

MERS（中東呼吸器症候群）に対する抗ウイルス治療に関する 指針(案)

Ver 0.2 (2016/02/15)

1. 本指針に関して

本指針は、MERS-CoV（中東呼吸器症候群コロナウイルス）の感染例を日本国内にて治療する医師に対して、抗ウイルス治療の選択に役立つ指針を提供することを目的としている。このため本指針では詳細について言及しないが、質の高い補助療法が MERS の治療の要である(1)。また、治療にあたり職員や患者を守るために適切な感染対策が不可欠である(2, 3)。本指針では、診断及び MERS-CoV 曝露に対する予防的な抗ウイルス薬の使用に関する情報は含まない。本指針は作成時に入手可能な情報に基づいており、新たなエビデンスが明らかになった場合の特異的治療の選択に関しては、最新のエビデンスを考慮する必要がある。

本指針の作成に関し、既に海外において作成された MERS-CoV 治療ガイドラインの検討を行い(4, 5)、日本国内における各特異的治療が施行できる可能性に関しても考慮した。海外ガイドライン作成後に新たに発表された文献に関しては、PubMed における文献検索を行い、検討に加えた。

2. 抗ウイルス治療 (4, 5)

2-1. 抗ウイルス治療の対象

MERS における重症化および死亡を予測する重要なリスク因子は高齢、基礎疾患（心疾患、慢性肺疾患、糖尿病、慢性腎疾患など）、呼吸困難、両側性肺炎などである。MERS-CoV 感染が確認された患者または強く疑われる患者にこれらのリスク因子がみられる場合、抗ウイルス治療が推奨される。

重症化または死亡のリスク因子が認められない患者でも、呼吸不全および多臓器不全が急速に発現する可能性がある。このため、症状（発熱または息切れ）または胸部 X 線検査で肺浸潤影が認められる MERS-CoV 感染が確認された患者および強く疑われる患者においては、有害作用のリスクが高くない場合に限り抗ウイルス治療が推奨される。

現時点では、MERS-CoV 感染の疑い例または確定例に推奨できるウイルス特異的治療に関する厳密な臨床試験による決定的なエビデンスはない。また、どのような MERS-CoV 感染患者に抗ウイルス療法を行うべきかについても、明確なエビデンスはない。しかし、高い死亡率および罹病率を考慮すると質の高い補助療法に加え、抗ウイ

ルス治療を検討する必要がある。

これまでの報告による MERS-CoV 感染では、死亡及び重症化の重要なリスク因子は高齢（試験により 50～65 歳以上）、基礎疾患（心疾患、慢性肺疾患、糖尿病、慢性腎疾患など）、両側性肺炎、および診断時の高ウイルス量（リアルタイム RT-PCR での低 Ct 値）であった(6-11)。韓国からのデータでは、50 歳以上の年齢および息切れが、多変量解析で有意なリスク因子であった(4)。サウジアラビアでの後ろ向き試験では、人工呼吸器を必要とする重度の MERS 患者で、抗ウイルス治療が 14 日生存率を有意に改善した(12)。死亡または重症化のリスク因子を有する患者では、抗ウイルス治療が推奨される。一方で、健康な医療従事者または基礎疾患のない患者が死亡または重症化する例も認められており(4, 10, 13)、基礎疾患のない患者でも肺炎の明らかな症状または徴候が認められる場合、有害作用のリスクが高くないと思われる限りは抗ウイルス治療を検討すべきであると考えられる。

2-2. 抗ウイルス治療のタイミング

診断後できるだけ速やかに抗ウイルス薬投与を検討する。

MERS-CoV 感染に対する抗ウイルス治療の効果を検討する後ろ向き試験では、重度の肺炎および多臓器不全により大部分の患者が既に重症であったため、抗ウイルス薬の治療効果が明らかにならなかった可能性が高い(12, 14)。SARS-CoV 治療の観察研究によると、症状の発現後 6～14 日目に開始した抗ウイルス治療（リバビリン）についての報告では治療効果は認められなかったが、入院後または SARS 診断後 48 時間以内に抗ウイルス薬を投与した報告では治療効果が認められた(15-17)。これらの報告を考慮すると、MERS-CoV に対しての抗ウイルス薬投与は、診断後可能な限り早期行うべきだと考えられる。

2-3. 抗ウイルス治療薬の選択

MERS-CoV 感染に対する現時点での特異的治療としては、MERS-CoV 抗体を含む回復期血漿、インターフェロンおよびロピナビル・リトナビルを検討する。

併用療法としては I 型インターフェロン + ロピナビル・リトナビルの投与を検討する。

リバビリン単剤投与は抗ウイルス療法として推奨されない。リバビリン+I 型インターフェロンとの併用投与、及びリバビリン+I 型インターフェロン + ロピナビル・リトナビルの併用投与に関しては、インターフェロン/リバビリンの相乗効果がもたらすベネフィットが、リバビリンの毒性リスクを上回るかどうかの慎重な症例ごとの判断が望ましい。

