

## 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ェレーシス(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. 事業者による採血物の収集、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

事業者による採血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

- 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.
- 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.
- 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 42 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。