

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 濱口 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な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な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<sup>1</sup>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<sup>2</sup>やオランダ<sup>3</sup>、インド<sup>4</sup>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<sup>5</sup>。同様の結果は、Zhao らの報告でも認められ<sup>6</sup>、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<sup>7,8</sup>。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<sup>9</sup>。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<sup>10</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>13</sup>。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<sup>15</sup>。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<sup>16</sup>。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<sup>17</sup>。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<sup>18</sup>。

表 1. 本調査に用いた文献リスト

1	<b>NIH:</b> <a href="https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/convalescent-plasma/">https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/convalescent-plasma/</a>
2	<b>JAMA.</b> 2020 Aug 4;324(5):519-527. doi:10.1001/jama.2020.13216.
3	Gharbharan A et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. <b>medRxiv.</b> 2020; <a href="https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857">https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857</a>
4	<b>BMJ</b> 2020; 371 doi: <a href="https://doi.org/10.1136/bmj.m3939">https://doi.org/10.1136/bmj.m3939</a>
5	<b>Emerg Infect Dis.</b> 2020 Jul;26(7):1478-1488. doi:10.3201/eid2607.200841.
6	<b>Clinical Infectious Diseases,</b> Volume 71, Issue 16, 15 October 2020, Pages 2027–2034, <a href="https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344">https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344</a>
7	<b>Clinical Infectious Diseases,</b> Volume 71, Issue 10, 15 November 2020, Pages 2688–2694, <a href="https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721">https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721</a>
8	<b>Science Immunology.</b> 08 Oct 2020: Vol. 5, Issue 52, eabe5511 doi:10.1126/sciimmunol.abe5511
9	<b>Nature Medicine</b> , volume 26, pages1200–1204 (2020) <a href="https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6">https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6</a>
10	<b>N Engl J Med</b> 2020; 383:1724-

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