

厚生労働行政推進調査事業補助金

厚生労働科学特別事業

新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究

令和 2 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松下 正

令和 3 (2021) 年 5月

目 次

I. 総括研究報告

- 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 ----- 1
松下 正
(資料) 新興感染症 (COVID-19) の回復者からの血漿採取の指針
血漿採取専用スペクトラオプティアシステムPLTモード標準操作手順書2020

II. 分担研究報告

1. 新興感染症 (特にCOVID-19感染症) の回復者から採取した血漿投与指針の作成に
関する研究 ----- 39
松本 雅則
(資料) 添付文書1 新興感染症 (特にCOVID-19感染症) の回復者から採取した血漿
投与指針 採取病院の同一施設内で使用する場合
添付文書2 新興感染症 (特にCOVID-19感染症) の回復者から採取した血漿
投与指針 特定臨床研究により採取病院以外で使用する場合
2. 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究
採漿に適した時期、適切な抗体価の閾値、有効な中和活性 ----- 55
浜口 功
3. 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 ----- 63
長谷川 雄一
4. 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 ----- 67
藤原 慎一郎
5. 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 ----- 71
室井 一男
6. 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 ----- 75
田野崎 隆二
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 81

新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究

研究代表者 松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

研究要旨

治療法が未確立な新興感染症に対しては、既感染者の回復者血漿を使用した血漿療法・血漿分画製剤（特殊免疫グロブリン製剤）に一定の有効性が示唆されるが、血液事業においては、現時点では、新興感染症の感染者からの採血について、事業の安全かつ安定的な運営のため、原則実施されていない。このため、COVID-19 に限定せず今後新興感染症の国内発生の際、我が国においても欧米と同様に、迅速に回復者血漿（またはワクチン接種者血漿）を採取する体制を確保し、早期の治療法開発が可能な体制を整える必要がある。本研究では、回復者からの採血体制の構築にあたって、最新の知見を整理し、ドナー保護などの安全性等を検証した上で、回復者からの採血体制の指針を作成するとともに、採漿した血漿を投与する際の指針の作成を行った。「新興感染症（COVID-19）の回復者からの血漿採取の指針」は、各医療機関における安全な COVID19 回復者からの血漿採取の実施に寄与すると考えられる。

研究分担者

松本 雅則・奈良県立医科大学医学部 教授
 浜口 功・国立感染症研究所血液・安全性研究部 部長
 長谷川 雄一・筑波大学医学医療系 教授
 藤原 慎一郎・日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 所長
 室井 一男・日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 所長
 田野崎 隆二・慶応義塾大学医学部 教授

A. 研究目的

研究開始時点までに SARS-Cov-2 による COVID-19 の患者を対象に同疾患からの回復者血漿を輸注する報告が相次いでおり、多くは、これまでの MERS-Cov, SARS-Cov, Ebola virus での経験から推察した効果を期待する意見であった。日本輸血・細胞治療学会の新鮮凍結血漿使用ガイドライン小委員会においても、その科学的な検証を行っていた。その結果、安全性の観点からは少なくとも中止すべき治療とは判断されていないものの、臨床的有効性は未知な部分が多く、引き続きその有効性及び安全性について検証を行う必要がある。

このように、治療法が未確立な新興感染症に対しては、既感染者の回復者血漿を使用した血漿療法・血漿分画製剤（特殊免疫グロブリン製剤）に一定の有効性が示唆されるが、血液事業においては、現時点では、新興感染症の感染者からの採血

について、事業の安全かつ安定的な運営のため、原則実施されていない。他方、欧米では一定期間が経過した回復者の血漿も採血事業者が採漿しており、早期の治療法開発が可能となる基盤が整備されている。このため、COVID-19 に限定せず今後新興感染症の国内発生の際、我が国においても欧米と同様に、迅速に回復者血漿（またはワクチン接種者血漿）を採取する体制を確保し、早期の治療法開発が可能な体制を整える必要がある。

本研究では、回復者からの採血体制の構築にあたって、最新の知見を整理し、ドナー保護などの安全性等を検証した上で、回復者からの採血体制の指針を作成するとともに、採漿した血漿を投与する際の指針の作成も試みる。これらをもって医療機関、採血事業者、行政機関等の役割や協力体制構築などの方向性を提言することを目的とする。また併せて、新興感染症の回復者からの採血体制の確立にあたり参考となる B 型肝炎や破傷風等に対する免疫グロブリン製剤の国内自給率の向上等にも資するよう、B 型肝炎ワクチン接種者等における採血に関する調査等を実施する。

B. 研究方法

(1) 新興感染症発生時の採血体制及び採血等に係る指針等の検討

新興感染症発生時の採血体制の構築にあたり、研究グループにおいて課題を整理し、関係者・関係部署の役割分担（採血対象者の選定、採血、投与対象者への投与等）、必要な物的・人的資源等、全

一般的な採血体制について文献調査等に基づき検討する。

COVID-19 にあつてはワクチン接種者の抗体価の推移を評価し、ワクチン治験成績及び既存の知見等をもとにワクチン接種者からの採血基準・最適採血時期等を最新の文献調査等に基づき検討する。

採血を安全に実施するため、採血対象者の選定基準、採血の実施手順、また安全な輸血療法の実施指針に基づき、患者への血漿投与の手順について、研究代表者らにより改訂された輸血療法の実施指針の改定に関する過去の研究等、既存の研究の知見を踏まえて、以後の(1)～(6)で検討した内容をまとめて、研究グループで採血体制に係る包括的な指針を作成する(研究代表者、松本・長谷川分担者)。

(2) 採血対象者の選定及び採血の実施方法の検討

1. 治療医療機関における採血を行う場合の方法の検討

採血医療機関において採血対象者の基準を満たした新型コロナウイルス既感染者(または新型コロナウイルスワクチン接種者)を選定し、同意を得た上で、採血を実施する枠組みを検討する。この際、医療機関における通常の業務に支障を来さずに採血が実施できる体制・場所を確保するため、どのような措置を講じるべきか、特に輸血療法の実施指針における安全な院内採血の実施手順に沿って行えるような環境の設定を検討する。また安全性を確保しつつ実際のアフエレーシス(ドナーに負担を与えず、血液から必要とする血漿成分や細胞成分を安全に分離)による採血を実施できる体制を検討し、指針にまとめる(藤原分担者・研究代表者)。

2. 事業者による採漿物の収集、および今後採血事業者が直接採血を行う場合の方法の検討

事業者による採漿物の回収に当たっては、通常の献血事業とは異なり、必要な検査、採血スピッツ・ラベル、血液バック・ラベルについて新たな検討を行う必要がある。ついで、通常の血液事業の運営に支障を来さずに採血が実施できる体制・場所を確保すべく、検討を行う。

(3) 採血した血液の安全確保

採血した血液について、安全確認のための高感度な病原体検査等、適切かつ安全性の高いスクリーニング手法を検討し、指針を作成する。また現

在新鮮凍結血漿において定められている貯血期間を短縮又は省略する場合の安全性について、海外の事例を参考に考察する。

(4) 新興感染症の既感染者をはじめとする高抗体価の対象者からの採血体制等の調査・総括

チームにおいて、海外事例の文献の収集と解析を行い、新興感染症の既感染者をはじめとする高抗体価の対象者からの採血体制やB型肝炎や破傷風等に対する免疫グロブリン製剤の国内自給率の向上等にも資するよう、B型肝炎ワクチン接種者等における採血に関する調査等を提案する(浜口分担者)。

(5) 小規模 COVID-19 回復者血漿バンキングモデルによる検討

COVID-19 既感染者は回復後も何らかの後遺症状を有することが報告されている。このため、血漿提供者の身体的・精神的な安全性の確認は重要である。また、これまで感染者が比較的少ないわが国では、適切なドナー選択において、年齢、性別、基礎疾患、重症度、治療内容、回復後の時期などを明確にすることは重要である。そこで将来の治療目的に小規模な回復者血漿バンクを単一施設で構築し、上記の項目に加え、血漿提供者の安全性の確認、バンキングの実現可能性の検証、バンキングの質の検討を行い、更に病態解明を目指した多角的解析が行えるように検体保管を行う。(田野崎分担者)。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

(1) 新興感染症発生時の採血体制及び採血等に係る指針等の検討

本指針については v. 1.3 を令和2年度最終版として発出、各方面において共有した(2021年2月25日時点。添付文書1)。

(2) 採血対象者の選定及び採血の実施方法の検討

1. 治療医療機関における採血を行う場合の方法の検討

血漿採取専用スペクトラ オプティアシステム PLT モード標準操作手順書 2020(添付文書2)を作成、同時期に研究代表者が分担者として参加中の

「COVID-19 回復者血漿治療に関する有効性・安全性に関する研究，研究代表 忽那聡志 国立国際医療センター）」参加施設と共有し、安全に採漿できるようにした。

2. 事業者による採漿物の収集、および今後採血事業者が直接採血を行う場合の方法の検討

事前検査採血、本検査採血、血漿採取は、医療施設で行われることを前提とし、検査用採血管に貼付するラベル、採取された血漿バッグに貼付するラベル（二次元バーコード付き）とし、感染症スクリーニング検査、血液型検査、不規則抗体検査、経産婦の抗 HLA 抗体検査、ALT は、日赤で検査されることとなり、採取した血漿も日赤で保管されることとなった(以上下図参照)。



(3) 採血した血液の安全確保

採血した血液の病原体検査については、添付書類 1 に示した。なお、松本分担者添付書類 1・2 において、現在献血用新鮮凍結血漿において定められている貯留保管は省略することとした。

(4) 新興感染症の既感染者をはじめとする高抗体価の対象者からの採血体制等の調査・総括

COVID-19 回復者血漿治療に関しては、治療薬として推奨するレベルには至っていないが、安全性に関しては大きな問題は発生していない。また注目される SARS-CoV-2 感染後の免疫応答については、24 日程度をピークに IgG が増加し、60 日程度は Spike, RBD 共に中和活性のある状態で維持され S 抗体は 100 日まで維持される等の情報に基づき、最適な採漿時期を決めることが求められる。

ワクチンに関しては、抗体価も回復者血漿と同レベルであり、1 回目接種より 2 回目接種で抗体価は増強され、2 回目接種後 28 日まで抗体価が持続する。アデノウイルスベクター由来 DNA ワクチンも同様である。このようなデータに基づき、また日本での臨床試験結果に基づき、ワクチン接種後の採血時期を決定することが望ましい。

(5) 小規模 COVID-19 回復者血漿バンキングモデルによる検討

慶應大学病院(田野崎分担者)では、COVID-19 から回復した医療従事者を対象に、「COVID-19 回復者血漿バンクの構築」の臨床研究(慶應義

塾大学医学部倫理委員会承認番号 20200222) が開始された。

D. 考察

本研究班ではまずはアフェレーシスを安全に実施するため、採血対象者の適格性(選択基準、除外基準)、術前健診項目、安全対策、採取の実施手順、有害事象の予防と対策について、過去のアフェレーシス(造血幹細胞、リンパ球、血小板)の知見を踏まえ素案を作成し、研究グループにて検討を重ねた。

E. 結論

「新興感染症(COVID-19)の回復者からの血漿採取の指針」は、各医療機関における安全な COVID19 回復者からの血漿採取の実施に寄与すると考えられる。また、COVID19 以外の新興感染症の発生に対しても、回復者血漿を採取する際の参考になると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

代表者名古屋大学のみまとめた。

分担者分は各々の分担研究報告書に記載。

1. 論文発表

- 1) Shima M, Nagao A, Taki M, Matsushita T, Oshida K, Amano K, Nagami S, Okada N, Maisawa S, Nogami K. Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A Haemophilia. 2021 Jan;27(1):81-89. Epub 2020 Nov 24.
- 2) Matsushita T, Mangles S. An overview of the pathfinder clinical trials program: Long-term efficacy and safety of N8-GP in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2020 Sep;18 Supp;1(Suppl1):26-33.
- 3) Yamada C, Takeshita A, Ohto H, Ishimaru K, Kawabata K, Nomaguchi Y, Haraguchi Y, Abe M, Sobue K, Takenouchi H, Takadate J, Kamimura M, Katai A, Kasai D, Minami Y, Sugimoto T, Michino J, Nagai K, Kumagai M, Hasegawa Y, Ishizuka K, Ohtomo N, Yamada N, Muroi K, Matsushita T, Takahashi K. A Japanese multi-institutional collaborative study of antigen-positive red blood cell (RBC)

