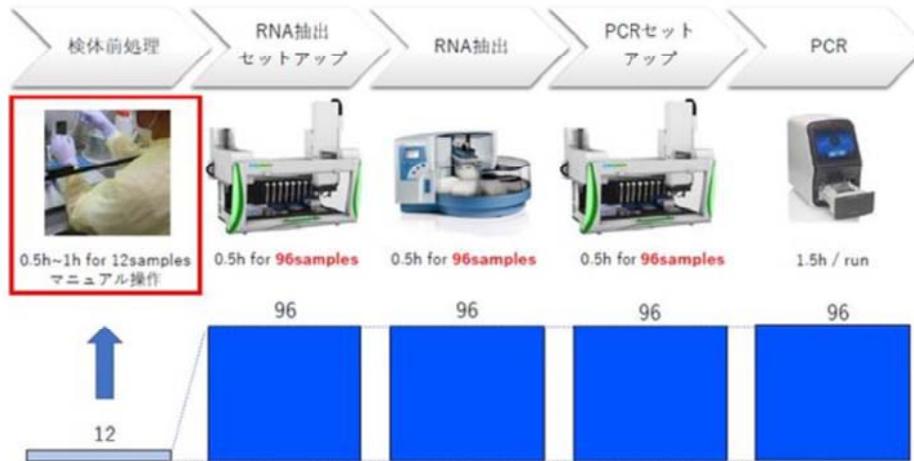


図1 PCR検査の流れ

そこで、PCR検査の効率化、標準化、作業者の感染防止を目的として、検体回収容器から検体を検査容器に自動で移すPCR 検体前処理自動化装置を開発しております。図2で装置の機能を説明します。移送ロボットがシリンジを掴み、容器から検体を抽出して、検査用容器に検体と不活性化用溶解剤を注入して、自動でPCR検査前処理を行います。

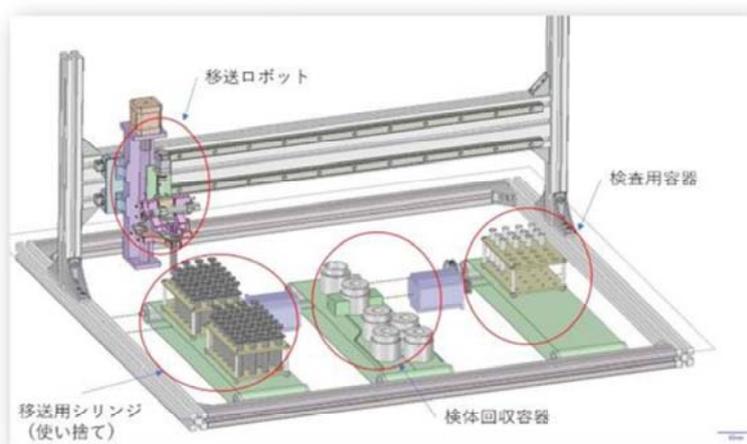


図2 検体前処理自動化装置の機能説明

図3は、PCR検体前処理自動化装置の原理検証モデル機です。本モデルを基に11月末までに大学病院で装置を稼働させる予定です。尚、唾液回収容器や検査容器にバーコードを張り付けて情報の一元管理を行う予定です。

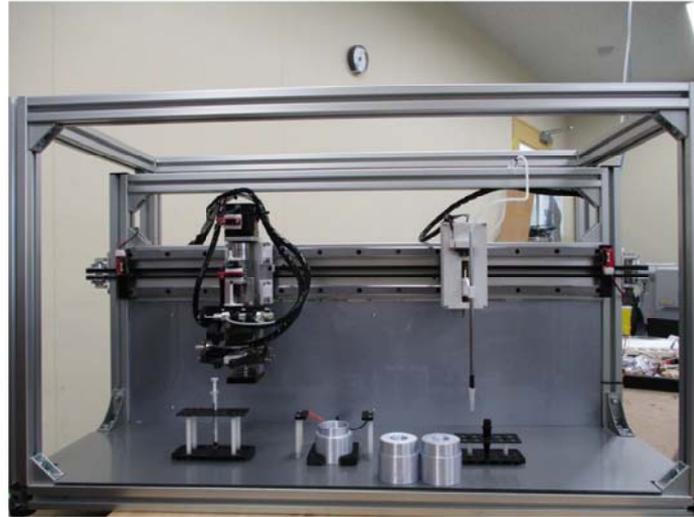


図3 PCR検体前処理自動化装置原理検証モデル機

資料

「新型コロナウイルス感染症に対するネルフィナビルの治験について」

本研究課題は、令和2年7月6日、厚生労働科学研究費補助金による「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療法を確立するための研究」に採択されました。

研究課題名：「無症状及び軽症 COVID-19 患者に対するネルフィナビルの有効性及び安全性を探索するランダム化非盲検並行群間比較試験」

研究実施期間：令和2年7月～令和3年3月31日

研究予算額：1億円（直接経費＋間接経費）

研究代表者：長崎大学病院 呼吸器内科 講師 宮崎 泰可

【背景】

国立感染症研究所を中心とした研究グループが、これまで他の用途で承認されていた薬剤を用いて基礎研究を行った結果、ネルフィナビルという抗ウイルス薬が新型コロナウイルスに有効であることがわかりました。