表 1 に現在までの主な MERS-CoV に対する特異的治療薬に関するエビデンスについて記載した。日本国内での入手可能性も考慮すると、現時点では、インターフェロンおよびロピナビル・リトナビルを初期治療薬として検討すべきである。I 型インターフェロンの投与例としては、ペグインターフェロン α 2a (ペガシス®) を 180 μ g/週 (腎機能による投与量調整は不要) で 2 週間皮下注射にて投与を行う。I 型インターフェロンは疲労およびインフルエンザ様症状をおこす可能性があり、これらに対しては支持療法を行う必要がある(18)。

ロピナビル・リトナビルの投与例としてはロピナビル・リトナビル (カレトラ®) を 400mg/100mg 経口 12 時間おきに 10 日間投与を行う。ロピナビル・リトナビルは主に肝臓で代謝されるため、重症肝不全患者では注意する。また、チトクローム P450 (CYP3A) に対する競合的阻害作用により、種々の薬剤との相互作用が報告されているため、併用に際しては注意を要する(19)。

複数の治療薬の組み合わせによる併用療法に関しては、大半の経験が、後ろ向きの観察研究によるものである。リバビリンを含むレジメンに関しては、インターフェロン/リバビリンの相乗効果をもたらすベネフィットが、リバビリンの毒性リスクを上回るかどうかの十分なデータがなく、慎重な症例ごとの判断が望ましい。

リバビリン使用時には、溶血性貧血の発症に注意し、血算、ハプトグロビン値、およびビリルビン値等を注意深くモニターする。溶血性貧血が発生した場合、投与量の減量または投与の中止を検討する。腎機能障害を有する症例では減量が必要となり、死亡に至る溶血性貧血の恐れがあるため、リバビリンの使用は透析患者または重度の腎機能障害を有する患者には推奨されない。中等度腎障害のある患者に対しては、副作用のリスク (溶血性貧血など) と治療のベネフィットを症例ごとに慎重に検討する。最近の研究から、日本人を含むアジア人におけるリバビリンによる溶血性貧血に関与する遺伝子の一塩基多型は欧米人におけるものとは異なることが示されており、溶血性貧血の頻度の違いに関わる可能性もあることから、日本人におけるリバビリンの使用には一層の注意を要する(20-22)。

他のリバビリンの主な副作用は、徐脈、低マグネシウム血症、低カルシウム血症などである(23)。さらに、リバビリンは催奇形性を示すため、投与後 6 ヶ月間は男性および女性患者はいずれも避妊を行う必要がある(18)。I 型インターフェロンは骨髄機能不全を引き起こすことがあるため、血算をモニターし、血球減少が生じた際は投与量の減量または投与の中止を検討する(24, 25)。貧血に対しては遺伝子組換えエリスロポエチンの使用を検討できる(26)。

入手が可能であれば、MERS 回復者血漿投与も治療の選択肢として考慮すべきである。MERS-CoV 感染患者に対する回復者血漿の安全性および有効性を確認するエビデンスは不十分である。しかし、SARS-CoV 感染患者における回復者血漿投与の観察研究 8 件のメタアナリシスによると、投与された患者の死亡率は低下し、主な有害作用の報告は

なかった(27)。回復者血漿を投与する時期に関してのサブグループ解析では、症状発現の14日以内に投与したときのみ有効な結果を示した(27)。香港のSARS患者80例の分析では、結果が不良であった群と比較して、有効であった群の回復者血漿投与時期は有意に早かった(11.7日 vs. 16.0日、 $P=0.012$) (28)。このため、MERS-CoV感染に対する回復者血漿の投与療法の適切な実施時期は、発症後2週間以内である可能性が高い(17)。現在海外にて施行中の回復者血漿投与療法に関するプロトコールが公開されている(29)。特異的MERS-CoVモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体に関する研究も進められているが、現時点での入手可能性は不明である。

2-4. 抗ウイルス治療の期間

MERS罹患患者に対する最適な抗ウイルス治療の期間については不明であるが、現在までの報告結果に基づき、MERS-CoV感染患者では通常、10～14日間の抗ウイルス治療を考慮する。個々の患者における最適な投与期間は患者の状態により判断する。

