

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

分担研究報告書

分担する研究項目：『グロブリン製剤の原料血漿中の新興・再興ウイルスに対する中和抗体に関する研究』

研究分担者 浦山健（一般社団法人日本血液製剤機構 研究開発本部 中央研究所 感染性病原体研究室 室長）

研究協力者 塩田達雄（大阪大学 微生物病研究所）

研究協力者 柚木幹弘（一般社団法人 日本血液製剤機構 研究開発本部 研究開発推進部）

井上隆昌、西口優吾、澁谷明美（一般社団法人 日本血液製剤機構 研究開発本部 中央研究所 感染性病原体研究室）

研究協力者 デンカ株式会社

[研究要旨]

本邦献血者を由来とするプール血漿中には、献血者集団の感染症既往歴やワクチン接種歴を反映した抗体を含むことから、各種病原体等に対する血清疫学の概観を把握する一助となる。さらに、対象病原体等に対する中和活性を評価することにより、プール血漿の安全性に寄与し得るかどうか、考察も可能である。本研究では、プール血漿中のヒトパルボウイルス B19（以下、B19）と SARS-CoV-2 に対する抗体価を評価した。

2021 年 4 月～2022 年 3 月の短期間に採血したプール血漿について、抗 B19 抗体価を測定した。より長期（2011 年～2015 年および 2022 年）の抗体価推移については、この期間に製造されたグロブリン製剤の測定値から試算した。その結果、抗 B19 抗体価（結合抗体価および中和抗体価）の数値は、これらの期間ほとんど変化せず、プール血漿中の中和抗体価は FDA 基準である $4 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ の B19 を、十分なマージンをもって中和し得ると考えられた。また、B19 の流行期に関わらず、プール血漿中の B19 DNA 量は $4 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ 未満であったことから、プール血漿中の抗 B19 中和抗体は、プール血漿の B19 に対する安全性に寄与すると判断した。

SARS-CoV-2 については、前年度に引き続き、プール血漿中の抗 SARS-CoV-2 抗体価をモニタリングした。その結果、スパイクプロテインに対する結合抗体価は、ワクチン接種数や流行に応じて上昇するものの、抗体価を維持できず、暫時下降するウェーブ状の傾向が観察された。中和抗体価については、流行第 6 波（2022 年 1～3 月）以降から徐々に上昇し、第 7 波（2022 年 7～9 月）以降、さらなる上昇が観察された。

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 qPCR: quantitative PCR

coronavirus 2

B19: Human parvovirus B19

TCID50: 50% Tissue Culture Infectious Dose

EIA: Enzyme ImmunoAssay

A. 研究目的

血清学・核酸の各種検査により、感染リスクのある単一ドナーの献血血液は予め排除されているが、検出限界値未満の病原体等が存在する、あるいは検査対象となっていない病原体等が存在する可能性は否定できない。しかし、数千人以上の本邦献血者血漿を集合したプール血漿中では、献血者の感染症の既往歴やワクチン接種歴を反映した多様な抗体が含まれる。これら抗体の中には、病原体等の抗原と結合することにより、感染症の発症を阻害する中和抗体も含まれる。すなわち、本邦献血由来のプール血漿（もしくはその分画産物であるグロブリン製剤）中の中和活性を評価することにより、対象となる病原体等に対する安全性の考察が可能となる。

加えて、中和活性の結果から、本邦献血者における各種病原体等に対する血清疫学の概観についても把握が可能となる。2019 年末に中国武漢市で発生した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、その後、世界的なパンデミックを引き起こし、3 年以上経過した 2024 年 3 月時点でも完全には収束していない。このようなパンデミックが発生すると、病原体等によっては、その影響が数年にわたって続く場合がある。この期間中の対象病原体等に対する中和抗体価をモニタリングすることで、献血者集団を代表とする疫学的な情報を取得することが可能である。本分担研究では、血液製剤の安全性考察と血清疫学の概観把握を目的として、プール血漿中の B19 と SARS-CoV-2 に対する結合・中和活性を評価した。

B19 は、小児の伝染性紅斑の原因ウイルスである。一方、成人に対しては、関節炎症、妊婦胎児水腫、重篤な溶血性貧血等を引き起こすことがある¹⁾。輸血による感染事例も報告されており²⁾、血液製剤の安全性確保の観点から、注視する必要があるウイルス

の一つである。FDA は、界面活性剤処理された血漿の投与によって感染が生じなかったウイルス量をもとに³⁾、 $4 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ をプール血漿に対する最大許容値として定めている⁴⁾。日本赤十字社では、2019 年 4 月から化学発光免疫測定法による抗原検査を全献血血液に対し導入しており、この検査により抗原陽性血液を排除することで、プール血漿が FDA 勧告基準を満たすとの考えを示している⁵⁾。実際に、池川らは血漿分画製剤のプール血漿中の核酸検査を行い、ウイルス量が FDA 勧告基準を下回っていたことを報告した⁶⁾。また前年度には、プール血漿中の中和抗体価が、FDA 勧告基準量の B19 を中和するのに十分であることを報告した⁷⁾。そこで本年度は、プール血漿中の中和抗体価が短長期的に維持されているかどうか評価するとともに、過去の報告⁶⁾以降も、プール血漿中の B19 DNA 量が FDA 基準未満だったかどうか調査した。