- transfusions in patients with corresponding RBC antibodies. *Vox Sang.* 2020 Jul;115(5):456-465.
- 4) Ri M, Kasai M, Kohno A, Kondo M, Sawa M, Kinoshita T, Sugiura I, Miura Y, Yamamoto K, Saito TI, Ozawa Y, Matsushita T, Kato H. A survey of blood transfusion errors in Aichi Prefecture in Japan: Identifying major lapses threatening the safety of transfusion recipients. *Transfus Apher Sci.* 2020 Jun;59(3):102735. Epub 2020 Jan 27.
 - 5) Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, Shapiro A, P'Ng S, Chambost H, Nolan B, Bennett C, Matsushita T, Winding B, Fruebis J, Yuan H, Rudin D, Oldenburg J. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia.* 2020 Nov;26(6):e262-e271. Epub 2020 Jun 4.
 - 6) Ogawa M, Suzuki N, Takahashi N, Tamura S, Suzuki A, Suzuki S, Hattori Y, Kakihara M, Kanematsu T, Kojima T, Katsumi A, Hayakawa F, Kojima T, Ishiguro N, Kiyoi H, Matsushita T. Higher FVIII:C measured by chromogenic substrate assay than by one-stage assay is associated with silent hemophilic arthropathy. *Thromb Res.* 2020 Apr;188:103-105. Epub 2020 Feb 22.
 - 7) 渡邊 友美, 加藤 千秋, 遠藤 比呂子, 川上 萌, 西田謙登, 松下 正 0.8%赤血球浮遊液における不規則抗体の検出 日本輸血細胞治療学会誌 66 巻 3 号、538-543(2020. 6 月)
 - 8) 鈴木 敦夫, 菊地 良介, 亀山 なつみ, 山本 ゆか子, 安藤 善孝, 松下 正 災害時の運用を想定した VITROS XT7600 による D ダイマー測定の見直し 医学検査(0915-8669)69 巻 2 号 Page193-197(2020. 04)
 - 9) 菊地 良介, 度會 理佳, 鈴木 敦夫, 横山 覚, 後藤 香緒里, 安藤 善孝, 松下 正 5 種類の carbohydrate antigen 19-9 測定試薬による相関及び膵臓がん診断能評価 医学検査 (0915-8669)69 巻 2 号 Page184-192(2020. 04)
 - 10) 鈴木 敦夫, 菊地 良介, 安藤 善孝, 松下 正 フロントエンド分注装置 IDS-CLAS3600 を用いた自動搬送血液凝固検査システムの構築と運用 医学検査 (0915-8669)69 巻 3 号 Page353-359(2020. 07)
 - 11) 村瀬 悠理, 菊地 良介, 鈴木 敦夫, 度會 理佳, 濱崎 美奈, 松岡 弘樹, 安藤 善孝, 松下 正 治療薬物モニタリング測定における VITROS XT7600 と Dimension EXL200 の比較検証 TDM 検査の災害時患者個別支援 医学検査 (0915-8669)69 巻 3 号 Page397-402(2020. 07)
 - 12) 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 田村 彰吾, 篠原 翔, 新井 信夫, 菊地 良介, 安藤 善孝, 小嶋 哲人, 松下 正 血小板膜糖蛋白質 GPIb 変異体を用いた von Willebrand 因子活性測定試薬「INNOVANCE VWF Ac」の基本性能評価 日本血栓止血学会誌 (0915-7441)31 巻 4 号 Page409-419(2020. 08)
 - 13) 牧野茂義、菅野仁、岡本好雄、北澤淳一、山本晃士、安村敏、米村雄士、横濱章彦、松下正 改善されてきたわが国の輸血医療、その現状と課題 ～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～ 日本輸血細胞治療学会誌 第 66 巻 第 4 号 619-628 (2020.8)
 - 14) 金 貞姫, 菊地 良介, 鈴木 敦夫, 度會 理佳, 横山 覚, 森瀬 昌宏, 八木 哲也, 松下 正 新型コロナウイルス感染症に対する SARS-CoV-2 抗体検査試薬の検討 抗原種の違いによる特性と抗体アイソタイプの関連 医学検査 (0915-8669)69 巻 4 号 Page554-561(2020. 10)
 - 15) 菊地 良介, 金 貞姫, 鈴木 敦夫, 度會 理佳, 横山 覚, 齋藤 尚二, 八木 哲也, 松下 正 新型コロナウイルス感染症の早期検出に抗 SARS-Cov-2 spike protein S1 domain-IgA 抗体が寄与する可能性 医学検査(0915-8669)69 巻 4 号 Page546-553(2020. 10)
 - 16) 菊地 良介, 松山 浩之, 度會 理佳, 横山 覚, 鈴木 敦夫, 安藤 善孝, 松下 正 VITROS XT7600 による 3 日間の停電を想定した過酷環境下におけるウェット試薬とドライ試薬の安定性評価 医学検査 (0915-8669)70 巻 1 号 Page86-92(2021. 01)
 - 17) 奥田誠、池本純子、石丸健、内川誠、梶原道子、北澤淳一、国分寺晃、小山典久、竹下明裕、三浦邦彦、安田広康、松本雅則、松下正 赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドライン(改訂 3 版) 日本輸血細胞治療学会誌 第 66 巻 第 6 号 695-717 (2020. 12)
 - 18) 鈴木 伸明, 松下 正 【検査値を読む 2020】(4 章)血栓・止血検査 第 X 因子 内科 125(4) 553-554 2020

- 19) 鈴木 伸明, 松下 正 【検査値を読む2020】(4章)血栓・止血検査 第 XI 因子 内科 125(4) 555 2020
- 20) 鈴木 伸明, 松下 正 【検査値を読む2020】(4章)血栓・止血検査 第 XIII 因子 内科 125(4) 557-558 2020
- 21) 鈴木 伸明, 松下 正 【検査値を読む2020】(4章)血栓・止血検査 von Willebrand 因子(抗原, 活性, マルチマー構造解析を含む)内科 125(4) 559-560 2020
- 22) 鈴木 伸明, 松下 正 【検査値を読む2020】(4章)血栓・止血検査 von Willebrand 因子切断酵素(ADAMTS13)内科 125(4) 561-562 2020

2. 学会発表

- 1) 第 4 2 回日本血栓止血学会学術集会 2020.6.18-20 凝固一段法による第 VIII 因子活性測定における試薬の組み合わせに関する検討 鈴木 敦夫(名古屋大学医学部附属病院 医療技術部臨床検査部門), 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 田村 彰吾, 安藤 善孝, 清井 仁, 松下 正
- 2) 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2020年5月28日~30日 ECHO Lumena の基礎的検討 加藤 千秋, 西田 謙登, 川上 萌, 遠藤 比呂子, 渡邊 友美, 松下 正
- 3) 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2020年5月28日~30日 持続可能な輸血医療の将来に向けて:輸血医療の持続的発展を考えた「血栓止血領域医療への進出」院内における大量出血・血栓症センターとしての輸血部の役割 松下 正
- 4) ISTH 2020 Congress 2020/7/11-15 Real-World Effectiveness Evaluation of the Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein in Adolescents and Children with Hemophilia A in Japan: "Fc Adolescent and Children Treatment" Study (FACTs) Part 1 Interim Analysis M. Kobayashi, T. Matsushita, K. Nogami, I. Usami, M. Shiraishi, M. Takatoku
- 5) 第 82 回血液学会学術集会 2020/10/10-11/8 Phase I study of cord blood transplantation with intra-bone marrow injection of MSC Tatsunori Goto , Makoto Murata , Tetsuya Nishida , Seitaro Terakura , Sonoko Kamoshita , Yuichi Ishikawa , Yoko Ushijima , Yoshiya Adachi , Katsuyoshi Kato , Akihiro Hirakawa , Satoshi Nishiwaki , Nobuhiro Nishio ,

- Yoshiyuki Takahashi , Yoshihisa Kodera , Tadashi Matsushita , Hitoshi Kiyoi
- 6) 第 20 回愛知県医学検査学会 2021/1/17~1/31 不規則抗体スクリーニングで非得意反応を示した症例における回避の試み 渡邊樹里, 加藤千秋, 西田謙登, 松岡弘樹, 遠藤比呂子, 渡邊友美, 安藤善孝, 松下正
 - 7) 第 54 回日本臨床腎移植学会 2021/2/17-19 抗体価自動分析法の有効性の検討 愛知県多施設共同研究 松浦 秀哲, 杉浦 縁, 加藤 千秋, 石原 慶子, 深見 晴恵, 林 恵美, 丹羽 玲子, 小林 孝彰, 渡井 至彦, 剣持 敬, 加藤 栄史, 松下 正, 三浦 康生

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

名大管理番号 : C20170396US#P01

米国出願番号 : 15/957,308 (名大管理番号 : C20170396US#P01)

出願日 : 2020/8/11 付

発明の名称 : 血液検体の分析方法、分析装置及びコンピュータプログラム

発明者 : 鈴木敦夫、松下正、篠原翔、新井信夫

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

新興感染症（特に COVID-19 感染症）の回復者から採取した血漿投与指針の作成

研究分担者 松本雅則 奈良県立医科大学 輸血部 教授

研究要旨

新興感染症の回復者から採取した血漿（以下回復期血漿）投与は、やむを得ない場合に行う治療として、「輸血療法の実施に関する指針」（以下実施指針、厚生労働省、平成 17 年 9 月、令和 2 年 3 月一部改定）の参考 1 に記載されている院内血が必要な場合の「日本赤十字社血液センターから供給されない特殊な血液」に該当すると考えられ、採取施設内で使用することは容認されている。参考文書 1 に示すように採取病院の同一施設内で使用する場合は、実施指針などを参考にして作成した。

一方で、回復期血漿を採取施設外で使用する場合は、製剤の作成、搬送などに関して責任が明らかでないため、特定臨床研究として実際される以外には現状では許可される治療法ではない。ただし、採取した血漿を他院で投与することが極めて重要かつ有効な治療と今後位置づけられる場合に最低限必要と考えられる指針を示す必要がある。詳細はそれぞれの研究計画で決定すべきであり、参考文献 2 で示した本指針においては今後の研究計画において含めるべき要件を示すのみにとどめた。

A. 研究の目的

新興感染症、特に COVID-19 感染症の回復期から採取した血漿の投与指針を、採取病院と同一施設内で使用する場合と採取病院以外で使用する場合の 2 つに分けて作成することを目的とする。

B. 研究方法

現在までに発表されている指針や論文などの知見を基にして、血漿を投与する際の手順や注意すべきポイントなどを記載した指針を作成した。採取した施設での使用と特定臨床研究となる採取施設外での使用に分けて記載した。

C. 研究成果

新興感染症の回復者から採取した血漿（以下回復期血漿）投与は、やむを得ない

場合に行う治療として、「輸血療法の実施に関する指針」（以下実施指針、厚生労働省、平成 17 年 9 月、令和 2 年 3 月一部改定）の参考 1 に記載されている院内血が必要な場合の「日本赤十字社血液センターから供給されない特殊な血液」に該当すると考えられ、採取施設内で使用することは容認されている。参考文書 1 に示すように採取病院の同一施設内で使用する場合は実施指針を参考にして作成した。

一方で、回復期血漿を採取施設外で使用する場合は、製剤の作成、搬送などに関して責任が明らかでないため、特定臨床研究として実際される以外には現状では許可される治療法ではない。ただし、採取した血漿を他院で投与することが極めて重要かつ有効な治療と今後位置づけられる場合に最低限必要と考えられる指針を

示す必要がある。詳細はそれぞれの研究計画で決定すべきであり、参考文献2で示した本指針においては今後の研究計画において含めるべき要件を示すのみにとどめた。

D. 考察

現時点で新興感染症である COVID-19 に対して様々な治療薬が検討されているが、有効性が示された治療薬は存在しない。しかし国内外で多くの死者が出ていることから、早急に有効な治療方法を確立する必要がある。回復者血漿はある感染症に罹患し回復した者の血漿に含まれる中和抗体を患者に投与することで治療効果が期待される治療法であり、これまでも様々な感染症において検討されてきた。さらには、血漿中に含まれる抗体(免疫グロブリン)のみを精製した免疫グロブリン製剤の製造においても、回復者血漿は重要な役割を占める。

本研究班では、血漿を採血するための対象者の選定や採血時期などの検討が行われた。採取した血漿の投与方法に関して、安全性を確保するためにも共通の指針が必要であり、採取施設の院内使用と院外での使用に分けて指針を作成した。特に採取施設外での使用に関しては、特定臨床研究として実施されるべき研究であり安易に実施できる治療法ではない。

今回の指針は COVID-19 感染症に対してのみでなく、今後別の新興感染症に対しても使用できるように作成した。今後の新たな知見や経験を加味して、この指針を改定していく必要がある。

E. 結論

新興感染症(特に COVID-19 感染症)の回復者から採取した血漿投与に際しに利用する指針を、院内で使用する場合と院外で使用する場合に分けて記載した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

英文

1. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwara M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T, Kokame K, Miyata T, Hatakeyama K, Matsumoto M. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. **J Thromb Haemost.** Aug, 18(11)2929–2941, 2020. doi.org/10.1111/jth.15064
2. Hayakawa M, Takano K, Kayashima M, Kasahara K, Fukushima H, Matsumoto M. Management of a COVID-19 patient during ECMO: paying attention to acquired von Willebrand syndrome. **J Atheroscler Thromb.** 28: 396–401 2021. doi.org/10.5551/jat.58362
3. Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID-19 Patient. **J Atheroscler Thromb.** 28: 404–405, 2021

学会発表

1. 松本 雅則. 医療環境に応じた輸
血療法の実施体制のあり方に関する研究.
令和 2 年度輸血関連研究班合同班会議.
Web 会議. 2021 年 2 月 20 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
（分担）研究報告書

新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究
採漿に適した時期、適切な抗体価の閾値、有効な中和活性

研究分担者 瀧口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長
研究協力者 水上 拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長

研究要旨

血液事業においては、新興・再興感染症の感染者からの採血について、安全かつ安定的な運営のため、原則実施していない。しかし、今後、COVID-19 以外の新興・再興感染症の際、迅速に回復者血漿、またはワクチン接種者血漿を採取する体制が確保できよう体制を整える必要がある。そこで、本研究課題では、COVID-19 回復者の血液における中和抗体動態や安全性に関わる情報収集を行うとともに、ワクチン接種者の血中の抗体産生の動態も調査し、高力価ヒト免疫グロブリン製剤の開発に資する採血基準等について検討した。

その調査結果、回復者血漿治療に関しては、治療薬として推奨するレベルには至っていないが、安全性に関しては大きな問題は発生していないので、大規模 Study の結果が待たれることが明らかとなった。また、SARS-CoV-2 感染後の免疫応答については、24 日程度をピークに IgG が増加し、60 日程度は Spike, RBD 共に中和活性のある状態で維持され S 抗体は 100 日まで維持される情報に基づき、最適な採漿時期を決めることが求められる。一方、重症患者からは様々な自己抗体が認められており、安全性の観点もドナー選択に考慮する必要があることが示唆された。ワクチンに関しては、mRNA ワクチンの有効性は高く、95%の有効性を示し、また抗体価も回復者血漿と同レベルであり、1 回目接種より 2 回目接種で抗体価は増強され、2 回目接種後 28 日まで抗体価が持続していた。アデノウイルスベクター由来 DNA ワクチンも同様であった。このようなデータに基づき、また日本での臨床試験結果に基づき、ワクチン接種後の採血時期を決定することが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

血液事業においては、新興・再興感染症の感染者からの採血について、安全かつ安定的な運営のため、原則実施していない状況である。しかし、今後、COVID-19 以外の新興・再興感染症の際、迅速に回復者血漿、またはワクチン接種者血漿を採取する体制が確保できよう体制を整える必要が

ある。そこで、本研究課題では、回復者の血液の中和抗体動態やその他の安全性に関わる情報収集を行うとともに、ワクチン接種者の血液中の抗体産生の動態も調査し、高力価ヒト免疫グロブリン製剤の開発に資する採血基準等について検討することを目的とした。

B. 研究方法

SARS-CoV-2 感染によって誘導される血中抗体、およびワクチン接種によって誘導される血中抗体の推移に関しては、主要雑誌を定期的に確認して情報収集するとともに、米国国立医学図書館 (NLM) の生物医学文献の無料データベース PubMed において検索可能な文献を検索して収集した。

(倫理面への配慮)

本研究課題は文献調査研究に基づく研究であり、特に倫理的な配慮は不要であると考えられるが、人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意に関わる状況、実験に動物対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮に欠けるような研究論文があった場合は除外することとした。

C. 研究結果

まず、COVID-19 の回復者血漿治療の現状について調査した。アメリカ国立衛生研究所(NIH)のホームページ¹に基づくと、現状では有効性に関するデータとしては不十分であり、治療薬として推奨するレベルには至っていない。一方で安全性に関しては大きな問題は発生していないので、Mayo Clinic 等で実施している大規模研究の結果が待たれる。2020年8月23日時点の情報によると、診断後72時間以内では有効性が認められる可能性もあり、FDA はに signal-to-cutoff ratio が12以上の高力価の血漿と低力価の血漿の使用を認めている。これらデータは採漿対象となる抗体価の基準となりうる。また、中国²やオランダ³、インド⁴での臨床研究についても情報収集し、引き