SARS-CoV感染患者では10～14日間抗ウイルス薬が投与されたため、MERS-CoV感染患者に対しても、同じ投与期間が適用された(11, 12, 15, 30)。サウジアラビアのMERS-CoV肺炎を有する16歳以上の患者を対象とした後ろ向きコホート試験では、インターフェロン- α 2aおよびリバビリンの併用投与を10～14日間継続した際、14日生存が有意に増加した(12)。統計学的有意差には達しなかったが、28日生存も投与群で増加傾向を示した。しかし、約10日間の抗ウイルス治療後であっても、一部の患者では最大2～3週間、呼吸器分泌物にMERS-CoVが検出された(11)。この所見の臨床的意義は不明であり、抗ウイルス治療の適切な期間については更なる研究が必要である。免疫不全により持続的なウイルス排泄がみられる場合、投与の延長を考慮する。一方、患者が速やかに回復し、薬剤による有害作用が懸念される場合は、抗ウイルス治療の期間を短縮してもよい。

2-5. 妊婦への抗ウイルス治療

妊婦における抗ウイルス薬使用の判断は、産科専門医等への相談も含めた、倫理的配慮が十分になされるべきである。

従来、妊婦は重症化または死亡の高リスクグループであると考えられており、MERS-CoV感染妊婦において、妊娠中期に死産があったとの報告があった(31)。抗ウイルス薬のうち、妊婦に対してリバビリンは安全性カテゴリーX(米国FDA Pregnancy Category Definitions)であり、ロピナビル・リトナビルおよびI型インターフェロンは安全性カテゴリーCである。妊婦を対象とした抗ウイルス治療に関する臨床試験は不足

しており、これらの薬剤の使用を推奨することは難しい。HIV 感染のある妊婦を治療する際、使用が望ましいプロテアーゼ阻害剤はロピナビル・リトナビルである(32)。I 型インターフェロンのうち、多発性硬化症の治療に使用されるインターフェロン-β1a が妊婦に安全に使用できることを支持するエビデンスがある。インターフェロン-β1a を使用した妊婦で自然流産の発生率が増加したという報告が 1 件あるが、対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった(33, 34)。このため、抗ウイルス薬の使用はリスクとベネフィットを比較した後に検討することができる。インターフェロン-β1a およびロピナビル・リトナビルの併用投与が可能性のある抗ウイルス治療であると思われるが、MERS を有する妊婦に使用されたという症例報告はない。妊婦への抗ウイルス薬使用の判断は産科専門医等への相談も含めた倫理的配慮が十分になされるべきである。

3. その他の補助療法(1, 4, 5)

MERS 患者に対するステロイドや免疫グロブリン製剤の投与は、一般的には推奨されない。

SARS における検討では、ステロイドによる死亡率低下は認められず、副作用を考慮すると、MERS 患者においても一般的な使用は避けるべきである(17, 35, 36)。喘息／COPD（慢性閉塞性肺疾患）の増悪、副腎機能不全の疑い例または確定例、治療抵抗性敗血症性ショック等の別の適応症にステロイドを検討する場合はありうる(1, 37)。

免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) の有効性を示すエビデンスは不足しており、現時点では日本国内で入手可能な IVIG に MERS-CoV の十分な中和抗体活性がある可能性は否定的である。このため、MERS 治療目的での一般的な使用は推奨されない。IVIG はまれに急性腎不全または血栓症を引き起こすことがある。

MERS 患者において他のウイルス（パラインフルエンザウイルス、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、単純ヘルペスウイルス）や細菌（肺炎桿菌、黄色ブドウ球菌またはアシネトバクター属菌など）による肺炎の合併に関する報告がある(38)。合併感染を疑う場合、患者の臨床状況に応じて、MERS 以外の病原体に対する加療を考慮する。

4. MERS-CoV に対する抗ウイルス作用を有する他の薬剤 (4, 5)

MERS-CoV に対して *in vitro* での抗ウイルス作用を有する薬剤について、表 2 にまとめた。*in vivo* での有効性や MERS 患者における臨床データが不足しており、一般的な使用に関しては、推奨に足るエビデンスがない。

5. 抗ウイルス治療の施行について

本指針で取り上げた MERS-CoV に対する抗ウイルス治療に関しては、日本国内で入手が可能な薬剤であっても適応外使用となる。このため、各医療施設ごとに適応外使用

に関する手続きを行う必要がある。MERS-CoV に対する抗ウイルス治療に関する質の高いエビデンスは乏しく日本人を対象とした臨床データもない。このため、MERS-CoV に対する抗ウイルス治療に関しては、症例の発生が確定した後に、可能な限り十分なデータの採取・観察を行うことが望ましい。

