

COVID19 治療法としての回復者血漿の臨床的検討

分担代表者 森岡 慎一郎

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター・国際感染症センター・国際感染症対策室医長

研究要旨

回復者血漿療法はCOVID-19の治療として有効性・安全性の検証が海外でも進められている。我々は日本国内で初めて回復者血漿療法を行う体制を確立した。2021年11月5日までに国立国際医療研究センター、東京医療センター、名古屋大学医学部附属病院、大阪市立大学医学部附属病院、大阪市立総合医療センター、りんくう総合医療センターにおいて、1546名の患者にスクリーニング検査を実施し、283名の患者から血漿採取を行った。日本赤十字社での血漿採取分と合わせ合計で226,088mLの血漿が採取され、免疫グロブリン製剤を製造するために日本赤十字社を経由して日本製薬へ送付した。国内で回復者血漿を採取できる体制を構築したが、このことは本邦の新興感染症への備えとして重要である。

A. 研究目的

回復者血漿とは、特定の感染症から回復した人の血漿を指す。血漿とは、血液の中から赤血球・白血球・血小板などの血球成分を取り除いたものであり、この血漿の中にはウイルスなどの病原体を不活化する様々な抗体が含まれる。回復者血漿と一般的な血漿との最大の違いは、回復者血漿は特定の感染症（例えば新型コロナウイルス感染症、以下COVID-19）から回復したドナー（献血者）から得られることである。感染症から回復した人は、その感染症に対する抗体を有しているため、回復者から血漿を提供してもらい、これを新たに罹患した感染者に投与することで治療に役立てることができる。回復者血漿療法は古典的にはスペイン風邪の患者に対する治療としても行われており、当時の投与例を解析したところ有効性が示された、とする報告（Ann Intern Med. 2006 Oct 17;145(8):599-609.）がある。また40年以上前には南米出血熱の一つであるアルゼンチン出血熱の症例を対象としたランダム化比較試験（Lancet. 1979 Dec 8;2(8154):1216-7.）が行われており、致死率を下げたと報告されている。近年では、H5N1 鳥インフルエンザ（N Engl J Med . 2007 Oct 4;357(14):1450-1.）、エボラ出血熱（N Engl J Med . 2016 Jan 7;374(1):33-42.）などの重症感染症や、COVID-19と同じコロナウイルスによる感染症であるSARS（重症急性呼吸器症候群）（Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Jan;24(1):44-6.）やMERS（中東呼吸器症候群）（Springerplus . 2015 Nov 19;4:709.）などにも回復者血漿療法は行われてきた。このように回復者血漿による治療は、いわば感染症に対する古典的な治療法の一つと言えるが、まだCOVID-19に対して特効薬と呼べるものがない現状において回復者血漿が治療薬としての有効性が確認できれば、2021年1月時点で9000万人が感染し200万人が死亡しているCOVID-19の診療に与える影響は非常に大きい。回復者血漿療法と同じ作用機序でありCOVID-19回復者の血漿からIgGを抽出・精製した高度免疫グロブリン製剤についてもCOVID-19に対する治療効果が期待されており、現在多国間医師主導治験が進行中であるが、効果が証明された場合も高度免疫グロブリン製剤は希少であり日本国内で使用できる量は限られる見込み

である。また、同じく抗体治療薬であるモノクローナル抗体製剤も、発症から時間の経っていない軽症例では重症化を抑制する効果が示されているが（Chen P, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 28;NEJMoa2029849）、日本国内で使用できる見込みについては立っていない。このことから、日本国内に回復者血漿療法を行う体制を確立することは非常に重要である。