続き、回復者血漿の有効性およびその採血基準等について情報収集することが必要であることが明らかとなった。続いて、同様に NIH のホームページの情報に基づき、高力価ヒト免疫グロブリン製剤の臨床試験状況について Takeda と CSL の CoVig-19 Plasma Alliance や、Mount Sinai グループの臨床試験状況、Emergent BioSolutions, Grifols の状況について調査した。

次に、採漿に適した時期を考慮するために、SARS-CoV-2 感染によって誘導される血中抗体の動態について調査した。その結果、COVID-19 重症患者では、S 抗体、S1 subunit 抗体、S1A, RDB, N 抗体および中和活性に関しても症状発症より 10~25 日の間に上昇することが確認された⁵。同様の結果は、Zhao らの報告でも認められ⁶、また Wang らの研究や Isho らの研究からは、それらの抗体価が症状発症後、41~53 日程度保持されていることが確認された^{7,8}。また、無症候者との比較のデータについても調査し、有症状者の方が高い抗体価を有していることが確認された⁹。また、Gudbjartsson らの研究より、100 日以上、抗体価が維持されていることが判明した¹⁰。一方、膨大な感染者の追跡調査より、中和活性と IgG 量が相関し、抗体価に関しては、2.5 ヶ月程度は維持されるが、それ以降、減少するものもあり、症状発症後 28 日前後での採血することで、高力価の抗体が確保できるのではないかと推測された¹¹。一方、グロブリン製剤として製造するにあたっては、様々なウイルス不活化等の処理が実施されるが、56 度 60 分の加熱処理によっても力価が損なわれないことも明らかとなった¹²。一方、重症者の中には、10%程度、IFN の自己抗

体を有する患者もあり、これらの抗体が混入した際の影響についても報告された¹³。また、COVID-19の患者には好中球由来のNETs (neutrophil extracellular traps)が血漿中に存在し、これらは症状を増悪させる可能性がある。また、COVID-19入院患者中に、抗リン脂質抗体 (aPL 抗体)の存在が確認され、動物実験レベルで、血栓形成を促進する可能性が示された¹⁵。このように、重症患者の血液中には、予期せぬ抗体や物質も含まれている可能性もあり、ドナー選択、血漿・抗体の精製方法・濃縮方法・製法に関し、適切な手段が講じられることが望ましいと考えられた。

次に、COVID-19 ワクチン接種者における抗体の推移について調査した。調査時点では承認される可能性が高く、また本邦に導入予定であるワクチンについて対象を絞った。すなわち、Pfizer-BioNTech と Moderna の mRNA ワクチン、Oxford 大学と AstraZeneca 社のアデノウイルスベクターによる DNA ワクチン、Jansen Pharmacia の DNA ワクチンについて主な調査を行った。AstraZeneca 社の ChAdOx1 nCoV-19 に関し、初回接種後 14 日目より抗体が上昇し、28 日後に 2 回目接種をしたものは、回復者血漿と同等のレベルまで抗体価および中和活性が上昇することが判明した¹⁶。Pfizer の BNT162b1 mRNA ワクチンに関しても、初回ではあまり抗体価は上昇しないが、21 日あけた 2 回目接種により、回復者血漿と同等のレベルまで抗体価および中和活性が上昇することが判明した¹⁷。Moderna の mRNA-1273 でも同様の結果が報告され、接種後 57 日目で高い抗体価を示していた¹⁸。

表 1. 本調査に用いた文献リスト

1	NIH: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/convalescent-plasma/
2	JAMA. 2020 Aug 4;324(5):519. 10.1001/jama.2020.13216.
3	Gharbharan A et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020; https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857
4	BMJ 2020; 371 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m3939
5	Emerg Infect Dis. 2020 Jul;26(7):1478-1488. 10.3201/eid2607.200841.
6	Clinical Infectious Diseases, Volume 71, Issue 16, 15 October 2020, Pages 2027–2034, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344
7	Clinical Infectious Diseases, Volume 71, Issue 10, 15 November 2020, Pages 2688–2694, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721
8	Science Immunology. 08 Oct 2020: Vol. 5, Issue 52, eabe5511 10.1126/sciimmunol.abe5511
9	Nature Medicine , volume 26, pages1200–1204 (2020) https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6
10	N Engl J Med 2020; 383:1724-

	1734 10.1056/NEJMoa2026116	DOI:
11	Sci. Immunol. 10.1126/sciimmunol.abe0367 (2020).	
12	Nature Medicine , volume 26, pages1033–1036(2020) https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5	
13	Science 23 Oct 2020:Vol. 370, Issue 6515, eabd4585 10.1126/science.abd4585	
14	J Exp Med (2020) 217 (12): e20201129. https://doi.org/10.1084/jem.20201129	
15	Science Translational Medicine 18 Nov 2020: Vol. 12, Issue 570, eabd3876 10.1126/scitranslmed.abd3876	
16	Lancet. 2020; 396: 467-478 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4	
17	Nature volume 586, pages589–593(2020) https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4	
18	N Engl J Med. 2020 Nov 12;383(20):1920-1931. 10.1056/NEJMoa2022483.	

D. 考察

Vaccine や有効な治療薬がない現状において、WHO は回復者血漿の使用を容認している。また、米国では EUA により、大規模な Study が実施されている。ケースレポ

ートは多数存在し、有効性を示唆するデータもあるが、治療薬として推奨するレベルには至っていないのが現状である。中国とオランダの RCT 研究が2つあるが、いずれも Enrollment 等の問題で正確な有効性は示せていない。また一方で安全性に関しては大きな問題は発生していないので、大規模 Study の結果が待たれる。抗 SARS-CoV-2 高力価ヒト免疫グロブリンに関しては、Grifols, Emergent BioSolutions, Takeda および CSL が開発を発表し、前者2社に関しては2020年10月以降、RCT Clinical Study を開始。モノクローナル抗体に関しては Lilly がヒト化モノクローナル抗体 (LY-CoV555) を開発し、安全性・有効性を示している。SARS-CoV-2 感染後の免疫応答については、様々な報告があるが、おおよそ24日程度をピークに60日程度は Spike, RBD 共に中和活性のある状態で維持されると思われる。S は100日まで維持されるが、RBD は60日以降減少傾向が認められる。これらのデータに加え、日本でのデータに基づき、適切な回復者の採血時期を決める必要がある。一方、近年、IFN に関する自己抗体が重症患者で認められており、この抗体が投与されると重症化される可能性もある。また、好中球由来の NET が重症化に関与することが示唆されている。さらに、抗リン脂質抗体が血栓形成を促進することも示唆されている。重症者は確かに抗体価が高いが、予期せぬ副反応を惹起するような自己抗体、物質等が混入する可能性も否定できない。ドナー選択、血漿・抗体の精製方法・濃縮方法・製法に関し、適切な手段が講じられることが望ましい。

ワクチンに関しては、現時点では古典的

なウイルス不活化ワクチンは欧米では開発中でまだ承認されていない。mRNA ワクチン、改変アデノウイルスベクターDNA ワクチンによる新規モダリティのワクチン開発が先行している。mRNA ワクチンの有効性は極めて高く、95%の有効性を示している。また、抗体価も回復者血漿と同レベルであり、1回目接種より2回目接種で抗体価は増強される。2回目接種後、28日まで抗体価が持続している。アデノウイルスベクター由来のDNA ワクチンの有効性は全体的に mRNA より低いが、誘導される抗体価は回復者血漿と同レベルであり、1回目接種より2回目接種で抗体価は増強される。2回目接種後、28日(56日)まで抗体価が持続している。現時点で mRNA ワクチン接種者において重篤な副反応は発生していないが、未知のワクチンであり、不明である。また、オフターゲット毒性などの可能性も否定できない。アデノウイルスベクターワクチンに関しては、複製ができないとはいえ、ウイルスベクターを基調としており、安全性に関し注意が必要である。また接種者にアデノウイルスに対する抗体も産生されることが想定され、IVIG 用として供用する場合、Ad 抗体の存在に注意が必要かもしれない。DNA ワクチン、mRNA 共に安全性に関し、ADE 誘発の懸念もある。引き続き、注意が必要である。重症感染者で認められたような自己抗体など、ワクチン接種後の研究が待たれる。

E. 結論

回復者血漿治療に関しては、治療薬として推奨するレベルには至っていないが、安全性に関しては大きな問題は発生していな

いので、大規模 Study の結果が待たれる。SARS-CoV-2 感染後の免疫応答については、24日程度をピークに IgG が増加し、60日程度は Spike, RBD 共に中和活性のある状態で維持されると思われる。S 抗体は 100日程度維持される。これらのデータに加え、日本での臨床データに基づき、適切な回復者の採血時期を決める必要がある。一方、各種自己抗体が重症患者で認められており、この抗体が投与されると重症化や血栓形成促進される可能性もある。ドナー選択、血漿・抗体の精製方法・濃縮方法・製法に関し、適切な手段が講じられることが望ましい。

ワクチンに関しては、mRNA ワクチンの有効性は高く、95%の有効性を示している。また、抗体価も回復者血漿と同レベルであり、1回目接種より2回目接種で抗体価は増強される。2回目接種後28日まで抗体価が持続している。アデノウイルスベクター由来のDNA ワクチンは mRNA より低いが、それでも高い有効性を示し、抗体価も回復者血漿と同レベルであり、1回目接種より2回目接種で抗体価は増強され、2回目接種後28日まで抗体価が持続している。このようなデータに基づき、また日本で臨床試験結果に基づき、ワクチン接種後の採血時期を決定することが望ましい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tezuka K, Fuchi N, Okuma K, Tsukiyama T, Miura S, Hasegawa Y, Nagata A, Komatsu N, Hasegawa H,

Sasaki D, Sasaki E, Mizukami T, Kuramitsu M, Matsuoka S, Yanagihara K, Miura K, Hamaguchi I. HTLV-1 targets human placental trophoblasts in seropositive pregnant women. J Clin Invest. 2020; 130: 6171-6186.

2. Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Immunogenicity and Toxicity of Different Adjuvants Can Be Characterized by Profiling Lung Biomarker Genes After Nasal Immunization. Front Immunol. 2020; 11:2171.

3. Sasaki E, Hamaguchi I, Mizukami T. Pharmacodynamic and safety considerations for influenza vaccine and adjuvant design. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020; 16: 1051-1061.

4. Murata M, Yasunaga JI, Washizaki A, Seki Y, Kuramitsu M, Tan WK, Hu A, Okuma K, Hamaguchi I, Mizukami T, Matsuoka M, Akari H. Frequent horizontal and mother-to-child transmission may contribute to high prevalence of HTLV-1 infection in Japanese macaques. Retrovirology. 2020; 17: 15.

2. 学会発表

1. 水上 拓郎, 百瀬 暖佳, 佐々木 永太, 古畑 啓子, 楠 英樹, 浅沼 秀樹, 濱口 功. Reverse toxicology による新規アジュバントスクリーニング系の開

発. 第 47 回 日本毒性学会 web 開催

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働行政推進調査事業補助金（厚生労働科学特別研究事業）
 分担研究報告書

新興感染症の回復者からの血漿採取体制の構築に向けた研究

研究分担者 長谷川雄一 筑波大学 教授

研究要旨 COVID19回復期血症治療：に関する臨床研究報告を収集し詳細を検討した。治療が有効であるとする科学的根拠有する報告は、高齢者の発症早期に高力価抗体を保有する血漿を使用した場合以外なく、対象と方法の検討が必要である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的

COVID19に対し回復期血漿治療：CCP治療が有効であるかを明らかとし、治療対象選定の基本資料とすることでCCP採取体制の構築に活用する。

B. 研究方法

Clinical trial, convalescent plasmaをkey wordと網羅的論文検索を施行。その後無作為割り付け試験報告が出される時期の後は科学的根拠の裏付けがある報告に対象を限定し情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

配慮の必要ない研究

C. 研究結果

査読のある医学専門誌に報告されたRCTは4件（マッチドペアを入れれば5件）に過ぎなかった。死亡率、入院期間、呼吸補助機器の使用率のいずれについても比較対象（生理食塩水）との差は観られなかった。唯一で80例ずつを対象とした研究において75歳以上、呼吸障害が軽度である場合に高力価抗体を有するCCPを使用する場合重症化を低下させる報告があったが、死亡率には差が認められていない。CCP治療には対象を選択する必要があることが明らかとなった。

D. 考察

膨大な数のCCP治療が計画されたが真に科学的な報告は少ない。情報の選択は慎重に行うべきである。

E. 結論

COVID19 CCP治療の対象は重症でないことと抗体力価が高いことが現時点で報告された効果影響因子である。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
（分担）研究報告書

新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究

研究分担者 藤原 慎一郎 | 自治医科大学 輸血・細胞移植部 教授

研究要旨：安全にCOVID19回復者からの血漿を採取するため「新興感染症（COVID-19）の回復者からの血漿採取の指針」を作成した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
（分担研究報告書の場合は、省略）

A. 研究目的

COVID-19の患者に対し既感染者の回復者血漿を用いた血漿療法・血漿分画製剤の有効性が示唆されている。国内においてはCOVID-19回復者からの血漿採取の経験は乏しく血漿採取の体制は十分に確立されていない。本研究の目的は、造血幹細胞のアフェレーシスでの知見等を踏まえて、安全に回復者からのアフェレーシスを実施するため指針を作成することである。

B. 研究方法

アフェレーシスを安全に実施するため、採血対象者の適格性（選択基準、除外基準）、術前健診項目、安全対策、採取の実施手順、有害事象の予防と対策について、過去のアフェレーシス（造血幹細胞、リンパ球、血小板）の知見を踏まえ指針を作成する。

C. 研究結果

指針案を作成し研究グループにて計4回の班会議において検討を重ね「新興感染症（COVID-19）の回復者からの血漿採取の指針」を作成した。

D. 考察

「新興感染症（COVID-19）の回復者からの血漿採取の指針」は、各医療機関における安全なCOVID19回復者からの血漿採取の実施に寄与すると考えられる。また、COVID19以外の新興感染症の発生に対しても、回復者血漿を採取する際の参考になると考えられる。

E. 結論

安全にCOVID19回復者からの血漿を採取するため「新興感染症（COVID-19）の回復者からの血漿採取の指針」を作成した。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

該当なし

令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
（分担）研究報告書

新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究

研究分担者 室井 一男 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター長

新興感染症の回復者からの血漿採取に当たり、事前検査採血、本検査採血、血漿採取、採取した血漿の保管に関する流れと必要な消耗品を明らかにした。

省略

A. 研究目的

新興感染症の回復者からの血漿採取に当たり、事前検査採血、本検査採血、血漿採取、採取した血漿の保管に関する流れと必要な消耗品を明らかにする。

B. 研究方法

日本赤十字社では、委託事業として、医療施設で患者から採血された自己血の保管・管理を行っている。この委託事業を参考に、上記の目的に合致した流れと必要な消耗品を明らかにする。
（倫理面への配慮）
各種倫理指針に抵触しない。

C. 研究結果

事前検査採血、本検査採血、血漿採取は、医療施設で行われることを前提とした。必要な消耗品は、貼付するラベルであった。検査用採血管に貼付するラベルは、二次元バーコード付きとした。採取された血漿バッグに貼付するラベルは、二次元バーコード付きで、ABO血液型別に色分けされたものとした。採血検体と血漿バッグは、日赤で使われている輸送容器で日赤に配送されることとした。感染症スクリーニング検査、血液型検査、不規則抗体検査、経産婦の抗HLA抗体検査、ALTは、日赤で検査されることとした。採取した血漿は、日赤で保管されることとした。

D. 考察

事前検査採血、本検査採血、血漿採取は、医療施設で対応し、日赤で行う検査は、輸血検査、感染症検査、ALTに特化することによって、無理なく一連の流れが進むと思われる。日赤では、採取した血漿をGMP外の基準で保管することになる。

E. 結論

新興感染症の回復者からの血漿の採取と採取された血漿の保管は、実行可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yokohama A, Muroi K 他.
Differences among hemoglobin thresholds for red blood cell transfusions in patients with hematological diseases in teaching hospitals: a real world data in Japan. Int J Hematol. 112(4):535-543, 2020.