本ガイドラインは、以下の有識者の協力を得て、厚生労働省 MERS 治療研究班により作成された。

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター国府台病院
肝炎・免疫研究センター 溝上 雅史

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター
エイズ治療研究開発センター 岡 慎一

参考文献

1. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected 2015. Available from: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/en/
2. CDC. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Hospitalized Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html>.
3. 日本環境感染学会. MERS 感染予防のための暫定的ガイドンス 2015. Available from: http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=11.
4. Chong YP, Song JY, Seo YB, Choi JP, Shin HS, Rapid Response T. Antiviral Treatment Guidelines for Middle East Respiratory Syndrome. *Infect Chemother.* 2015;47(3):212-22.
5. Public Health England. Treatment of MERS-CoV: Information for Clinicians Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV patients 2015. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/459835/mers_cov_for_clinicians_sept2015.pdf.
6. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):389-97.
7. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):752-61.
8. Feikin DR, Alraddadi B, Qutub M, Shabouni O, Curns A, Oboho IK, et al. Association of Higher MERS-CoV Virus Load with Severe Disease and Death, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(11):2029-35.
9. Mizumoto K, Endo A, Chowell G, Miyamatsu Y, Saitoh M, Nishiura H. Real-time characterization of risks of death associated with the Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015. *BMC Med.* 2015;13:228.
10. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2014;29:301-6.
11. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2129-32.
12. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1090-5.
13. Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, Tohme RA, Abedi GR, et al. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin Infect Dis.* 2014;59(9):1225-33.
14. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis.* 2014;20:42-6.
15. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis.* 2013;17(10):e792-8.
16. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective

- study. *Lancet*. 2003;361(9371):1767-72.
17. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
 18. Gara N, Ghany MG. What the infectious disease physician needs to know about pegylated interferon and ribavirin. *Clin Infect Dis*. 2013;56(11):1629-36.
 19. カレトラ配合錠 添付文書. Available from: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250101F1037_2_03/.
 20. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION COPEGUS® (ribavirin) Tablets. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021511s023lbl.pdf.
 21. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 厚生労働省 平成 19 年 6 月. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000144081.pdf>.
 22. Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, et al. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2010;40(11):1063-71.
 23. Muller MP, Dresser L, Raboud J, McGeer A, Rea E, Richardson SE, et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007;27(4):494-503.
 24. ペガシス 添付文書. Available from: <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00062578.pdf>.
 25. ペグイントロン 添付文書. Available from: <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00050436.pdf>.
 26. Ucciferri C, Falasca K, Mancino P, De Tullio D, Pizzigallo E, Vecchiet J. High dose of erythropoietin in management of interferon/ribavirin induced anemia. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(80):2181-3.
 27. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90.
 28. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-6.
 29. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, Bouchama A, Hayden FG, Al-Omari A, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015;4:709.
 30. Cheng VC, Chan JF, To KK, Yuen KY. Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. *Antiviral Res*. 2013;100(2):407-19.
 31. Payne DC, Iblan I, Alqasrawi S, Al Nsour M, Rha B, Tohme RA, et al. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1870-2.
 32. and PoToH-IPW, Transmission PoP. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
 33. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(20):1794-802.
 34. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*. 2011;17(4):423-30.
 35. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304-9.
 36. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *N Engl J Med*. 2003;349(5):507-8.
 37. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V, et al. Corticosteroid treatment of

- severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infect.* 2007;54(1):28-39.
38. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2015;386(9997):995-1007.
 39. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother.* 2006;17(5):275-84.
 40. Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med.* 2004;10(3):290-3.
 41. Haagmans BL, Osterhaus AD. Coronaviruses and their therapy. *Antiviral Res.* 2006;71(2-3):397-403.
 42. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA.* 2003;290(24):3222-8.
 43. Sainz B, Jr., Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology.* 2004;329(1):11-7.
 44. Scagnolari C, Vicenzi E, Bellomi F, Stillitano MG, Pinna D, Poli G, et al. Increased sensitivity of SARS-coronavirus to a combination of human type I and type II interferons. *Antivir Ther.* 2004;9(6):1003-11.
 45. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103.
 46. Adedeji AO, Sarafianos SG. Future treatment strategies for novel Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Future Med Chem.* 2013;5(18):2119-22.
 47. Bruno R, Sacchi P, Cima S, Maiocchi L, Novati S, Filice G, et al. Comparison of peginterferon pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. *J Viral Hepat.* 2012;19 Suppl 1:33-6.
 48. Cameron MJ, Kelvin AA, Leon AJ, Cameron CM, Ran L, Xu L, et al. Lack of innate interferon responses during SARS coronavirus infection in a vaccination and reinfection ferret model. *PLoS One.* 2012;7(9):e45842.
 49. Cervantes-Barragan L, Zust R, Weber F, Spiegel M, Lang KS, Akira S, et al. Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon. *Blood.* 2007;109(3):1131-7.
 50. Danesh A, Cameron CM, Leon AJ, Ran L, Xu L, Fang Y, et al. Early gene expression events in ferrets in response to SARS coronavirus infection versus direct interferon-alpha2b stimulation. *Virology.* 2011;409(1):102-12.
 51. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. *Sci Rep.* 2013;3:1686.
 52. Khalid M, Khan B, Al Rabiah F, Alismaili R, Saleemi S, Rehan-Khaliq AM, et al. Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS CoV): case reports from a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2014;34(5):396-400.
 53. Kindler E, Jonsdottir HR, Muth D, Hamming OJ, Hartmann R, Rodriguez R, et al. Efficient replication of the novel human betacoronavirus EMC on primary human epithelium highlights its zoonotic potential. *MBio.* 2013;4(1):e00611-12.
 54. Mordstein M, Neugebauer E, Ditt V, Jessen B, Rieger T, Falcone V, et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *J Virol.* 2010;84(11):5670-7.
 55. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, Doerr HW, Cinatl J, Jr. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;326(4):905-8.
 56. Strayer DR, Dickey R, Carter WA. Sensitivity of SARS/MERS CoV to interferons and other drugs based on achievable serum concentrations in humans. *Infect Disord Drug Targets.* 2014;14(1):37-43.

57. Wong SS, Yuen KY. The management of coronavirus infections with particular reference to SARS. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(3):437-41.
58. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect.* 2013;67(6):606-16.
59. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1904-13.
60. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, van Nieuwkoop S, Limpens RW, et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment. *J Gen Virol.* 2013;94(Pt 8):1749-60.
61. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med.* 2013;19(10):1313-7.
62. Hart BJ, Dyal J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, et al. Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 3):571-7.
63. Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al Mutairy E. Ribavirin and interferon-alpha2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases. *Antivir Ther.* 2015;20(1):87-91.
64. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, Raj VS, Pontikis K, Koutsoukou A, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(6):528-32.
65. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome: a case report. *Antivir Ther.* 2015.
66. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003;9(6):399-406.
67. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-6.
68. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4875-84.
69. Barnard DL, Kumaki Y. Recent developments in anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus chemotherapy. *Future Virol.* 2011;6(5):615-31.
70. Chan KH, Chan JF, Tse H, Chen H, Lau CC, Cai JP, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect.* 2013;67(2):130-40.
71. He WP, Li BA, Zhao J, Cheng Y. Safety of convalescent sera for the treatment of viral severe acute respiratory syndrome: an experimental model in rhesus macaque. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(19):3790-2.
72. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):447-56.
73. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest.* 2013;144(2):464-73.
74. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):919-22.
75. Zhong X, Yang H, Guo ZF, Sin WY, Chen W, Xu J, et al. B-cell responses in patients who

- have recovered from severe acute respiratory syndrome target a dominant site in the S2 domain of the surface spike glycoprotein. *J Virol*. 2005;79(6):3401-8.
76. Corti D, Zhao J, Pedotti M, Simonelli L, Agnihothram S, Fett C, et al. Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(33):10473-8.
 77. Du L, Zhao G, Yang Y, Qiu H, Wang L, Kou Z, et al. A conformation-dependent neutralizing monoclonal antibody specifically targeting receptor-binding domain in Middle East respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014;88(12):7045-53.
 78. Jiang L, Wang N, Zuo T, Shi X, Poon KM, Wu Y, et al. Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein. *Sci Transl Med*. 2014;6(234):234ra59.
 79. Roberts A, Thomas WD, Guarner J, Lamirande EW, Babcock GJ, Greenough TC, et al. Therapy with a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-neutralizing human monoclonal antibody reduces disease severity and viral burden in golden Syrian hamsters. *J Infect Dis*. 2006;193(5):685-92.
 80. Tang XC, Agnihothram SS, Jiao Y, Stanhope J, Graham RL, Peterson EC, et al. Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(19):E2018-26.
 81. ter Meulen J, Bakker AB, van den Brink EN, Weverling GJ, Martina BE, Haagmans BL, et al. Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets. *Lancet*. 2004;363(9427):2139-41.
 82. Ying T, Du L, Ju TW, Prabakaran P, Lau CC, Lu L, et al. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies. *J Virol*. 2014;88(14):7796-805.
 83. Burton DR, Saphire EO. Swift antibodies to counter emerging viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(33):10082-3.
 84. Ying T, Li H, Lu L, Dimitrov DS, Jiang S. Development of human neutralizing monoclonal antibodies for prevention and therapy of MERS-CoV infections. *Microbes Infect*. 2015;17(2):142-8.
 85. Zhang MY, Choudhry V, Xiao X, Dimitrov DS. Human monoclonal antibodies to the S glycoprotein and related proteins as potential therapeutics for SARS. *Curr Opin Mol Ther*. 2005;7(2):151-6.
 86. Dyllal J, Coleman CM, Hart BJ, Venkataraman T, Holbrook MR, Kindrachuk J, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4885-93.
 87. Ooi EE, Chew JS, Loh JP, Chua RC. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virology*. 2006;339:3-9.
 88. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(9):677-83.
 89. Vigerust DJ, McCullers JA. Chloroquine is effective against influenza A virus in vitro but not in vivo. *Influenza Other Respir Viruses*. 2007;1(5-6):189-92.
 90. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*. 2013;23(2):300-2.
 91. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant*. 2015;15(4):1101-4.
 92. Faure E, Poissy J, Goffard A, Fournier C, Kipnis E, Titecat M, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLoS One*. 2014;9(2):e88716.
 93. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):465-522.
 94. Stadler K, Ha HR, Ciminale V, Spirli C, Saletti G, Schiavon M, et al. Amiodarone alters

