

COVID-19陽性検体を用いたPrometheus Bio社製抗体検査キットの性能評価試験^{*1}

【目的と方法】

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の病原体である SARS-CoV-2 に対する抗体を検出できるPrometheus Bio社製のイムノクロマト法による抗体検査キット（本キット）について、感染初期のCOVID-19陽性検体を含む陽性検体を用いて本キットの性能評価試験（陽性検体92検体、陰性検体76検体）を行いました。

検体はCOVID-19関連症状がなくPCR陰性の確認された健常人血液（76人、76検体）およびCOVID-19の診断が確定し（PCRまたは抗原検査陽性）、その治療のために入院した患者血清（64人、92検体）を用いた。陽性検体のうち39検体、陰性検体のうち11検体は本キットとARCHITECT® SARS-CoV-2 IgG/IgM定量試薬の両方で検討を行った。本キット使用方法は添付文書に従って検査を実施し、結果は目視で判定した。ARCHITECT® SARS-CoV-2 IgG/IgM定量試薬により測定されたIndex値について1.4以上（IgG）、1.0以上（IgM）を陽性カットオフ値として、検体の陽性・陰性を判定しリファレンスデータとした。また症状発症日をDay 1と定義した。当該臨床研究は国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 眞田文博 寄附講座准教授主導で実施され、大阪大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施された（承認番号 20088、20241-3）。

【結果】

- 健常者（SARS-CoV2未感染者）において、本キットの特異度は99%であった。
- SARS-CoV2感染者において発症初期を含めた全感染期間のサンプル解析（図1）
 - 発症から検体採取までの日数と検体数は、発症1-7日 27検体、8-14日 21検体、15-21日 15検体、22-28日 9検体、29日以降 20検体であった。
 - 本キットのIgGおよびIgMを合わせた感度71%、症状出現後15日以降の検体では感度98%であった。
 - 本キットのIgG陽性率は発症から1-7日は25.9%（7/27）、8-14日 57.1%（12/21）、15-21日 100%（15/15）、22-28日 88.9%（8/9）、29日以降 100%（20/20）であった。
 - 本キットのIgM陽性率は1-7日 11.1%（3/27）、8-14日 52.4%（11/21）、15-21日 60.0%（9/15）、22-28日 55.6%（5/9）、29日以降 40%（8/20）であった。
 - 本キットのIgGまたはIgMのどちらかが陽性となる割合はそれぞれ1-7日 29.6%（8/27）、8-14日 66.7%（14/21）、15-21日 100%（15/15）、22-28日 88.9%（8/9）、29日以降 100%（20/20）であった。
- Prometheus Bio社のイムノクロマト診断キット精度
 - 感染初期（1-14日目）の症例を含めた全期間での検査精度（IgGまたはIgMのどちらかが陽性）は感度71%、特異度99%、陰性一致率71%、偽陰性率29%であった。
 - 症例を発症から15日以降に限定した場合の検査精度は感度98%、特異度99%、陰性一致率99%、偽陰性率2%であった。
 - IgG単独では全期間の感度67%、特異度100%、陰性一致率72%、偽陰性率33%、発症15日以降の検体では感度98%、特異度100%、陰性一致率99%、偽陰性率2%であった。
 - IgM単独では全期間の感度39%、特異度99%、陰性一致率58%、偽陰性率61%、発症15日以降の検体では感度50%、特異度99%、陰性一致率78%、偽陰性率50%であった。
- IgG、IgM定量測定との精度比較（表1）
 - ARCHITECT® SARS-CoV-2 IgG、IgM定量陽性検体36検体、陰性検体14検体の計50検体で精度比較を行った。
 - ARCHITECT® SARS-CoV-2 IgG陽性検体、陰性検体を用いた場合、Prometheus Bio社 ICT法IgGテストは感度100%、特異度93%、陰性一致率100%、偽陰性率0%であ