Tanaka A, Muroi K 他. Transfusion-associated circulatory overload and high blood pressure: A multicentre retrospective study in Japan. Vox Sang. 2021 Feb 2. Online ahead of print.

2. 学会発表

横濱章彦、室井一男他. 造血器疾患をもつ大量赤血球輸血患者に対する鉄キレート療法の現状. 日本輸血細胞治療学会誌 66(2):370, 2020.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(厚生労働科学特別研究事業)
分担研究報告書

新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究
研究分担者 田野崎 隆二

研究要旨： SARS-CoV-2 感染拡大に伴い、緊急に回復者血漿の採取体制を構築する必要がある。すでに海外では回復者血漿治療が実施されているが、本邦の医療体制は海外のものとは異なる点が多く、独自の医療体制確立が急務である。我々は「新興感染症（特に COVID-19 感染症）の回復者から採取した血漿投与指針（特定臨床研究により採取病院以外で使用する場合）」並びに「(COVID-19) 回復者血漿採取施設認定基準」を策定した。また、小規模回復者血漿バンキングの臨床研究を開始し、回復者血漿採取における課題について検討した。回復者に対するワクチン接種は、ブースター効果により、顕著に免疫を賦活化する可能性が示唆された。今後発生する可能性のある新興・再興感染症発生時の緊急避難的回復者血漿採取については、この時期に十分な医療体制の立案をしておくことが重要と考えられた。

研究協力者：

田野崎隆二 慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法センター・教授

「COVID-19 回復者血漿バンクの構築」の臨床研究（慶應義塾大学医学部倫理委員会承認番号 20200222）を開始した。これにより、本邦で SARS-CoV-2 回復者血漿採取体制を構築する際の様々な課題が明らかになってきている。

A. 研究目的

緊急に SARS-CoV-2 回復者血漿を用いた治療を実施するにあたり、血漿採取の指針案の作成、並びに採取施設の要件案の作成を行うことを目的とした。なお、これら指針等は、将来的に発生することが予想される新興・再興感染症発生時にも応用できることを念頭に入れた。

B. 研究方法

採取・保存した回復者血漿を、連携する血漿投与に係る研究事業（忽那班）で使用することを前提に、令和 2 年度はまず 2020 年 10 月 7 日に、予め都内近郊の医療施設輸血部門責任者にオブザーバー参加を依頼し、本邦の医療機関における回復者血漿採取から投与に至るまでの 3 つの計画案を提示した。これにより、回復者血漿の採取医療機関の追加が検討された。

上記の会議の後に、計 5 回の班会議が開催された（10 月 16 日、11 月 6 日、11 月 25 日、2021 年 2 月 5 日、3 月 12 日）。血漿採取指針案並びに回復者血漿採取施設認定基準案の作成の検討をした。採取施設認定基準については、厚労省の輸血療法実施に関する指針及び日本骨髄バンク認定施設基準を参考にした。

また、慶應大学病院では、国立感染症研究所並びに日本赤十字社の協力の下に、COVID-19 から回復した医療従事者を対象に、

C. 研究結果

1. 回復者血漿採取の指針案を作成した

- 「新興感染症（特に COVID-19 感染症）の回復者から採取した血漿投与指針（特定臨床研究により採取病院以外で使用する場合）」
- 「(COVID-19) 回復者血漿採取施設認定基準」
- ✓ COVID-19 既感染者においては、主に中等・重症患者において、血液中の中和抗体価が十分に高いこと、また数か月後には減少していくことが示唆されるため、例えば人工呼吸器や体外式膜型人工肺（ECOMO）による管理が実施された患者において、回復後 3 か月以内に血漿供血者となることの適否について医学的・倫理的側面の議論がなされた。他に決定的な治療薬がない時点で利用できる極めて貴重な治療手段の一つであり、海外で安全性に関する知見が蓄積されていること、より重症の時点で ECMO や人工透析など血漿採取よりも侵襲度の高い治療が行われてきた供血者においては、体制の整備された治療実施医療機関での血漿採取については安全性には大きな問題がないと考えられた。
- ✓ 一方で、COVID-19 回復者では 3～6 か月後でも約半数で嗅覚障害、味覚障害、全身倦怠感、無気力、うつ状態など心身の後遺障害を訴えることが報告されている。また、海外では、

ある割合で、再入院やその後の死亡例も報告されている。このような既感染者も供血者候補になる可能性がある。

- ✓ このため、初期は中等症に限って開始し、安全性が確認された時点で重症例を対象供血者に加えていくこととなった。
- ✓ また、採取後は約3か月後に採取後のフォローをすることとした。
- ✓ 一方で、緊急時には採取病院以外で使用する必要性や、治療施設以外で採取する必要がある。これらの採取に対応するには、適切な施設認定が必要である。
- ✓ COVID-19 既感染者を治療した医療機関以外で血漿採取をする場合、他の施設にどのように紹介し、どのように医療情報・個人情報を提供するかについても検討を要する。

2. 「COVID-19 回復者血漿バンクの構築」臨床研究による知見

○ 本邦で新興・再興感染症が発生した際に緊急避難的に回復者血漿採取を行う際に様々な課題がある。

- ✓ COVID-19 において問題になった点は、原因ウイルスである SARS-CoV-2 感染既往者は日本赤十字社の供血者として不適格であることである。このため、現状では回復者血漿採取は一般の医療機関が実施する必要がある。
- ✓ 一方で、このような事態の際には日本赤十字社並びに他の採血事業者も回復者血漿採血を実施する体制を検討することが必要である。
- ✓ 血漿採血は血液成分採取装置で実施できるが、医療機関でこれを使用しているのは末梢血造血幹細胞採取施設が主であり、日本造血細胞移植データセンターの全国調査報告書では約250以上の施設で実施可能であると推定されるが、わが国ではセンター化されていないために、各施設における末梢血幹細胞採取実績は年間10例未満の施設が過半数を占め、各施設で多くの回復者血漿を採取する体制にはないことが推察される。これは、医療施設に付随してセンター化された複数の血液成分採取装置を整備した欧米の採取施設の状況とは大きく異なる。
- ✓ 回復者血漿の治療効果の証明は困難な

ことが多く、このため回復者血漿の採取並びに投与は臨床研究として実施する必要がある。特に投与においては介入試験になるため、本邦では特定臨床研究法下を実施する必要があり、実施するためにはかなりの費用と時間が必要であり、すぐに実施するのが難しい。

- ✓ 回復者血漿の有効性を明らかにするためには、対象群を適正においた、前方視無作為化比較試験が必要であるが、緊急時にこのような研究を迅速に計画することはかなり緻密な準備が必要である。
- ✓ COVID-19 に関しては、海外ではすでに数十万件の実施例があるにもかかわらず、適格なデザインの臨床試験が実施できずに、回復者血漿の有効性をすぐには証明することができなかった。この理由は多くあるが、回復者血漿に含まれる中和抗体価は個体差が大きく、投与される患者も背景が様々であることが主な原因である。また、臨床試験半ばで感染者数が減少して、十分な数の対象者が登録できずに有意差が証明できない場合や、患者に血漿投与前に様々の割合ですでに抗体価が獲得されている場合が指摘された。
- ✓ 回復者血漿は、日本赤十字社で実施する感染症等のスクリーニングや SARS-CoV-2 PCR 陰性であることが確認できれば、新鮮凍結血漿 (FFP) とほぼ同様に1年間期限で -20°C 以下で保存が可能である。一方、これをプールして原料血漿として高力価免疫グロブリンとした場合には、保存期間や管理・搬送方法が簡便になるだけでなく、病原体の混入がほぼ無視できる、力価が一定の製剤となる。このため、一定の治療効果が得られ、臨床試験での効果評価に極めて有利になる。
- ✓ 血漿を十分量確保しても、感染者が減少した場合には、血漿の期限(1年間)内に使用できずに廃棄処分になる可能性がある。
- ✓ これらは、原料血漿として高力価特殊免疫グロブリン製造にも使用できるように予め採取・管理・保存することが重要である。
- ✓ 高力価免疫グロブリンは、通常、採取後4年間までの原料血漿を用いること

ができるが、これらを1ロット製造するのに、約200リッター、すなわち400~500人分の血漿確保が必要である。これだけの回復者血漿を集めることは、日本赤十字社の献血募集や国が主導しないと実現困難である。

○ ワクチン接種はCOVID-19に対する免疫を顕著に増強する可能性がある

- ✓ 医療従事者では mRNA ワクチンを接種している場合に、軽症並びに回復後数か月経過した既感染者でも、SARS-CoV-2 に対する中和抗体が著明に増加している例が認められた。これは、回復者血漿の供血者候補プールがワクチン接種により予想外に増大する可能性を示唆する。

D. 考察

SARS-CoV-2 だけでなく、新興・再興感染症が発生した場合、有効な治療法が確立するまでに、回復者血漿投与が極めて重要な治療手段となる可能性がある。このためには、迅速に、十分な中和抗体を有する回復者血漿バンクを立ち上げる必要がある。本邦の献血体制や医療体制は、海外とは大きく異なるため、本邦に適した回復者血漿バンキングの体制や投与の体制を予め検討しておくことが急務と考えられる。

E. 結論

今後 SARS-CoV-2 と同様の新興・再興感染症が発生する可能性があり、今回を参考に、迅速な回復者血漿採取体制整備等を行うことが急務である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikeda K, Ohto H, Yamada-Fujiwara M, Okuyama Y, Fujiwara S, Muroi K, Mori T, Kasama K, Kanamori H, Iseki T, Nagamura-

Inoue T, Kameda K, Kanda J, Nagai K, Fujii N, Ashida T, Hirose A, Takahashi T, Minakawa K, Tanosaki R. Hematopoietic cell infusion-related adverse events in pediatric/small recipients in a prospective/multicenter study. *Transfusion*. 2020;60:1015-1023.

2. 学会報告

1. 山崎理絵、森毅彦、加藤淳、長谷川雄一、櫻井政寿、中川瞳、五十嵐靖浩、松橋博子、鳥海綾子、浅尾裕美子、桑原靖子、女ケ沢遥、弥永郁子、上村知恵、岡本真一郎、田野崎隆二. 同種造血幹細胞移植後に輸血製剤由来の HEV 感染症による肝機能障害をきたした一例. 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2020 年 5 月 (紙上開催)
2. 森遥、上村知恵、五十嵐靖浩、松橋博子、浅尾裕美子、桑原靖子、小池留以、女ケ沢遥、弥永郁子、清水翔太、藤村亮介、森文香、斎藤俊一、橋本亮祐、滝澤輝弥、藤森佑多、水野洗太、森毅彦、山崎理絵、田野崎隆二. 短期間に複数の不規則抗体による遅発性溶血性副作用を繰り返した症例. 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2020 年 5 月 (紙上開催)
3. 森文香、上村知恵、松橋博子、五十嵐靖浩、浅尾裕美子、桑原靖子、小池留以、女ケ沢遥、弥永郁子、清水翔太、藤村亮介、森遥、斎藤俊一、滝澤輝弥、藤森佑多、山崎理絵、田野崎隆二. 肺炎球菌感染症による T 抗原の露出によって汎血球凝集反応を認めた 1 症例. 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2020 年 5 月 (紙上開催)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shima M, Nagao A, Takai M, Matsushita T, Oshida K, Amano K, Nagami S, Okada N, Maisawa S, Nogami K.	Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to a 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A	Haemophilia	27(1)	81-89	2020
Matsushita T, Mangles S.	An overview of the pathfinder clinical trials program: Long-term efficacy and safety of N8-GP in patients with hemophilia A.	J Thromb Haemost	Supp;1(Suppl)	26-33	2020
Yamada C, Takeshita A, Ohto H, Ishimaru K, Kawabata K, Nomaguchi Y, Haraguchi Y, Abe M, Sobue K, Takenouchi H, Takadate J, Kamimura M, Katai A, Kasai D, Minami Y, Sugimoto T, Michino J, Nagai K, Kumagai M, Hasegawa Y, Ishizuka K, Ohtomo N, Yamada N, Muroi K, Matsushita T, Takahashi K.	A Japanese multi-institutional collaborative study of antigen-positive red blood cell (RBC) transfusions in patients with corresponding RBC antibodies.	Vox Sang.	115(5)	456-465	2020
Ri M, Kasai M, Kohno A, Kondo M, Sawa M, Kinoshita T, Sugiura I, Miura Y, Yamamoto K, Saito TI, Ozawa Y, Matsushita T, Kato H.	A survey of blood transfusion errors in Aichi Prefecture in Japan: Identifying major lapses threatening the safety of transfusion recipients.	Transfus Apher Sci	59(3)	102735	2020

Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, Shapiro A, P'Ng S, Chambost H, Nolan B, Bennett C, Matsushita T, Winding B, Fruebis J, Yuan H, Rudin D, Oldenburg J.	Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study.	Haemophilia	26(6)	e262-e271	2020
Ogawa M, Suzuki N, Takahashi N, Tamura S, Suzuki A, Suzuki S, Hattori Y, Kakihara M, Kanematsu T, Kojima T, Katsumi A, Hayakawa F, Kojima T, Ishiguro N, Kiyoi H, Matsushita T.	Higher FVIII:C measured by chromogenic substrate assay than by one-stage assay is associated with silent hemophilic arthropathy.	Thromb Re	188	103-105	2020
鈴木 伸明, 松下 正	【検査値を読む 2020】(4章) 血栓・止血検査 第X因子	内科	125(4)	553-554	2020
鈴木 伸明, 松下 正	【検査値を読む 2020】(4章) 血栓・止血検査 第XI因子	内科	125(4)	555	2020
鈴木 伸明, 松下 正	【検査値を読む 2020】(4章) 血栓・止血検査 第XIII因子	内科	125(4)	557-558	2020
鈴木 伸明, 松下 正	【検査値を読む 2020】(4章) 血栓・止血検査 von Willebrand 因子(抗原, 活性, マルチマー構造解析を含む)	内科	125(4)	559-560	2020
鈴木 伸明, 松下 正	【検査値を読む 2020】(4章) 血栓・止血検査 von Willebrand 因子切断酵素(ADAMTS13)	内科	125(4)	561-562	2020
渡邊 友美, 加藤 千秋, 遠藤 比呂子, 川上 萌, 西田謙登, 松下 正	0.8%赤血球浮遊液における不規則抗体の検出	日本輸血細胞治療学会誌	66(3)	538-543	2020
鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 田村 彰吾, 篠原 翔, 新井 信夫, 菊地 良介, 安藤 善孝, 小嶋 哲人, 松下 正	血小板膜糖蛋白質 GPIb 変異体を用いた von Willebrand 因子活性測定試薬「INNOVANCE VWF Ac」の基本性能評価	日本血栓止血学会誌	31(4)	409-419	2020
牧野茂義、菅野仁、岡本好雄、北澤淳一、山本晃士、安村敏、米村雄士、横濱章彦、松下正	改善されてきたわが国の輸血医療、その現状と課題 ～血液製剤使用実態調査から見えるもの～	日本輸血細胞治療学会誌	66(4)	619-628	2020