late endosomes and inhibits SARS coronavirus infection at a post-endosomal level. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;39(2):142-9.

95. Raj VS, Smits SL, Provacia LB, van den Brand JM, Wiersma L, Ouwendijk WJ, et al. Adenosine deaminase acts as a natural antagonist for dipeptidyl peptidase 4-mediated entry of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2014;88(3):1834-8.

96. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res.* 2015;114:1-10.

97. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(7):609-18.

研究の種類	MERS 治療薬の有効性/安全性を評価する臨床研究		
	適応外使用+観察研究	研究者主導臨床試験	治験
英語名	Off-label use+observational study	Clinical trial	
準拠する法令・指針	人を対象とした医学系研究の倫理指針		GCP 省令
対象となる薬剤	リバビリン、インターフェロン、ロピナビル ±回復血漿	未承認薬を含むすべて	
患者の保護			
インフォームドコンセント手続	文書が望ましい(口頭でも可)	文書	
薬剤副作用に対する補償	医薬品副作用被害救済制度 (適応されない?)	臨床研究保険(契約可能性は症例数による)	
倫理審査	必要(観察研究は公衆衛生上不要?) 迅速審査可、事後も可(後方視研究)	必要 倫理委員会(迅速審査不可)	必要 IRB
データの信頼性			
研究支援スタッフ	なし~少数	少数	多数
科学的貢献度	可~良	可~優(症例数に影響されるだろう)	
研究の拡張性			
複数の治療薬併用・追加	容易(ただし、承認薬の範囲)	追加は困難(研究計画の修正が必要)	極めて困難
医療機関の随時研究参加	容易	やや困難(緊急倫理審査必要)	困難
費用負担			
医療費(勧告/措置入院の場合)	医療保険(30%公費負担)	自費(100%公費負担)	医療保険(30%公費負担)
薬剤購入費	保険診療(薬剤費は査定される?)	研究費 or ?公費(承認薬のみ)	研究費
研究体制維持に必要な研究費	少	中	高
実現性の課題			
実現性の課題	・適応外でコンセンサスを作れるか?	・事前に複数の治療群を準備できるか?	・企業の参加・協力は困難

MERS 治療に関する研究の枠組みに関する検討 —特に既承認薬の適応外使用についての検討—

2016/2/2

1. 背景

- ・ MERS 研究班で、患者発生時に行う治療・研究の枠組みを検討中であり、現時点では既承認薬の適応外使用を検討中である。
- ・ その場合、1) 適応外使用+観察研究、2) 研究者主導臨床試験、3) 治験が選択肢として考えられる。
- ・ MERS を含む新興再興感染症では、特異的治療に関する基礎的知見が乏しいため、一般に 3) 治験を行う事は困難である。
- ・ よって 1) 適応外使用+観察研究、2) 研究者主導臨床試験（対照群を置かない単アーム試験）のいずれかを行うこととなるが、各々利点欠点がある。
- ・ 今後本邦で緊急性が高く社会的に影響が大きい感染症が発生した場合の治療の枠組み作りの点からは、1) 適応外使用+観察研究、2) 研究者主導臨床試験の位置づけ、適応を検討しておくことが必要である。

2. 適応外使用+観察研究

(ア) 利点

- ・ 院内では薬事委員会での適応外使用審査を通過すれば使用可能である。
- ・ 院内で医療倫理に関する倫理委員会に提出することで、適応外使用による治療の倫理性は担保できる可能性がある。