B. 研究方法

COVID-19回復者血漿を用いた治療は特定臨床研究として国立国際医療研究センターにおいて「臨床チーム」が実施する。本治療では個々の提供血漿の質的特性と臨床的有效性を明確にするために、複数の供給血漿を混合して1つのプール血漿にはせずに個別のロットとして使用する。この手法ではプールするなどして同一品質のものを多量に作らず、血漿間の個体差が生じるものの、個々のロットとレシピエントの治療の転機を紐付けることができることから、至適供給者の要件を見極めることが可能となる（性別、年齢、臨床経過、抗COVID-19中和抗体の至適力価、血漿療法の安全性の評価など。）第1段階として、国立国際医療研究センター単施設で安全性および実現可能性の検証を行う。将来的に回復者血漿の治療をCOVID-19に対する標準治療として実施できること、および今後新たな感染症が出現した場合に備えて速やかに回復者血漿治療が実施できることを見据えて体制を整備する。血漿療法のプロトコルスクリーニング：同意の取れた血漿供給候補者からスクリーニング用として40ml採血。

① 抗COVID-19 中和抗体価、感染症の確認は日本赤十字社に依頼。

② 血漿の採取：スクリーニングの結果、適格と判断した供給者から、血液成分分離装置を用いて、血漿分離を実施する（200-400ml）。抗体価と感染症の再確認を行い、血漿療法の実施まで凍結保存する。

③ 血漿療法の実施：プロトコルに定めた受給者要件を満たし、かつ同意の取れたCOVID-19患者に対して回復者血漿を輸注する。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理

指針」（平成29年2月28日一部改正）を遵守し、機関の倫理委員会の承認を得て実施する。データは研究を担当するスタッフのみがアクセス可能とし、内容が第三者の目に触れないように、また、データが漏洩しないように、作業方法、作業場所、データ保管方法等を厳重に管理する。データの解析は、個人情報保護のため、また、個人情報結果の解釈に影響することを避けるため、匿名化された後に実施する。研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないように配慮する。説明と同意は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、文書を用いて説明し、説明した内容を研究対象者が理解していることを確認した上で、自由意志によるインフォームド・コンセントを文書で取得する。その際、本研究に参加するかどうかは被験者の自由意志に基づいて決定して良いこと、研究に参加しなくても記文書で研究参加者に与えられると説明されている利益を受けられなくなる以外に不利益を受けないこと、一旦研究参加に同意した後でも特段の不利益を受けること無くいつでも同意を撤回できること、ただし、同意撤回以前に学会、論文等で発表した結果は取り消さないことを十分に説明する。なお、同意の原本は研究者が保管し、写を研究対象者に手渡す。

C. 研究結果について

1. COVID19治療法としての回復者血漿の臨床的検討我々は日本国内で初めて回復者血漿療法を行う体制を確立した。2021年11月5日時点での各医療機関でのスクリーニング検査実施のべ患者数と血漿採取を行ったのべ患者数は、それぞれ国立国際医療研究センターで1300名、261名、東京医療センターで0名、0名、名古屋大学医学部附属病院で40名、6名、大阪市立大学医学部附属病院で88名、5名、大阪市立総合医療センターで56名、4名、りんくう総合医療センターで62名、7名であった。6医療機関での合計血漿採取量は、80,150mLであった。また、2021年9月2日からは5医療機関より日本赤十字社へ患者を案内のうえ、日本赤十字社が指定した場所において血漿採取を行い、2021年11月26日まで血漿採取を継続した。日本赤十字社で145,938mLの血漿が採取され、合計で226,088mLの血漿が採取された。採取した血漿については、免疫グロブリン製剤を製造するために日本赤十字社を経由して日本製薬へ送付した。

また、11名のCOVID-19患者に血漿投与を行い、血漿採取体制の構築と安全性の検証を行った。COVID-19回復者のスパイク蛋白抗体価については、重症度が高いほどスパイク蛋白抗体価が高くなる一方で重症度にかかわらず低下傾向となること (Kutsuna S, et al. *N Engl J Med*. 2020 Oct 22;383(17):1695-1696.)や、経過中の最高CRP値、男性であること、糖尿病の基礎疾患があることが高い抗体価となることを示した (Kutsuna S, et al. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2022;28:206-210)。さらには、実際に日本人のCOVID-19回復者から採取した血漿も11名のCOVID-19患者に投与を行い、問題となる有害事象はなく安全に投与できることが分かった。