金 貞姫, 菊地 良介, 鈴木 敦夫, 度會 理佳, 横山 覚, 森瀬 昌宏, 八木 哲也, 松下 正	新型コロナウイルス感染症に対する SARS-CoV-2 抗体検査試薬の検討 抗原種の違いによる特性と抗体アイソタイプの関連	医学検査	69(4)	554-561	2020
菊地 良介, 金 貞姫, 鈴木 敦夫, 度會 理佳, 横山 覚, 齋藤 尚二, 八木 哲也, 松下 正	新型コロナ感染症の早期検出に抗 SARS-Cov-2 spike protein S1 domain-IgA 抗体が寄与する可能性	医学検査	69(4)	546-553	2020
奥田誠、池本純子、石丸健、内川誠、梶原道子、北澤淳一、国分寺晃、小山典久、竹下明裕、三浦邦彦、安田広康、松本雅則、松下正	赤血球型検査（赤血球系検査）ガイドライン（改訂3版）	日本輸血細胞治療学会誌	66(6)	695-717	2020
Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwara M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T, Kokame K, Miyata T, Hatakeyama K, Matsumoto M.	Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.	J Thromb Haemost	18	2929-2941	2020
Hayakawa M, Takano K, Kayashima M, Kasahara K, Fukushima H, Matsumoto M.	Management of a COVID-19 patient during ECMO: paying attention to acquired von Willebrand syndrome.	J Atheroscler Thromb	28	396-401	2021
Yokohama A, Okuyama Y, Ueda Y, Itoh M, Fujiwara SI, Hasegawa Y, Nagai K, Arakawa K, Miyazaki K, Makita M, Watanabe M, Ikeda K, Tanaka A, Fujino K, Matsumoto M, Makino S, Kino S, Takeshita A, Muroi K.	Differences among hemoglobin thresholds for red blood cell transfusions in patients with hematological diseases in teaching hospitals: a real world data in Japan.	Int J Hematol	112(4)	535-543	2020
Tanaka A, Yokohama A, Fujiwara S-i, Fujii Y, Kaneko M, Ueda Y, Abe T, Kato Y, Hasegawa Y, Ikeda K, Fujino K, Matsumoto M, Makino S, Kino S, Takeshita A, Muroi K.	Transfusion-associated circulatory overload and high blood pressure: A multicentre retrospective study in Japan.	Vox Sang	Feb 2. Online ahead of print.		2021

新興感染症（COVID-19）の回復者からの血漿採取の指針

新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究班

作成日・改定日

2021年2月25日 初版第1.3版

1. はじめに

これまでに SARS-CoV-2 による COVID-19 の患者を対象に同疾患からの回復者血漿を輸注する報告が相次いでおり、多くは、これまでの MERS-CoV, SARS-CoV, Ebola virus での経験から推察した効果を期待する意見である。日本輸血・細胞治療学会の新鮮凍結血漿使用ガイドライン小委員会においても、その科学的な検証を行ったところである。現時点では、安全性の観点からは少なくとも中止すべき治療とは判断されていないものの、臨床の有効性は未知な部分が多く、引き続きその有効性及び安全性について検証を行う必要があるとされている。

このように、治療法が未確立な新興感染症に対しては、既感染者の回復者血漿を使用した血漿療法・血漿分画製剤（特殊免疫グロブリン製剤）に一定の有効性が示唆されるが、血液事業においては、現時点では、新興感染症の感染者からの採血について、事業の安全かつ安定的な運営のため、原則実施しないこととなっている。他方、欧米では、一定期間が経過した回復者の血漿も採血事業者が収集しており、早期の治療法開発等が可能となる基盤が整備されている。このため、今後 COVID-19 以外の新興感染症の国内発生の際、我が国においても欧米と同様に、迅速に回復者血漿（またはワクチン接種者血漿）を採取する体制を確保し、早期の治療法開発等が可能となる体制を整える必要がある。

そのためには最新の知見を整理し、安全性を検証した上で、回復者からの採血体制の指針を作成するとともに、医療機関、採血事業者、行政機関等の役割や協力体制構築などの方向性を示さなければならない。

しかしながら、回復者といえども供血者はもはや患者ではなく、ノー・リスクが原則である。ドナーの安全は 100% 保障される必要がある。これまで、造血幹細胞移植のために行われるアフエーシスでは、極めてまれであるが手技による死亡事例が複数報告されており、経験や情報共有、ガイドライン遵守が重要。実際に採血を行うにあたっては必ず侵襲を伴う臨床研究の体制の上で行われることを前提として本指針を作成した。

2. 施行体制とドナーのリクルート

COVID-19 を含む新興感染症回復者からの血漿採取は必ず侵襲を伴う臨床研究の枠組みで行われなければならない。また供血者（ドナー）の安全性を厳密に保障するため、研究グループは目標症例の 1/10~1/5 に達した段階で必ず安全性を評価し、試験の継続の可否を決定しなければならない。

2.1. 治療施設からの紹介

- ・ 治療施設において対象者に研究概要を説明してもらい、参加希望があれば臨床研究事務局へ診療情報提供をしてもらう。

対象者の公募

- ・ 研究参加施設ホームページ等において研究概要を公開し対象者を公募する。問い合わせ先は臨床研究事務局とする。臨床研究事務局ホームページ等において研究参加を受け付ける。
- ・ 参加には、COVID-19 の確定診断および診断日を証明できる書類（保健所から発行された就業制限等通知書、病院で発行される診断書等）を要する。
- ・ 治療施設から研究事務局へ診療情報提供を行うことにより、臨床研究事務局は回復者の同定を行うことができる。これにより同じ回復者が選択基準、除外基準に抵触するにも

かかわらず複数の採取施設において血漿を提供する事態を予防する。

2.2. 適格性について

選択基準

検診時

- 1) 研究参加（検診時）に関して文書による同意が得られた者
- 2) 同意取得時の年齢が20歳以上であり、血漿採取時に69歳までの男女
- 3) 日本語による説明を理解する者
- 4) 過去にCOVID-19（軽症～中等症）と診断された者（付表1参照）
- 5) COVID-19症状消失から2週間以上経過した者
- 6) Performance status（ECOGの基準）が0または1である者（付表2参照）
- 7) 測定値が以下を満たしている者
 - a) 体重：男性45kg以上、女性40kg以上
 - b) 収縮期血圧：90mmHg以上180mmHg未満
 - c) 拡張期血圧：50mmHg以上110mmHg未満
 - d) 脈拍：40回/分以上100回/分未満
 - e) 体温：37.5℃未満
 - f) 酸素飽和度：酸素非投与下にて96%以上
 - g) 血算 白血球：3,000～10,000 μ l、Hb：12.0g/dl以上、（MCV・MCH・MCHCが正常の女性11.5g/dl以上）、Ht：男性39.8～51.8、女性33.4～44.9、血小板：15～60万/ μ l
 - h) 生化学 TP：6.0g/dl以上9.0g/dl未満、T-Bil・AST・ALT・ γ GTP：施設基準値上限の2倍未満、eGFR \geq 60 ml/min/1.73m²、CRP：施設基準上限の2倍未満
 - i) 凝固系 APTT：48秒未満、PT：15秒未満、Dダイマー：2.5 μ g/ml未満
 - j) アフェレーシスの妨げとなるような心電図異常を認めない。

血漿採取時

- 1) 血漿採取に関して文書による同意が得られた者
- 2) 同意取得時の年齢が20歳以上であり、血漿採取時に69歳までの男女
- 3) 研究参加の同意より90日以内に血漿採取を行う者
- 4) Performance status（ECOGの基準）が0または1である者（付表2参照）
- 5) 測定値が以下を満たす者
 - a) 体重：男性45kg以上、女性40kg以上
 - b) 収縮期血圧：90mmHg以上180mmHg未満
 - c) 拡張期血圧：50mmHg以上110mmHg未満
 - d) 脈拍：40回/分以上100回/分未満
 - e) 体温：37.5℃未満
 - f) 酸素飽和度：酸素非投与下にて96%以上
 - g) 検診時の血液中SARS-CoV-2が陰性、かつ抗SARS-CoV-2抗体（中和抗体）の抗体価上昇と抗体活性が確認され、総合的に抗体力価が高いと判断されている
 - h) 検診時の感染症スクリーニング（後述）にて全て陰性

除外基準

検診時・血漿採取時共通（検診時においては血漿採取時に該当する可能性があるものとする。）

- 1) 体調不良や発熱等がある者
- 2) 3 日以内に出血を伴う歯科治療を受けた者
- 3) 3 日以内に以下の薬を使用した者
抗精神剤、抗うつ病（抗不安剤、安定剤を除く）、抗菌薬（抗生物質、合成抗菌薬）、抗真菌薬、抗ウイルス薬、止痢剤、喘息治療薬（1 か月間発作がなく発作予防的吸入薬のみであれば可）、痛風発作治療薬、事後に服薬するピル
- 4) 次の育毛薬／前立腺肥大症治療薬を使用したことがある者
プロペシア・プロスカ等（1 ヶ月以内）、アボダート・アボルブ等（6 ヶ月以内）
- 5) 以下のワクチン接種または投与を受けた者
 - a) 24 時間以内のインフルエンザ等の不活化ワクチンまたはトキソイド接種
 - b) 2 週間以内の B 型肝炎ワクチン接種
 - c) 6 ヶ月以内の抗 HBs 人免疫グロブリン投与
 - d) 1 年以内の動物咬傷後の狂犬病ワクチン接種
 - e) 4 週間以内の生ワクチン接種
 - f) 2 ヶ月以内の天然痘ワクチン接種
 - g) 3 ヶ月以内の破傷風、蛇毒、ガス壊疽、ボツリヌスの抗血清の投与
- 6) 6 ヶ月以内にピアスの穴をあけた、またはいれずみを入れた者
- 7) 外傷のある者
- 8) 動物に噛まれた場合は傷が治癒してから 3 ヶ月以内、または人に噛まれた場合は傷が治癒してから 6 ヶ月以内の者
- 9) 心臓病、悪性腫瘍、けいれん性疾患、血液疾患、ぜんそく、脳卒中にかかったことのある者
- 10) 輸血（自己血輸血を除く）や臓器移植を受けたことのある者
- 11) HIV や B 型・C 型肝炎ウイルスに感染している、または感染が疑われる者
- 12) A 型肝炎および E 型肝炎については、治癒後 6 カ月以内の者、または 1 か月以内に家族から発症者が出た者
- 13) 4 週間以内に海外から帰国した者
- 14) 過去の海外渡航経験または在住経験が以下のいずれかに当てはまる者
 - a) マラリア流行地への旅行後は帰国後 1 年以内、またはマラリア流行地へ 1 年を超える長期滞在後は帰国後 3 年以内
 - b) 中南米諸国で生まれた、または育った。母親または母方の祖母が中南米諸国で生まれた、または育った。母親、母方の祖母、または本人が中南米諸国で生まれた、または育った。中南米諸国に連続 4 週間以上滞在または居住したことがある。以上のいずれかに該当し、中南米諸国の対象国・地域を離れてから 6 ヶ月以上経過していない者
- 15) 次の感染症の既往がある者
梅毒、マラリア、バベシア症、シャーガス病、リューシマニア病、アフリカントリパノソーマ病
- 16) 過去の滞在・居住経験から、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病のリスクがある者
- 17) クロイツフェルト・ヤコブ病と診断された、または罹患リスクのある方
- 18) 妊娠中または授乳中の者

19) その他に血漿採取に不適切と判断された者

3. 施設選定

3.1. 施設選定

- ・ 研究事務局では治療施設および対象者からの基本情報（氏名、生年月日、年齢、性別、住所、COVID-19 診断日）を確認し、対象者に研究 ID を割り付ける。対象者と相談の上居住地域などから採取施設を選定する。
- ・ 採漿施設が備えるべき基準、要件については別途定める

3.2. 日程調整

- ・ 研究事務局では、患者および採取施設との間で検診の日程を調整し、患者および検診協力施設に連絡する。

4. 採取前検診

4.1. 受診手続き

- ・ 保険証もしくは本人確認の可能な運転免許証、パスポート等の提示を求める。
- ・ 検診施設における患者 ID を必ず発行する。フルネーム、生年月日、住所、昼間連絡のつく電話番号等を登録する。

4.2. 説明と同意

- ・ 採取施設の研究責任医師または分担医師が担当する。
- ・ 説明文書を用いて研究概要を説明し検診および血漿採取について文書での同意を得る。
- ・ 対象者が理解しやすい言葉で研究内容について説明する。対象者の自由意思によるものであり、同意しない場合でも不利な扱いを受けることはないこと、費用は発生しないことを説明する。

4.3. 安全対策

- ・ 対象者は診察時にマスクを着用する。呼吸器症状や発熱等の症状の有無を確認する。
- ・ 医療者は診察時に医療用マスクを常時着用する。手指衛生を含め標準予防策の徹底を心掛ける。
- ・ 診察前の鼻咽頭ぬぐい液 SARS-CoV-2 PCR 検査、フェイスシールド・ガウン等の个人防护具の使用については、各施設が感染症対策チームとの協議の上、各施設の判断とする。

4.4. 採取前検診項目

- 1) 問診：COVID-19 に関して受診した医療機関、既往歴、妊娠・出産歴、輸血歴
- 2) 診察：身長、体重、血圧、脈拍、体温、酸素飽和度、身体所見（胸部聴診）、採取用血管の確認
- 3) 血液検査（送付提出用 30ml）：SARS-CoV-2 PCR 検査、中和抗体、感染症スクリーニング（HBsAg, HBcAb, HBsAb, HCVAb, HIV-1/2Ab, 梅毒トレポネーマ Ab, HTLV-1Ab, Human parvovirus B19Ag、核酸増幅検査（HBV、HCV、HIV、HEV）、血液型（ABO、RhD）、不規則抗体、ALT
- 4) 血液検査（施設内）：血算（WBC、RBC、Hb、Hct、Plt）、生化学（TP、ALB、T-Bil、AST、ALT、 γ -GT、CK、BUN、CRE、CRP）、電解質（Na、K、Cl、Ca）、凝固系（PT、APTT、FDP、D ダイマー）、（血液型）