- ・ これを元に臨床現場で医療者が治療内容を決定し、決定内容が（記載もれ）
- ・ 治療に関して科学的に十分に検討した治療指針を準備し、この指針内で複数の薬剤等や回復者血漿等を列挙し、レジメンの検討は治療検討委員会で行い、厚生労働省の専門家会議で承認するプロセスを経れば、患者の状態を十分に考慮した柔軟な治療選択が可能となる。
- ・ 治療薬の候補が変わりうるエビデンスがでた場合や、治療薬の入手可能性に変化が生じた場合など、その都度指針を改訂することで対応可能である。

(イ) 欠点

- ・ 有害事象が発生した場合に、医薬品副作用被害救済制度では救済されない可能性が高い。

3. 研究者主導臨床試験

(ア) 利点

倫理委員会による審査を経ることで、倫理性を担保可能である。有害事象発生時に臨床研究保険を補償に用いることができる（但し、症例数の正確な予測が困難な状況であり、症例数が多くなった場合に事前に申告していた数を超えてしまう・そもそも保険自体に入れない、といったリスクもある）

プロトコールに基づいた前向きの観察項目の設定ができる（但し、治療薬を記載せずに、観察研究をくむことは可能である）（ISARIC website）

（イ） 欠点

臨床試験であるため患者の登録および除外基準が必要であるが、知見の乏しい感染症で除外基準を設けることは、治療による恩恵を潜在的に被る患者に不利益をもたらす可能性がある。現時点での世界的に入手可能なエビデンスに基づく、特定の治療対象者を限定するのは不可能である。

治療薬の変更、追加が困難であり、実際の現場での治療薬選択にそぐわない。特に複数の薬剤が治療候補薬として挙げられている場合に、臨床試験のプロトコールで使用薬剤を限定することは、治療上制約が大きい。また、複数の治療法を並列して記載するプロトコールは比較試験でない場合には一般的でない。

致死率の高い感染症の場合、割付による対照群を設けることは困難なため、治療の有効性を明らかにすることは難しい。

研究を開始する迅速性にかける（迅速倫理審査不可）。

他医療機関の随時参加が困難である。

医療費の問題。混合診療不可と考えると、100%の医療費が自費（報告・措置入院の場合は100%公費負

担）となる。症例数が多くなった場合のコストのデメリットがある。海外の動向：少なくとも登録されている限りでは（ClinicalTrials.gov）、治療薬に関し同様の臨床研究は行われていない。よって研究者主導臨床試験を行う事は特殊なアプローチである可能性もある。

4. 提案

- ・ MERS に関してはインターフェロン、リバビリン、ロピナビル/リトナビル等の使用経験が蓄積されはじめており、これらを臨床試験として用いる事は可能と思われる。
- ・ しかし臨床試験に馴染まない患者・状況が生じる可能性が高いため、適応外使用+観察研究の枠組みは必ず設けるべきである。
- ・ 将来的には、治療に関する知見が乏しく、緊急性が高く社会的に影響が大きい感染症が発生した場合には、治療指針を治療選択の判断の基盤とした適応外使用+観察研究の枠組みを優先的に用いるべきと考える。

5. 本検討の限界

- ・ 本検討では、未承認薬使用時の枠組み（臨床試験、治験、もしくは compassionate use）については検討の対象外である。
- ・ 今後 MERS を含む緊急性が高く社会的に影響が大きい感染症が発生した場合に、未承認薬を迅速に使

用可能とするための枠組みは別
途検討すべきである。

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
「中東呼吸器症候群（MERS）等の新興再興呼吸器感染症への臨床対応法開発ための研究」
（研究者代表者 大曲 貴夫）
分担研究報告書

MERS 回復者血漿の採取・保存・使用に関する検討

研究分担者：大曲 貴夫 （国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター）
研究協力者：
 忽那 賢志 （国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター）
 早川 佳代子 （国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター）
 加藤 康幸 （国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター）

研究要旨

本邦における MERS の発生に備え、治療手段の一つとして回復者血漿が採取、保存、使用できる体制を国内にて整える必要がある。そこで国立感染症研究所血液・安全性研究部 濱口 功氏、日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所 佐竹正博氏に回復者血漿の採取・保存・投与の方法についてインタビューを行い、実際に回復者血漿治療を行うに当たって本邦に於いて準備すべき事項および課題の抽出を行った。それにより今後の課題として、①輸入ルートの確立、②回復者からの血漿採取・保存・投与体制の確立、の 2 点が明らかとなった。