F. 健康危険情報

総括研究年度終了報告書に記載

G. 研究発表

1. Satoshi Kutsuna, Yusuke Asai, Akihiro Matsunaga. Loss of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Mild COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 22;383(17):1695-1696. doi:10.1056/NEJMc2027051.
2. Satoshi Kutsuna, Yusuke Asai, Akihiro Matsunaga, Noriko Kinoshita, Mari Terada, Yusuke Miyazato, Takato Nakamoto, Tetsuya Suzuki, Sho Saito, Mio Endo, Kohei Kanda, Kenji Maeda, Jin Takasaki, Masayuki Hojo, Yukihito Ishizaka, Norio Ohmagari. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 IgG antibody production in patients convalescing from COVID-19. *J Infect Chemother*. 2021 Jun;27(6):808-813. doi:10.1016/j.jiac.2021.01.006.
3. Hidetoshi Nomoto, Satoshi Kutsuna, Kazuo Okuma, Madoka Kuramitsu, Kenta Tezuka, Emi Ikebe, Sho Saito, Noriko Kinoshita, Mari Terada, Mio Endo, Tetsuya Suzuki, Yusuke Miyazato, Takato Nakamoto, Makoto Inada, Isao Hamaguchi, Norio Ohmagari. No SARS-CoV-2 RNA detection in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity. *J Infect Chemother*. 2021 Apr;27(4):653-655. doi:10.1016/j.jiac.2021.01.004.
4. Satoshi Kutsuna, Yusuke Asai, Akihiro Matsunaga. Loss of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Mild COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 22;383(17):1695-1696. doi:10.1056/NEJMc2027051.
5. Satoshi Kutsuna, Yusuke Asai, Akihiro Matsunaga, Noriko Kinoshita, Mari Terada, Yusuke Miyazato, Takato Nakamoto, Tetsuya Suzuki, Sho Saito, Mio Endo, Kohei Kanda, Kenji Maeda, Jin Takasaki, Masayuki Hojo, Yukihito Ishizaka, Norio Ohmagari. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 IgG antibody production in patients convalescing from COVID-19. *J Infect Chemother*. 2021 Jun;27(6):808-813. doi:10.1016/j.jiac.2021.01.006.
6. Hidetoshi Nomoto, Satoshi Kutsuna, Kazuo Okuma, Madoka Kuramitsu, Kenta Tezuka, Emi Ikebe, Sho Saito, Noriko Kinoshita, Mari Terada, Mio Endo, Tetsuya Suzuki, Yusuke Miyazato, Takato Nakamoto, Makoto Inada, Isao Hamaguchi, Norio Ohmagari. No SARS-CoV-2 RNA detection in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity. *J Infect Chemother*. 2021 Apr;27(4):653-655. doi:10.1016/j.jiac.2021.01.004.
7. Yusuke Miyazato, Shinichiro Morioka, Shinya Tsuchi, Masako Akashi, Yasuyo Osanai, Keiko Tanaka, Mari Terada, Michiyo Suzuki, Satoshi Kutsuna, Sho Saito, Kayoko Hayakawa, Norio Ohmagari. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. *Open Forum*

Infect Dis .2020 Oct 21;7(11):ofaa507. doi:
10.1093/ofid/ofaa507.

Japanese Patients Recently Recovered From Corona
virus Disease 2019. Circulation Journal Accepted.
doi:10.1253/circj.CJ-21-0219

8. Satoshi Ide, Hiromasa Hayama, Yusuke Asai,
Mari Terada, Hidetoshi Nomoto, Satoshi Kutsuna,
Norio Ohmagari, Yukio Hiroi. Evaluation
Of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他なし