- 5) 心電図検査
- 6) 胸部レントゲン検査（COVID-19 中等症患者）
- 7) 心エコー：心疾患の既往がある場合、医師が必要と判断した場合に実施する。
- 8) 胸部 CT 検査：担当医師が必要と判断した場合に実施する。

4.5. 適格性判定

- ・ 検診時のドナーの適格性を判定する。
- ・ COVID-19においては目標症例の最初の1/10～1/5に達するまでは人工呼吸器やECMOを用いた集中治療を受けた者からの採取は行わない。
- ・ 年齢や基礎疾患、合併症、後遺障害を含めると多様な臨床背景を有する患者の参加が予想されるので検診時結果を含め、総合的に適格性を判断することが望ましい。
- ・ スクリーニングにより何らかの異常所見が明らかとなった場合、対象者の希望を聞いた上で治療または適切な医療機関への紹介等を行う。
 - 1) 検診時の問診・診察にて、適格の場合
 - ・ 4.4-3)送付検体：対象者の血液検体を抗体価等の検査実施施設に郵送する。
 - ・ 郵送時は血液検体に運送用ラベルを塗布し三重梱包にて郵送する。
 - ・ 日本赤十字社への送付用ラベル：検体用（3枚）、送付リスト用（1枚）、予備（1枚）が用意される
(臨床研究 ID と送付用ラベル番号の対応表を作成する。)
 - 2) 検診時の問診・診察にて、不適格の場合
 - ・ 対象者に結果を説明し試験終了となる。

4.6. 費用

- ・ 検診にかかる費用は保険適応外であり研究資金等で負担する。対象者の金銭的負担はない。

5. 抗体価等の測定

5.1. 検査項目（4.4-3）

- ・ 1),2)は中央検査施設において、3),4)は日本赤十字社において検査を行う。
 - 1) SARS-CoV-2 PCR 検査
 - 2) 中和抗体（抗体価・抗体活性）の測定
 - 3) 感染症スクリーニング（HBsAg, HBcAb, HBsAb, HCVAb, HIV-1/2Ab, 梅毒トレポネーマ Ab, HTLV-1Ab, Human parvovirus B19Ag、核酸増幅検査（HBV、HCV、HIV、HEV）
血液型（ABO、RhD）、不規則抗体、ALT
 - 4) （経産婦）抗 HLA 抗体

5.2. 結果

- ・ 検査結果は検査施設から研究事務局に速やかに FAX 等にて伝える。
- ・ 情報のやりとりについては研究 ID を使用し検査施設においては個人情報情報を保管しない。研究 ID との対応表を研究事務局および各採取施設にて保管する。

5.3. 適格性判定

- ・ 研究事務局において適格性を判定する。
 - 1) SARS-CoV-2 抗体価基準以上かつ SARS-CoV-2 血液 PCR 陰性かつ感染症スクリーニング

陰性の場合

- ・ 対象者から血漿採取を行う。
 - ・ 採取の日時を調整し供血者および採取施設に連絡する。
 - ・ あらかじめ所要時間を説明し十分な余裕を持って来院を促す。
 - ・ 血漿採取は採取前検診（スクリーニング）日から90日以内とする。
- 2) SARS-CoV-2 抗体価基準未満あるいは SARS-CoV-2 PCR 陽性あるいは感染症スクリーニング陽性*のいずれかに該当する場合
- ・ 臨床試験終了となる。対象者に検査結果を連絡する。
 - ・ 必要な場合は対象者の希望を聞いた上で治療または適切な医療機関への紹介等を行う。
 - ・ 再スクリーニングの場合、再同意を取得する。再スクリーニングは1回のみ可能とする。
- * 判定は日本赤十字社の基準に準ずる。

6. 血漿採取

6.1. 説明と同意

- ・ 再度説明文書を用いて説明し血漿採取についての同意を確認する。
- ・ 対象者が理解しやすい言葉で研究内容について説明する。対象者の自由意思によるものであり、同意しない場合でも不利な扱いを受けることはないことについて説明する。

6.2. 適格性確認

- ・ 供血者確認（フルネーム、採取施設患者 ID、生年月日等を用いる）、問診（症状）、診察（体重、血圧、脈拍、体温、酸素飽和度）を実施する。
- ・ 血漿採取の適格性を確認する。
- ・ 採取当日は採取困難な体調不良がないことを確認する。

6.3. 採取当日検査項目

- 1) 血液検査（送付提出用 30ml）：SARS-CoV-2 PCR 検査、中和抗体、感染症スクリーニング(HBsAg, HBcAb, HBsAb, HCVAb, HIV-1/2Ab, 梅毒トレポネーマ Ab, HTLV-1Ab, Human parvovirus B19Ag、核酸増幅検査 (HBV、HCV、HIV、HEV))、血液型 (ABO、RhD)、不規則抗体、ALT
郵送時は血液検体に運送用ラベルを塗布し三重梱包にて郵送する。
日本赤十字社への送付用ラベル：血液型別（色による識別）ラベルとして検体用、送付リスト用、血漿バッグ用（検診時の送付用ラベル番号とは異なる番号となる。）
- 2) 血液検査（施設内）：血算（WBC、RBC、Hb、Hct、Plt）
当日のデータを装置に入力して最適な採取条件を設定する
- 3) 1), 2)は下記 5.7 の際の採取用穿刺を行った後、初流血除去ルートから得ることもよいが、2) は可能な限り当日のデータであることが望ましい。

6.4. 安全対策

- ・ 供血者(ドナー)は採取時にマスクを着用する。呼吸器症状や発熱等の症状の有無を確認する。
- ・ 医療者は採取時に医療用マスクを常時着用する。手指衛生を含め標準予防策の徹底を心掛ける。
- ・ 採取前の鼻咽頭ぬぐい液 SARS-CoV-2 PCR 検査、フェイスシールド・ガウン等の個人防

護具の使用については、各施設が感染症対策チームとの協議の上、各施設の判断とする。

6.5. 実施体制

- ・ 採取施設においては、採取中、少なくとも1名の医療スタッフ（医師もしくは看護師）が必ずベッドサイドで常時監視する体制を整える。施設の状況に応じて医師または看護師および臨床工学技士が監視する。監視は2名体制が望ましい。
- ・ アフェレーシスを熟知した医療スタッフ（医師・看護師・臨床工学技士）が採取を行う（別途施設要件を参照）。
- ・ 採取中の容態急変に備えて、心電図・酸素飽和度モニター・血圧計・酸素ボンベ（または配管）・救急カートを整備し、迅速に救急措置が出来る医師を常に確保しておく。
- ・ 長時間に及ぶ採取の間、快適に過ごせる環境（採取スペース・ベッド・布団・テレビ等）を確保する。
- ・ 採取の全経過を正確に記録し採取記録用紙をカルテに保存する。

6.6. 血液分離装置

- ・ 本指針においては血液成分分離装置はテルモ BCT 社スペクトラ オプティアを、回路セットは PLT モード PLT セット(片腕法用)を使用することを基本とし、本指針及び採取手順書雛形、操作マニュアル雛形（別途参照）に従う。
- ・ 上記記以外の機器、回路セット、プロトコルを使用する場合は、アフェレーシス装置メーカーによって十分検証されたものを用いる。
- ・ 抗凝固剤は、原則 ACD-A 液を単体で使用する。
- ・ 使用前後に動作点検を行い点検チェックリストに記録する。
- ・ 機器の誤動作または故障時は、採取を一時的に中止する。必要時、可能であれば返血後に患者と回路を緊急離脱させる。一旦中止した採取を再開する場合は、供血者の安全を確保した上で、医師の指示のもと実施する。

6.7. 採取ルート

- ・ 血液成分分離装置を用いて血漿を採取するため、採血及び返血を行う血管ルートを1本確保する。
- ・ 腕の血管が細く採取のための末梢静脈の穿刺が困難な場合には採取を中止する。
- ・ 中心静脈カテーテル挿入による採取は実施しない。

6.8. 採取量および採取時間

- 1) ACD を含まない血漿の採取量は、40kg～50kg 未満の場合は循環血液量の12%以内となるように選択して、50kg 以上の場合は600ml 以下であってかつ循環血液量の12%以内となるように装置を設定して採取する(装置に表示される採取量は ACD を含む量であり、採取前に別途操作手順書で示す手順でパラメータ設定を行うことで、装置がこの条件に合った手順を3個表示するので、適切な手順を1つ選択し採取を実行する。)
- 2) それぞれスクリーニング検査用および保存試料として30ml 程度（最大600ml の範囲内）余分に採取し、当日用の血液検査検体とする。もしくは前もって採血しておく(6.3 参照)。
- 3) 血漿採取に要する時間は200ml で40分、400ml で60分程度である。

6.9. 採取中の観察

- ・ 採取開始時、採取中、終了時にバイタルサインと一般状態の観察を行う。
- ・ 採取中は30分以内の間隔で血圧・心拍数・酸素飽和度の測定を行う。
- ・ 目標症例の最初の1/10～1/5に達するまでは常時心電図モニターにてドナーの状態観察を十分に行う。

6.10. 副作用の予防と対応

- ・ あらかじめ水分を補給させる
- ・ 採取による副作用の初期症状の把握に努め、早めに対処することを心がけることが重要である。症状出現時は、以下の様に対応する。

1) 血管迷走神経反射(VVR)

- ・ 自律神経の突然の失調のために、血圧や心拍数が下がり、顔面蒼白、めまい、悪心、嘔吐、失神等の症状が起こることを言う。穿刺時の痛みや緊張により出現することもある。
- ・ 採取開始時から心電図モニターを装着し、バイタルサインを確認する。採取中の観察を十分に行い、初期症状の把握に努める。救急カートを準備する。
- ・ 症状出現時は、医師に報告し、採取速度を下げるか、一時的に採取を中断し、ショック体位にする。失神した場合は、気道が保たれているか確認する。
- ・ 症状が改善しない場合は採取を中止する。一旦中止した採取を再開する場合は、医師と相談して再開を決定する。

2) 低カルシウム血症

- ・ 体外循環回路内で血液が凝集しないようにするために使用するACD-A液により、血中のカルシウムがキレートすることにより起こる。
- ・ 症状は、唇・額・頬・四肢の痺れ、胸部違和感、寒気、吐き気、嘔吐、手指の硬直、不整脈、過呼吸、痙攣、意識消失等である。発症には個人差があり、ACD-A液の使用総量のみならず、単位時間あたりの採取量にも関係することに留意する。
- ・ 症状軽度の場合には、血流量を減量し、スポーツドリンク等を摂取してもらう。それでも症状が改善しない場合は、採取を中止する。カルシウム補給剤(カルチコール®等)は使用しない。

3) 血管確保に伴う皮下出血・血腫・神経損傷・細菌感染

- ・ 穿刺や採血後の圧迫が適切に行われなかった場合、皮下出血や血腫が生じる場合がある。
- ・ 穿刺時は、穿刺部位と周囲の痛み・腫脹・内出血の有無を確認し、異常がみられた場合は、直ちに抜針し、しっかりと圧迫止血する。
- ・ 穿刺針の深い刺入によって、神経を損傷する場合がある。神経刺激症状出現時は、直ちに抜針し医師に報告する。
- ・ 穿刺部位をアルコール綿（アルコール過敏症の場合は、0.2%クロルヘキシジングルコン酸塩含浸綿）と10%ポビドンヨード（0.5%～1%クロルヘキシジンエタノール、0.5%～1%クロルヘキシジングルコン酸塩）で消毒を行う。

6.11. 採取後の対応

- ・ 採取後30分はベッド上で安静に過ごし副作用がないことを確認する。
- ・ 当日中の体調変化については自発報告として電話連絡してもらい記録する。
- ・ 帰宅後、副作用が生じた場合等に、提供者や家族からの連絡に採取施設は確実に対応できる体制を作る。
- ・ 採取施設は因果関係の判断にかかわらず有害事象を収集する。

- ・ COVID-19 が再燃または SARS-CoV-2 PCR 陽性になった場合、対応可能であれば採取施設での治療や適切な医療機関への紹介等を行う。

6.12. 採取物の扱い

- ・ 血漿および検査用全血を日本赤十字社にて回収する。

6.13. 費用

- ・ 採取にかかる費用は保険適応外でありすべて研究資金等で負担する。対象者の金銭的負担はない。

6.14. 補償

- ・ 提供者に健康被害が生じた場合、適切な医療の提供を行う。通常の医療を超えた診療の提供を行うことから健康被害に対する補償のため臨床研究保険に加入する。本研究との因果関係が否定できない健康被害が生じた場合、健康被害の程度に応じて補償を行う。

7. 採取後検診

- ・ 目標症例の最初の 1/5 に達するまでは採取 1～4 週間後に採取施設において、問診、バイタルサイン測定、血液検査（WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、TP、ALB、T-Bil、AST、ALT、 γ -GT、CK、BUN、CRE、CRP、Na、K、Cl、Ca）を実施する。患者が拒否した場合は電話による問診のみ行う
- ・ 異常値があればそれが正常化するまでフォローアップを続ける。
- ・ 採取 3 カ月後に郵送等によりアンケート調査を実施し、それ以降はドナーに対し電話による健康状態のチェックを行うことが望ましい。
- ・ 自覚症状があれば受診させ上記のフォローアップを行う。

参考資料

- ・ COVID-19 回復者血漿の採取と抗体価・活性に関する研究 研究計画書 第 2.1 版
- ・ リンパ球採取標準手順書 第 2 版 名古屋大学医学附属病院
- ・ 献血（血漿成分献血）における採血基準 日本赤十字社
- ・ ドナー適格性判定基準 2020 年 3 月 日本骨髄バンク
- ・ ドナーリンパ球輸注（DLI）マニュアル 第 3 版 日本骨髄バンク
- ・ 同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取 第 5 版 日本造血細胞移植学会／日本輸血・細胞治療学会
- ・ 非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル 日本骨髄バンク

付表1 COVID-19 重症度分類

重症度	飽和酸素度	臨床状態	診療のポイント
軽 症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし 咳のみ息切れなし	<ul style="list-style-type: none"> ・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・リスク因子のある患者は入院とする
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	息切れ、肺炎所見	<ul style="list-style-type: none"> ・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討 ・ネーザルハイフロー、CPAPなどの使用をできるだけ避け、エアロゾル発生を抑制
重 症		ICU 入室 or 人工呼吸器が必要	<ul style="list-style-type: none"> ・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類（L型、H型） ・L型：肺はやわらかく、換気量が増加 ・H型：肺水腫で、ECMOの導入を検討 ・L型からH型への移行は判定が困難

新型コロナウイルス感染症診療の手引き 2020 COVID-19 第3班より

付表2 Performance Status（ECOGの基準）

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

出典 Common Toxicity Criteria, Version2.0 Publish Date April 30, 1999
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf
 JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