一 研究目的

MERS は散發的ながら中東で流行が続いており、韓国での MERS のアウトブレイクも考慮すると日本において今後 MERS が発生する状況も十分にありうる。回復者血漿は、エボラ出血熱の流行時にも国外で感染者に使用され、MERS に関しても韓国、英国のガイドラインに特異的治療としての記載がある。

今後、本邦における MERS の発生に備え、治療手段の一つとして回復者血漿が採取、保存、使用できる体制を国内にて整える必

要性がある。このような枠組みは今後の MERS 以外の新興感染症が発生時した場合にも応用可能であるため、この観点からも重要であると考えられる。

一 研究方法（倫理面への配慮含む）

血液製剤・血漿採取についての専門家である国立感染症研究所血液・安全性研究部 濱口 功氏、日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所 佐竹正博氏に回復者血漿の採取・保存・投与の方法についてインタビューを行い、実際に回復者血漿治療を行う

に当たって本邦に於いて準備すべき事項および課題の抽出を行った。

一 研究結果

1. 海外からの回復者血漿の輸入および使用について

- ・ 海外からの血液製剤の輸入には日本赤十字社は関与しない。2015年の韓国での MERS アウトブレイクでも韓国赤十字は関与していないようである。韓国ではソウル大学が中心となり研究者主導採血・処理・貯蔵・投与が行われたようである。
- ・ 海外からの血液製剤の輸入については関東信越厚生局に届出を行う必要がある（参考：関東信越厚生局 HP「医薬品等の輸入手続きについて <https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kantoshinetsu/iji/yakkanhp-kaishu-2016-3.html>）。血液製剤の輸入は病院や団体ではなく医師個人の名義で申請することになる。輸入した血漿を日本赤十字社で保存することは出来ないため、病院で保存することになる。新鮮凍結血漿と同様に、冷凍した血漿を解凍して使用する。
- ・ 回復者血漿内に病原体が存在しない点についてどう証明するのが課題である。もし不活化の作業を求められた場合には、加熱処理や

フィルターによるろ過を行う必要がある。不活化法については、日本赤十字社の事業として行うことが出来ない。グロブリン製剤を販売している製薬会社は技術的には行う事は可能だが、個人単位での製剤の精製は行わないだろう。よって輸入した病院で使用するには、病院独自で不活化をするよりも、不活化をする必要がないという許可を規制当局などから得ることでそのまま使用する方法が考えられる。その場合の安全性のチェックは研究機関で PCR 等を用いて行うこととなるだろう。MERS は基本的に呼吸器感染症であり、MERS 患者の血中にはウイルスはほぼ見つからないだろう。過去の Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) の世界的な流行時もウイルス血症は証明されなかった。これらに関する SARS の文献を検討すれば、ウイルスが入っている可能性は極めて低いと示せる可能性が高い。

2. 日本国内での MERS 回復者からの血漿採取・保存について

- ・ 回復者から日赤の業務として「献血として」採取することはできない。現在の日本赤十字社の standard operating procedure (SOP) では「SARS の既往がある者からは採血しない、SARS 患者と

の接触歴があれば接触後 3 週間は採血しない」というルールがある。MERS もこれに準じるであろう。

- 病院内で採血・保存を行う方が現実的であると考えられる。その場合、処理は行わずにそのまま使用する方が良いだろう。ただし感染性がないことを示すことは必要であり、供血者の梅毒、HBV、HCV、HIV などは調べておくべきだろう。血液製剤の PCR を行うかどうかについては輸血を施行する医師の判断で良いと考えられる。
- 病院内で採血して血漿を精製するには、大型分離器とフリーザーがあれば可能である。
- 日本赤十字社としては事業ではなく研究としてならば参画出来る可能性はある。パンデミックになり患者が急増した場合に事業化する可能性はあるかもしれないが、これらの作業を現時点で行うことはできない。

一考察

- 今後の課題として、①輸入ルートの確立、②回復者からの血漿採取・保存・投与体制の確立、の 2 点が挙げられる
- ①輸入ルートの確立については、実際に回復者血漿による治療を行った韓国のソウル大学の専門家に回復者血漿の輸入について相談を行うことで参考となる情報が得られると考える。
- ②回復者血漿の採取・保存・投与体制の確立については、まずは国立国際医療研

究センター病院内で行うことが可能であるか、検査部および輸血部に確認し進めていく。他医療機関での対応については、対応医療機関の選定については厚生労働省との検討が必要であり、施行医療機関における体制の整備も必要である。

一結論

回復者血漿の輸入ルート、採取・保存・投与体制の確保が必要である。

一謝辞

本研究についてご助言をいただいた国立感染症研究所血液・安全性研究部 濱口 功氏、日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所 佐竹正博氏に感謝申し上げます。

一健康危機情報

なし

一研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）なし

一知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