ネルフィナビルは、日本では1998年に抗HIV薬として承認されました。現在は使われておりませんが、これまで長い間日本人のHIV患者さんに使用経験がある薬剤です。そこで、私達は、このネルフィナビルが実際に新型コロナウイルス感染症に有効かどうかをみるために、厚生労働省の科学研究費で医師主導治験を実施することと致しました。

【概要】

無症状または発症後早期で軽症の成人患者さんを対象に、ネルフィナビル投与群60例、対症療法群60例の計120例を予定しています。

ネルフィナビルの投与期間は最長14日間で、主要な評価項目は、ウイルス陰性化までの日数です。その他、COVID-19の発症や重症化の抑制効果、薬剤の安全性も評価します。

長崎大学を主幹施設として、関東・関西で今月（施設によっては来月）から開始予定です。

[東京（東京大学医科学研究所）、埼玉（埼玉医大）、千葉（国際医療福祉大学）、大阪（大

阪市立十三市民病院)]

【本治験の特徴】

- 新型コロナウイルスに対するネルフィナビルの効果を世界で初めて臨床的に検証します。
- 当該疾患の多くを占める無症状及び発症後早期の軽症患者を対象としています。
- ネルフィナビル群と対症療法群を無作為に割付して比較するため質の高い結果が得られます。

【期待される効果】

- この成果は、行政の施策のなかで、無症状・軽症患者に対する治療指針の策定に直接反映される可能性があります。例えば、ネルフィナビルによる当該疾患の発症や重症化の抑制効果が認められた場合、本薬剤を使用することで自宅や宿泊施設での療養をより安全に推奨することができます。
- ネルフィナビルの投与によりウイルスの陽性期間を短縮することが確認できれば、他人への感染リスクが軽減され、感染拡大の防止につながります。これらは全て、入院患者数の減少、入院期間の短縮、医療資源および医療費の節減につながるため、医療崩壊を回避し、社会的および経済的に多大な貢献をもたらすことが期待されます。
- 今後、世界的に COVID-19 の制圧を目指す上で、感染者の大半を占める無症状病原体保有者や軽症患者に対する治療法の確立、および今後の薬剤開発において、有用な情報をもたらすものと期待しています。

COVID-19 に対する mRNA 吸入ワクチン開発について

本研究開発課題は、令和2年5月21日、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) が実施する「令和2年度『新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発』の採択課題に決定しました。

- ・研究開発課題名：COVID-19 に対する mRNA 吸入ワクチン開発
- ・研究開発実施期間：令和2年5月25日から令和3年3月31日
- ・研究予算額：5000万円（直接経費）+1500万円（間接経費）
- ・研究開発代表者：長崎大学病院 教授 佐々木 均

■概要

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は気道や肺の細胞に感染し、RNA を介して自己の複製をつくります。本研究では、ウイルスの抗原タンパク質を作るメッセンジャーRNA (mRNA) を設計し、選択的に免疫を強く活性化する吸入型のワクチンを開発します。

長崎大学熱帯医学研究所では、2003年流行した重症呼吸器症候群 (SARS) の SARS-CoV を解析し、いち早く組み換えワクチンを開発した実績があります。今回はすでに報告された新型コロナウイルスのアミノ酸配列や核酸配列から、ワクチン抗原となるウイルス表面のタンパク質を作る mRNA を合成します(図の①)。

さらに、ここで人工合成した不安定な mRNA を保護して免疫細胞に送り込めるように工夫した標的型微粒子製剤を作成します(図の②)。微粒子製剤を動物に吸入させ、免疫の活性や感染予防効果を評価します(図の③)。

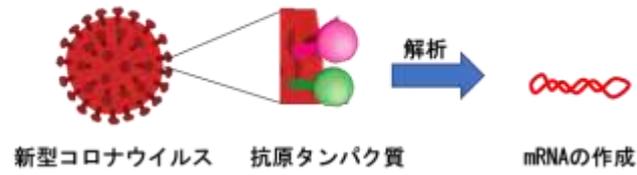
■画期性

新型コロナウイルス抗原の mRNA の開発、免疫細胞へ送り込む標的化製剤、吸入型製剤の3点を組み合わせた吸入型 mRNA ワクチンは、世界でも類を見ない画期的なシステムです。有効性、安全性、経済性、簡便性を兼ね備えており、今後発生する新しいウイルス病にも応用することができます。

■研究内容とスケジュール

本研究はアカデミア主導型ですので、期間内に、動物レベルで免疫を活性化できるワクチン開発を行います。結果が良ければ、その後資金を募り、1-2年をかけて、安全性試験、臨床試験にはいる予定です。

① ウイルスの抗原タンパク質のmRNA作成



② mRNAの吸入型製剤の開発 ③ 動物実験後のヒトへの適応