血漿採取専用スペクトラ オプティアシステム PLTモード

標準操作手順書 2020

20210223.ver.1.4

『目的』

本書はスペクトラ オプティアで血漿のみを採取する際の標準操作手順案 (SOP) である。スペクトラ オプティアシステムの操作に関しては、「スペクトラ オプティア取扱説明書」「スペクトラ オプティア 血小板 (PLT) 採取手順ガイド」を参照すること。

『採取産物の条件に適合した機器パラメータの事前設定』

システムを設定する際には、テルモBC T(株)の担当者へ連絡すること。

このシステムでは、採取手順を開始した後に設定を変更することはできない。

各施設においてはドナーの安全を第一優先にし、採取産物の条件を満たしたデフォルト設定値の変更をメーカーに依頼し、採取製品の組み合わせ優先手順を作成すること。

なお、PLTセットの血漿バッグのまま凍結保存する場合は、凍結時のバッグの耐破裂性を考慮し、最大血漿量を 636ml とする。

主に設定の変更が必要なパラメータは以下の項目になる。()内は名大病院設定値

- ・ 「手順」：最大処理時間 (150)、全血/抗凝固剤比 (10.0)、初流血除去 (オン)、血漿リンスバック (オフ)、製剤バッグのエア除去 (オフ)
- ・ 「血漿」：血漿 1 の量 (240ml)、血漿 2 の量 (250ml)、血漿 3 の量 (0ml)、血漿 4 の量 (0ml)、血漿 5 の量 (0ml)、血漿 6 の量 (0ml)、最大限設定時の最小量 (100ml)、最大限設定値の最大量 (600ml : PLTセットの血漿バッグのまま凍結保存する場合、ポンプ誤差±6%を考慮し、最大量を 636ml を超えないように 600 に設定。636ml を超える容量を別バッグに保存する場合は 1000 でもよい。)
- ・ 「ドナー」：抗凝固剤注入率管理 (3)、採取後ヘマトクリット下限値 (30)、採取後血小板下限値 (100000)、最大採血流量 (遅い)、開始時採血流量加速 (はい)、採血流速管理 (1)、返血流速管理 (1)
- ・ 「最大献血量制限」：体重 kg (40)、採血量 ml ≤ 体重 (600)、採血量 ml > 体重 (600) 循環血液量総量 (12%)
- ・ 「採取製品組み合わせ優先手順」：スペクトラ オプティア は、この優先度リストに入力されたドナー情報に基づいて、各ドナーに最適な手順を採取中に提示する。

以下、参考として名大病院設定組み合わせリストを示す。

全て(血小板なし)、血液型(すべて)、所要時間(150)。

血漿設定は、手順 1 (最大限)、手順 2 (240m l)、手順 3 (250m l)

『採取時のステップ』

1.手順の選択

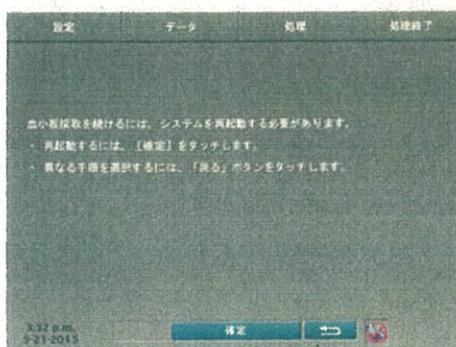
- a. オプティアの電源を立ち上げ、「手順を選択する」をタッチする。



- b. 「血小板採取 (PLT)」を選択する。
「確定」にタッチする。



- c. 画面表示に従い、「確定」にタッチし、システムを再起動させる。



2.患者データの入力

a. システムが再起動したら、「ドナー情報」

ボタンを押し、ドナー情報を入力する。

- ・ 性別
- ・ 身長
- ・ 体重



入力したドナー情報を確認し、「情報確認」ボタンを押し。入力した「性別・身長・体重」に基づいてシステムが循環血液総量 (TBV) を計算する。

その情報を使用して、ドナーから採取可能な最大血液量の計算および、システムの最高速度の設定が行われる。



b. 血液データを入力し、「情報確認」にタッチをする。

- ・ 血液型
- ・ ヘマトクリット値 (%)
- ・ 血小板数($\times 10^3/\mu\text{l}$)



この情報とドナーの循環血液総量(TBV)を使用して、オプティアの設定に基づき、ドナーから採取可能な血液製剤の種類、およびドナーにとって安全な手順が決定される。

注) ヘマトクリット値の有効な入力値

PLT モードで血漿のみを採取する場合、ヘマトクリット値の有効な入力範囲は 31～50%の範囲である。範囲から外れた値を入力すると採取手順が選択できない。また、仮に当日のヘマトクリット値が 50%以上であった場合に、入力値を 50%とした場合に起こりうるリスクは以下の通りであり慎重に対応すること。

➤ 赤血球スピルオーバーの発生

血漿ポンプ流量でインターフェイスを安定して管理することが難しくなり、血漿ラインや血小板ラインに赤血球が混入する可能性がある。その場合の対

応に関しては「TERUMOBCT スペクトラオプティア血小板採取手順オペレーター向けトレーニング」を参照すること。

➤ 白血球混入の可能性

PLT セットには、白血球除去システムチャンバーが付いているため、採取後に採取物の白血球除去を行う必要はない。手順終了後、手順の要約画面に「製剤に白血球がないかを確認します」メッセージが表示された場合は、画面の指示に従う。

ただし血漿分画製剤に加工する場合は、製剤内の白血球除去は不要である。

3.手順の選択

「手順選択」画面には、最適手順が 1 つだけ表示されるか、複数の望ましい手順のリストが表示される。(最も最適と考えられる手順がリストの最上位に黄色でハイライトされる)。どの手順を選択するかによって、異なる組み合わせの製剤が採取される。表示される手順の組み合わせ優先度は、システム設定によって決定される。



a. 手順を選択し、「手順確認」ボタンを押す。

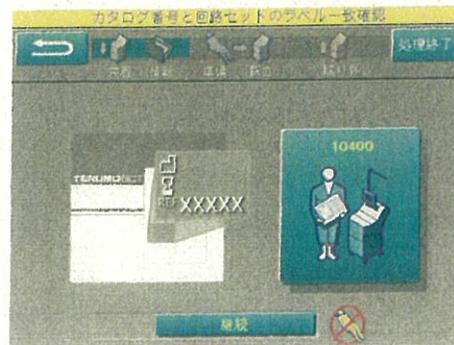
4.回路をセットする

a. 手順を確定すると、「ドナー情報/システムへの装着」のメイン画面に戻る。[システムへの装着] ボタンを押す。



- b. 画面に表示された回路セットのカタログ番号と手元に準備した回路セットのカタログ番号が一致しているかを確認し、[継続] ボタンを押す。

選択したカタログ番号が準備した回路セットのラベルと一致していることを確認する。(PLT セットであることを確認する。)



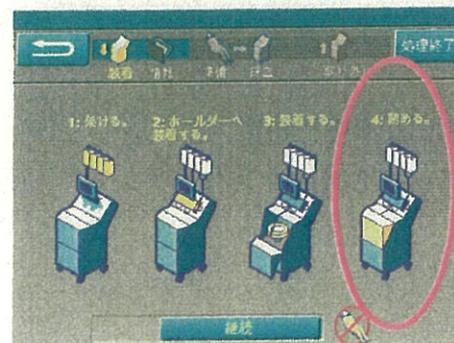
- c. 回路セットを装着する前に、オプティアに「フィルタータイプ I」を取り付ける。
 d. 画面の指示に従って、回路セットを装着する。

注) チャンネルを遠心分離器に取り付ける際は、LRS チャンバーを正しく取り付けること。



- e. 遠心分離機のドアを閉じ、[継続] を押す。

注) 指示が表示されるまで、ドナーラインや初流血バッグラインのクランプを閉じないこと。



- f. 画面の指示に従って、ドナーライン (白ピンチクランプ) と初流血バッグライン (白ピンチクランプ) のクランプを閉じ、[継続] を押す。

注意) 画面に指示が表示されるまでは、絶対に抗凝固剤を接続しないこと



と。

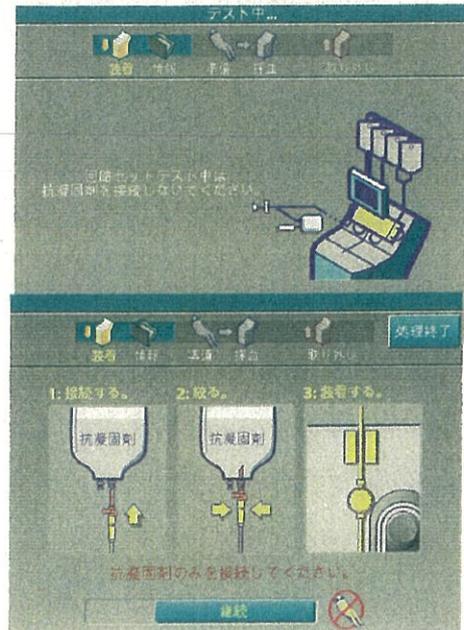
g. ACD-A 液を接続する。

圧テストが完了すると、ACD-A 液を接続する画面が表示される。表示画面に従い接続すること。

注) 「抗凝固剤プライミング不良」

: このアラームは、液体を検出することなく、エアが再度検出された場合に表示される。抗凝固剤のプライミング完了後に返血ポンプが陰圧にならない場合にも表示される。

プライミング不良アラームは手順を終了し、回路セットを破棄する。



5. ドナー情報の確認

a. [ドナーを準備] ボタンを押す。



b. 入力したすべてのドナー情報が正しいことを医療スタッフ2名でクロスチェックし、[情報確認] ボタンを押す。

注) [情報確認] ボタンを押した後は、ドナーの身長、体重、または性別を変更できなくなるため注意する。

ドナー情報を修正する場合は、「ドナ



- 一) アイコンを押して情報を修正する。
- 「戻る」ボタンを押してメイン画面を再表示し、[ドナー情報] ボタンを押す方法もある。

6. 初流血除去の設定について

「オフ」で設定した場合、オプティアの画面に表示される図や手順が非常に分かり辛く、不適切であるため初流血を除去しない場合も設定は「オン」にした方が良い。「初流血除去設定」がオンの場合も、初流血をバッグに溜めず（除去せず）に採取を開始することが可能である。名大病院では、ドナーライン先端に残っているエアーを初流血除去バッグに除去することを目的に「初流血除去設定」をオンにしている。



7. ドナーの接続

「初流血除去設定がオンの場合」

- a. 青色マニホールドピンチクランプを閉じる。
- b. ドナーを接続する（静脈穿刺を行う）。
- c. ドナーラインの白色ピンチクランプと、初流血バッグにつながるチューブの白色ピンチクランプを開く。
- d. 初流血バッグに必要量（名大病院では数 ml）が入ったら、初流血バッグチューブの白色ピンチクランプを閉じる。
- e. 青色マニホールドピンチクランプを開く。
- f. 初流血ラインをシールする。

「初流血除去設定がオフの場合」

- 青色マニホールドクランプを開いておくように画面に指示が表示されるため、詳細についてはテルモ BCT（株）担当者に確認すること。

8. 処理の開始

a. 青色マニホールドクランプを開いた後、[採血開始] を押す前に、駆血帯を外す。

この時点で、採血圧バーの静脈圧は陽圧になる。

b. [採血開始] ボタンを押す。

c. 血液プライミングの実施

最初に血液プライミングが実行される。血液プライミング中、抗凝固処理された血液が採血ラインを通じて遠心分離器まで送られる。次に、採血ポンプが停止し、返血ポンプが逆回転して抗凝固処理された血液を返血ラインに送り込み、下部レベルセンサーが覆われるまでこれを続ける。このようにすることで、採血ラインと返血ラインからすべてのエアが除去される。

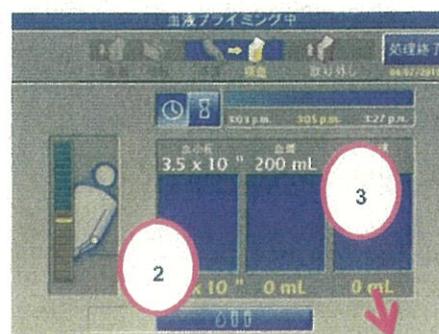
d. 採血サイクルの開始

血液プライミング完了後、採血サイクルが開始される。

これにより、この時点の採血圧バーがさらに下がる。(ゼロ基準点 ± 1 バーから約 1 バー)。プラスのバー値は静脈流が良好であることを示す。採血圧バーがゼロ基準点から 3 ~ 4 バー下がった場合は、システムを一時停止して穿刺部位を調整する必要がある。最初の返血サイクルに入ると採血圧バーは採血/返血流量メーターに変わる。

注) 血液プライミング終了後は、最初の数サイクルの間に、採血流量が徐々に指示された速度に上がるため、この時点で採血速度の調整を行うと、3. で選択した手順

が採取時間などの縛りから、選択不可能になってしまう場合があるため注意する。



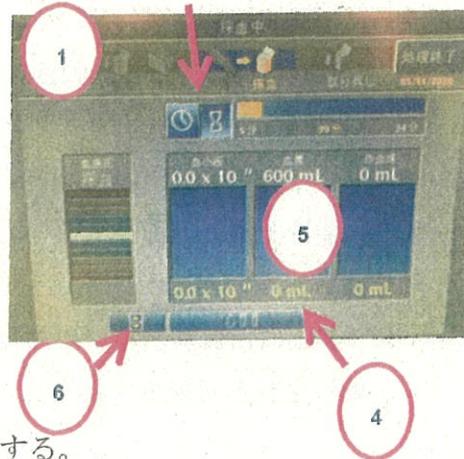
9. 処理手順のモニター

「処理」画面には、採取手順をモニターし、必要に応じて調整するためのボタンとメーターが表示される。

- ① 採血/返血流量メーターは、採血圧と返血圧を交互に表示される。
- ② 「時間状態表示」アイコンは、時刻または採取手順の経過時間を示す。
- ③ [処理終了] ボタンは、採取手順を終了する。

- a. 最初の採血サイクルが完了する前に [処理終了] ボタンを押すと、リンスバックを行わずに手順を終了してよいか確認するよう求める画面が表示される。
[処理終了] ボタンを押すと、リンスバックを行って手順を終了するか、リンスバックを行わずに手順を終了するか確認するよう求める画面が表示される。
リンスバック中に [処理終了] ボタンを押すと、リンスバックを中止してよいか確認するよう求められる。

- ④ 「ドナー情報」ボタンは、「ドナー情報」画面を表示する。
- ⑤ 「血漿メーター」は、現在の採取量、および採取する総製剤量を示す。
- ⑥ 「調整」ボタンは、ドナー血液による充填が完了した後にのみ表示される。「調整」画面では、採血/返血流量、ドナーの抗凝固剤副作用、凝集、赤血球スピルオーバー、血漿ライン中のエアを調整できる。