った。一方でIgMに関しては感度58%、特異度93%、陰性一致率46%、偽陰性率42%であった。

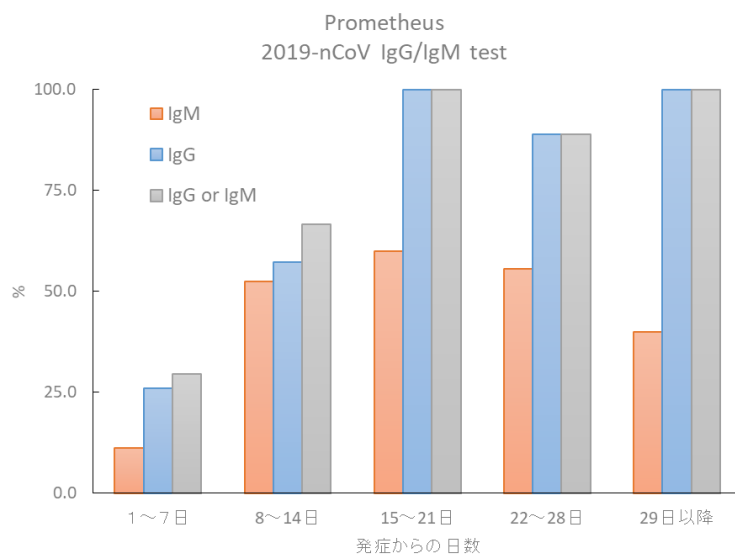


図1：発症からの期間とPrometheus 2019-nCoV IgG/IgM test陽性率の推移

全期間 IgG		アーキテクト IgG			全期間 IgM		アーキテクト IgM		
		陽性者	陰性	合計			陽性者	陰性者	合計
ICT	検査 陽性	36	1	37	ICT	検査 陽性	21	1	22
	検査 陰性	0	13	13		検査 陰性	15	13	28
	合計	36	14			合計	36	14	
感度	1.00				感度	0.58			
特異度	0.93				特異度	0.93			
陰性一致率	1.00				陰性一致率	0.46			
偽陰性	0.00				偽陰性	0.42			

表1：ARCHITECT® SARS-CoV-2 IgG/IgM定量検査（Abbott社）とPrometheus 2019-nCoV IgG/IgM test比較

【考察】

少なくとも発症後15日以降での検査施行により正しい抗体検査結果が得られる可能性が高いと考えられた。特にIgGは15日目以降で感度98%、特異度99%であり、その精度は先行する日本感染症学会が評価した製品*2と同等以上の性能を有していることが示唆された。

ARCHITECT® SARS-CoV-2 IgG/IgM定量試薬（Abbott社）により測定されたIndex値について1.4以上を陽性カットオフ値として検体の陽性・陰性を判定し、リファレンスデータとした場合、本キットの感度100%、特異度93%、陰性一致率100%、偽陰性率0%であった。ARCHITECT® SARS-CoV-2 IgG/IgM定量試薬をリファレンスとした場合の本キットIgGの精度は非常に良好であった。一方、IgMに関しても同様の検討を行ったが、その感度は低く偽陰性率も高値であった。IgMの検出に関しては、キット間差が大きいことが知られており、使用に際してはそのキットの性能把握が必要である。

本キットのように精度が保証された抗体試薬で陽性であれば、①無症状者において新型コロナへの既感染であること、②SARS-CoV2感染からの回復者において、再感染の危険性が低下している可能性が高いことが分かる。また③新型コロナワクチン接種前に既に抗体を保持しているかどうかの確認ができ、④ワクチン接種後の抗体保有期間の確認が行える。このように精度の高いICT検査は、簡便な方法で上記①-④が確認できる有用な検査法であると考えられる。実際陰性検体提供者のうち数名で、ファイザー社の新型コロナワクチンを2回接種後に本キットでIgG抗体獲得が確認できた。SARS-CoV2の場合、感染後1週間くらいでIgM抗体がつかられ、約2週間後にはIgG抗体が出現してくるという報告がある。しかしSARS-CoV2に対する免疫についてはまだ研究途上でもあり、既知のウイルス感染症と同様の

免疫応答がおこっているのかについて未解明の部分も多いのが現状である*3。このような状況下であるが、新型コロナウイルスに対する抗体検査試薬は多数あり、玉石混交である。安易に抗体保持率から感染率を出す前に、まずは各試薬の精度確認が必要であると考えられる。

*1 藤川龍弥, 眞田文博, 中神啓徳, 他. Prometheus Bio社イムノクロマト法を用いたCOVID-19診断精度の検討. Pharma Medica. 2021; 39(7): 85-91. から引用

*2 日本感染症学会, 血中抗 SARS-CoV-2 抗体検査キット 4 種の性能に関する評価結果 2020. 05. 20,
(https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/2019ncov_kits_0520.pdf)

*3 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273.

【製品情報】

本キットについて：当社がPrometheus Bio社と協力して、日本国内開発を行っているイムノクロマト法を検出原理とした抗体検査キットで、SARS-CoV-2のヌクレオカプシド (N) タンパク質、およびスパイク (S) タンパク質を抗原として認識するIgM抗体、IgG抗体の有無を同時に検出することができる。

Prometheus Bio社：2005年に設立された中国浙江省杭州市に本社を置き米国シリコンバレーに R&D 拠点を持つ抗体検査キット等の体外診断用医薬品の開発会社。

Prometheus Bio社製 製品写真：



【評価項目に関する用語】

感度：陽性と診断された検体に対する、抗体検査陽性率

特異度：陰性と診断された検体に対する、抗体検査陰性率

陰性一致率：抗体検査陰性検体に対する、陰性率

偽陰性：陽性と診断された検体で、抗体検査陰性であったもの