- 各メーターの上部にある灰色のバーは、最大許容レベルを表す。
- 黄色のバーは、現在のレベルを表す。
- 下向き矢印は、最大許容レベルを下げるときに使用する。このボタンを 1 回押すと、上限が現在のレベルより 1 段階下がる。灰色のバーは、新しい最大許容レベルまで下がる。
- 上向き矢印は、最大許容レベルの上限を下げなければならなかったことの原因が解決され、上限を再び上げる時に使用する。

10. 採血圧と返血圧の管理

採血流量または返血流量の問題に対処するには、採血流量と返血流量を調整する。

- a. 必要に応じて「調整」画面にアクセスして調整する。
- b. 採血メーターの下矢印ボタンを 1 回押すと、採血流量が 5 mL/min 減少
- c. 返血メーターの下矢印ボタンを 1 回押すと、返血流量が 30 mL/min 減少

注) 警告が繰り返し発生すると、頻繁なポンプ一時停止、採取効率の低下、および採取手順時間延長の原因となる。採血針での凝固の原因にもなり、採取の最後に「製剤に白血球がないかを確認します」や「産出高を確認します」メッセージが表示される可能性がある。採血圧の警告が発生したら、必ず対処すること。

11. 抗凝固剤副作用の管理

クエン酸反応に対処するには、抗凝固剤副作用スケールを調整する。

- a. 症状が持続する場合は、「調整」画面にアクセスして抗凝固剤副作用メーターの下矢印を 1 回押し、ドナーに戻す抗凝固剤注入率を下げる。ドナーのモニターを継続して、必要に応じてさらに調整する。抗凝固剤副作用メーターを 1 回押すと、抗凝固剤注入率が 0.06 mL/min/L TBV 減少する。

また、抗凝固剤副作用メーターで流量を下げると、手順終了までの時間が長くなる。

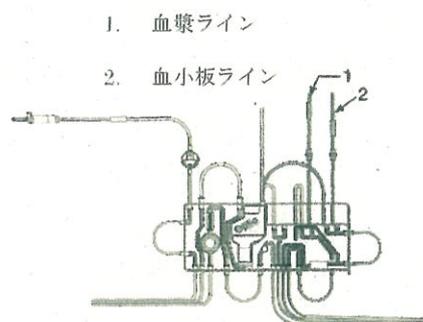
12. 血小板凝集の管理

- a. 血小板の凝集を減らすには、「調整」画面にアクセスして、凝集調整メーターの下矢印ボタンを押す。下矢印を 1 回押すと、全血/抗凝固剤比が現在の比率より 0.77 減少する。これにより、回路セット内の血中抗凝固剤濃度が上昇し、血小板凝集リスクが低減される。

13. エアブロックの管理

採取手順中、チャネルから血漿ラインや血小板ラインにエアが入り、ライン内での血漿や血小板成分の流れを妨げる場合がある。どちらかのラインにエアがあると、ライン内で液の「ジャンプ（拍動）」が発生する。

- 「血小板の検出濃度が低すぎます」「または「レベルセンサーエラー」メッセージが表示された場合も、手順実行中に回路セットのエアブロックをモニターす



る。

➤ 以下の状況は、エアブロックの発生を示唆する。

- ・血漿ラインに液体がない。
- ・血小板または血漿チューブに「ジャンプ（拍動）」がある。
- ・「血漿メーター/血小板メーター」の現在の採取量を示す黄色のバーは上昇中で、バルブも採取位置にあるのに、血漿も血小板も採取されていない。
- ・血漿または血小板ラインに気泡がある。

a.エアブロックが認められる場合は、以下の手順を実行する。

- ① 「調整」画面にアクセスして【エアブロック】を 1 回押す。エアブロック回復には、完了まで 5 分程度かかる。
- ② エアブロックが解消されない場合は、エアブロックが解消されるまで繰り返し【エアブロック】を押す。
- ③ エアブロックが繰り返し発生する場合は、遠心分離器を停止して、回路に折れがないかをチェックし、正しく取り付けられていることを確認する。

注) 製剤バルブが開く前にエアブロックを解消した場合は、製剤の品質や量には影響しないが、採取手順の最後にシステムメッセージ「製剤に白血球がないかを確認します」が表示される。

14. システムの一時停止

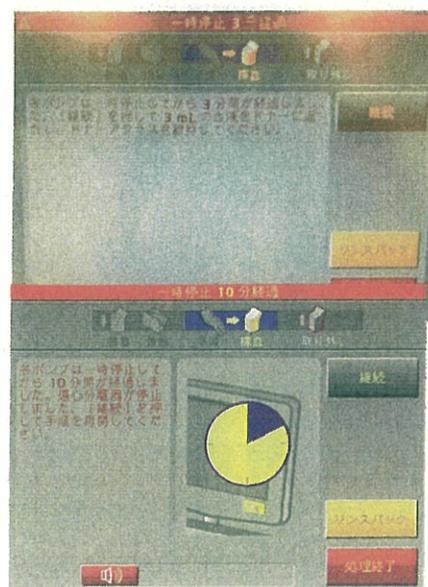
a. 採取手順中、抗凝固剤副作用などの理由で、スペクトラ オプティアを一時停止する場合は、ディスプレイパネルの「一時停止ボタン」を押す。



- b.ポンプが一時停止してから 1 分経過すると、遠心分離器速度 (RPM) が減速し、「一時停止 1 分経過」のシステム警告メッセージが表示される。



- c.ポンプが一時停止してから 3 分経過すると、「一時停止 3 分経過」の警告が表示される。
[継続] ボタンを押して抗凝固処理された血液 3 mL をドナーに返血し、針中の血液が凝固するのを防止する。次に「一時停止 1 分経過」の警告メッセージが再び表示される。



- d.ポンプが一時停止してから 10 分間 **[継続]** ボタンを押さないと、遠心分離器が停止し、「一時停止 10 分経過」のメッセージが表示される。採取手順を続行しても安全かどうかをシステムが判断する。

➤ システムが採取の継続が可能と判断した場合は、右の画面が表示される。

この画面「一時停止 10 分経過」の警告が表示されるのは、システムが一時停止したときに返血サイクル中であった、または採血サイクル中の一時停止で 10 分経過する前に抗凝固処理された血液 3 mL を返血した場合である。

[継続] ボタンを押すと、「一時停止 1 分経過」の警告画面が再び表示され、手順の**継続**を選択できる。

- システムが続行するのは安全ではないと判断した場合、「一時停止 10 分経過」アラームが表示される。ドナーラインで凝固している可能性があるため、オプティアシステムを続行できない。[処理終了]を選択して、ドナーから抜針する指示に従う。



15. 製剤採取の終了と血液リンスバック

- a. 製剤採取が終了するとビープ音が鳴り、リンスバックが自動的に開始される。ステータスラインに「血液リンスバック中」と表示される。



- リンスバックではチャンネルを空にし、残りの血液をドナーに返血する。返血リザーバの下部レベルセンサーがエアーを検出すると、リンスバックが完了する。リンスバックが完了しても血液はドナーラインに残る。

- 注) リンスバック中に「次のページ」を選択することで処理結果画面にはアクセスできるが、確定していない値は表示されない。



- 注) この時点では、エアータグをシールしないこと。シールすると、リンスバックの効果が損なわれる。



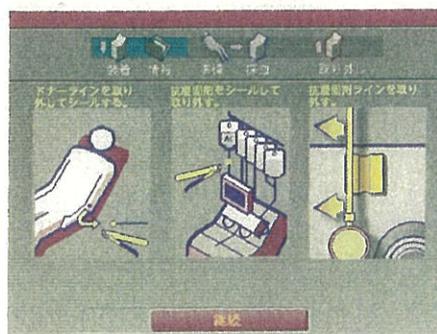
- b.血液リンスバック完了すると連続音が鳴り、処理完了画面が表示される。[継続] を押す。



16. ドナーの抜針と抗凝固剤の取り外し

ドナーから抜針するように指示が画面に表示される。ドナーの抜針指示画面には、3つの指示が表示される。

- a. ドナーラインを取り外してシールする。
- ・抜針する前に、ドナーラインの全てのピンチクランプ（白2箇所、青1箇所）を閉じる。
 - ・抜針の手順に関しては、施設の標準作業手順書（SOP）に従い、実施すること。なお、スペクトラ オプティアの「シール・セーフ・システム」を使用する場合は、「スペクトラオプティア取扱説明書（エッセンシャルガイド）」を参照すること。



注) この時点では、製剤バッグラインまたはエアバッグをシールしないこと。

- b.抗凝固剤をシールして取り外す。
 c.抗凝固剤ラインをセンサーから取り外す。
 d. [継続] ボタンを押す。
 e.画面表示するに従い、[取り外し確認] ボタンを押す。

- f. ドナーから抜針したことを確認するように指示される。



- g. 製剤バッグをシールして取り外すよう指示が表示される。

- **【継続】** を押すとカセットが上がり、回路セットを取り外せるようになる。(施設の標準作業手順書 (SOP) に従って、チューブセットを廃棄する。)



- h. **【継続】** ボタンを押す。



17. 手順の要約画面の記録

注) 次の手技に進むと、処理結果のレポートは後で閲覧できないので、画面を写真に撮るなど、記録をしてから「取り消し」を押すこと。

- a. 「手順の要約」画面には、全般的な採取手順情報が表示される。

- ・ [使用した抗凝固剤総量] : 手順中に使用された抗凝固剤の総量。
- ・ [ドナーの抗凝固剤注入量] : 手順実行中にドナーに注入された抗凝固剤量。
- ・ [採血終了時刻] : リンスバックが終了した時刻。
- ・ [採血開始からリンスバックまでの時間] : 手順の開始からリンスバックの開



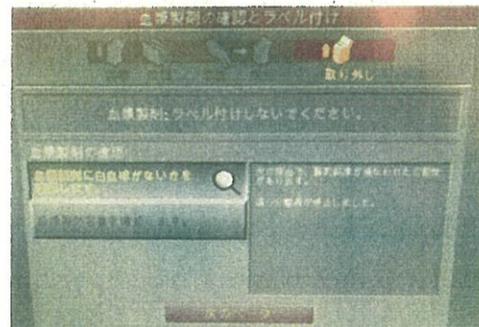
始までの時間。リンスバックには、さらに 4 ～ 5 分かかる。血漿リンスバックを実行するように設定した場合、さらに長くなります。これには一時停止、エアブロック、またはスピルオーバー回復という状況で経過した時間は含まれない。

- ・[採取後血小板値]：最後に入力されたドナー血小板値および採取血小板数に基づいて計算される値。血小板の入力値がない場合、採取後血小板値はシステムにプログラムされたデフォルト血小板値に基づいて計算される。
- ・[採取後 HCT 値]：血液動態平衡にあるドナーの採取後ヘマトクリット値の計算値。この値は、採取直後の採取後サンプルから得られる値には対応しない。これは、手順中に採取された製剤と戻された抗凝固剤の量によって、循環血液総量 (TBV) が一時的に変化しているためである。
- ・[血液処理量]：製剤採取中に処理された血液の総量 (全血処理量)。採血時に追加された抗凝固剤の量は含まれない。
- ・[濃厚赤血球残留損失量] [血漿残留損失量]：手順の最後に回路セットに残った量。これらの量は、完了したリンスバックの種類、およびリンスバックを実行したかどうかによって異なる。

b. 施設の標準作業手順書 (SOP) で義務付けられている情報を記録して、[次のページ] ボタンを押す。

c. 血漿製剤の確認と「ラベル付け」

ここでは、製剤が白血球除去済みとして認められること、または白血球がないか確認する必要があることが通知される。また、最終製剤の品質や量に影響を与えるような状況が発生したかどうかも表示される。



- 「血漿製剤：白血球除去済みとしてラベル付けしてください。」とメッセージが表示されたことを確認し、[次のページ] ボタンを押すと「処理結果」画面が表示される。
- 「製剤に白血球がないかを確認します」メッセージや、手順実行中の状況に応じて、「血液製剤容量を確認します」メッセージが表示された場合は、画面の指示に従う。

なお、血漿分画製剤に加工する場合は、製剤内の白血球除去は不要である。

d. [次の手順] を確定する前に、画面に表示された情報を記録しておく。

・血漿製剤

[製剤総量]:採取された抗凝固剤を含む血漿製剤の総量。

[血漿の抗凝固剤含有量]:血漿製剤中の抗凝固剤の総量。



e. 「次の手順に進むことを確認してください」メッセージが表示される。

➤ **[確認]** ボタンを押すと、次の手順に進む。**[確認]** ボタンを押した後は、現在の手順の要約画面の情報にアクセスできなくなる

➤ **[取り消し]** ボタンを押すと、「製剤量と産出高」画面のままになる。



18. システムの終了

a. 「ドナー情報/システムへの装着」画面の **[PLT を終了]** を押す。



- b. 「血小板を終了」と表示されたら、
【確認】を押す。システムが再起動する。



- c. オプティアの電源を切る。

『参考文献』

- 1) TERUMOBCT スペクトラオプティア血小板採取手順オペレータ向けトレーニング
- 2) TERUMOBCT スペクトラオプティア血小板採取 (PLT) 手順ガイド
- 3) TERUMOBCT スペクトラオプティア取扱説明書 (エッセンシャルガイド)

作成日：2020/12/07 名古屋大学医学部附属病院輸血部看護師

2021年 2月 10 日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
—(国立保健医療科学院長) —

機関名 国立大学法人東海国立大学機構
所属研究機関長 職名 名古屋大学医学部附属病院長
氏名 小寺 泰弘 印

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 (20CA2089)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 輸血部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 松下 正 ・ マツシタ タダシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 松本 雅則・マツモト マサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月13日
 機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業 _____
2. 研究課題名 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 _____
3. 研究者名 (所属部局・職名) 血液・安全性研究部 部長
 (氏名・フリガナ) ^{ヘタダ} ^{リョウ} 功 _____

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

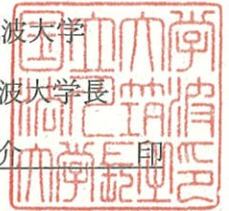
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年5月10日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 国立大学法人筑波大学
所属研究機関長 職名 国立大学法人筑波大学長
氏名 永田 恭介



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 2. 研究課題名 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 (20CA2089)
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系 教授
(氏名・フリガナ) 長谷川 雄一 ハセガワ ユウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年2月 / 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井良三



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 2. 研究課題名 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 (20CA2089)
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 輸血・細胞移植部
(氏名・フリガナ) 藤原慎一郎 フジワラシンイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月12日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

所属研究機関長 職名 所長

氏名 室井一男



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 2. 研究課題名 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究 (20CA2089)
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 所長
(氏名・フリガナ) 室井一男・ムロイカズオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

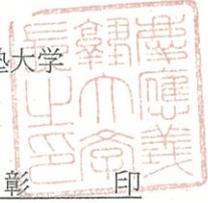
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 長谷山 彰 印



次の職員の令和2年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 田野崎 隆二・タノキ リュウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。