SARS-CoV-2 については、前年度に 2021 年 2 月から 2022 年 5 月に採血されたプール血漿中の結合・中和抗体価のモニタリングを実施した⁷⁾。スパイクプロテインに対する結合抗体価は、ワクチン接種に追従して上昇するものの一旦下降し、その後の追加ワクチン接種に応じて再上昇していた。また、中和抗体価については、2022 年 3 月頃から各種オミクロン株に対する抗体価が上昇することを捉えた。本年度も、このモニタリングを継続し 2022 年 5 月以降のワクチン接種およびコロナ流行がプール血漿中の結合抗体価と中和抗体価に与える影響を評価した。

B. 研究方法

1. ウイルス

$12.2 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ の B19 を含む B19 陽性血清を、抗 B19 抗体陰性ヒト血漿により希釈し、プール血漿

およびグロブリン製剤中の中和抗体価の評価に用いた。

各種 SARS-CoV-2 株については以下を用いてプール血漿中の中和抗体価を評価した

起源株 (2019-nCoV/Japan/TY/WK-521/2020)

デルタ株 (hCoV-19/Japan/RIMD-DVI-16/2021)

以下オミクロン株

BA.1 株 (hCoV-19/Japan/TY38-873/2021)

BA.2 株 (hCoV-19/Japan/TY40-385/2022)

BA.5 株 (hCoV-19/Japan/TY41-702/2022)

XBB 株 (hCoV-19/Japan/TY41-795/2022)

2. B19 に対する中和活性の定量法

過去に報告した方法⁸⁾に基づき、次のように評価した。プール血漿を抗 B19 抗体陰性ヒト血漿で希釈し、2 倍希釈系列の測定用サンプルを調製した。グロブリン製剤は、プール血漿と IgG 濃度を揃えるため、PBS で IgG 濃度 1% に希釈したサンプルの 2 倍希釈系列を測定用サンプルとした。12.2 Log₁₀ IU/mL の B19 を含む陽性血清を抗 B19 抗体陰性ヒト血漿により 5,000 倍希釈して、8.5 Log₁₀ IU/mL の B19 を含む、抗体価測定用の B19 サンプルを調製した。プール血漿およびグロブリン製剤の 2 倍希釈系列サンプルと測定用の B19 サンプルを等量混合し、37°C で 1 時間インキュベーションした後、混合液を細胞用培地で 10 倍希釈した。96 ウェルプレートに予め播種された KU812 細胞に、希釈済み混合液を 10 μL/well 添加して、37°C で 4 日間培養した。培養後、細胞から Total RNA を抽出し、B19 ゲノム由来のスプライシングされた mRNA を qPCR により定性的に検出し、検出されたウェルを感染成立と判断した。本研究では、各希釈系列につき 3 回測定を実施し Karber 法により、50% の確率で B19 の感染を阻害する希釈倍

数を算出し、中和抗体価とした。

3. プール血漿およびグロブリン製剤中の抗 B19 結合抗体の測定

プール血漿およびグロブリン製剤 (IgG 濃度 1% に調整) 中の抗 B19 結合抗体は、過去の文献報告⁹⁾に基づき、抗 B19 抗体検査用 EIA キット (ウイルス抗体 EIA「生研」パルボ IgG、デンカ株式会社) と、WHO 国際標準品である抗 B19 抗体陽性ヒト血漿 (01/602、NIBSC) を用いて測定した。キットで取得された測定値は、標準品を用いてあらかじめ作成した検量線をもとに国際単位 (IU/mL) に換算し、結合抗体価とした。

4. 疫学背景とプール血漿中の B19 DNA 量の相関調査

伝染性紅斑については、国立感染症研究所より公表されている感染症発生動向調査事業年報¹⁰⁾および速報の表における伝染性紅斑の週別報告総数を参照し、グラフを作成した。プール血漿中の B19 DNA 量は過去の報告⁶⁾に基づき、一般社団法人 日本血液製剤機構で実施しているプール血漿の検査記録からプロットを作成し、前述の報告総数グラフに重ね合わせた。

5. プール血漿中の SARS-CoV-2 抗原に対する結合抗体の測定

プール血漿を構成する個別血漿の中で最も遅い採血日をプール血漿の採血日として便宜上設定し、2021 年の 1 月頃から 2023 年 4 月頃までに採血されたプール血漿中の SARS-CoV-2 のスパイクプロテインとヌクレオキャプシドに対する結合抗体は、EIA 抗体測定キット (DK20-CoV4E、デンカ株式会社)

を用いて測定した。

6. SARS-CoV-2 各種株に対する中和活性の定量法

プール血漿を細胞用培地で段階希釈した 2 倍希釈系列サンプルと、100 TCID₅₀ / 50 μL の濃度に調整した SARS-CoV-2 サンプルを等量混合し、37°C で 1 時間インキュベーションした。予め 96 ウェルプレートに播種された Vero-E6 細胞に、30 μL/well の混合液を添加した。起源株とデルタ株を評価する際は 37°C で 2 日間、オミクロン株を評価する際は 37°C で 3 日間培養した。培養後、感染成立または不成立を判断し、感染不成立を示すウェルの割合が 50% 以上となった希釈倍数の内、最大の希釈倍数を本研究での中和抗体価とした。

(倫理面への配慮)

ヒト血漿を含むヒト組織の使用については、一般社団法人 日本血液製剤機構のヒト組織研究倫理審査委員会にて承認されている。

C. 研究結果

1. 短期的なプール血漿中の抗 B19 中和抗体価および結合抗体価の推移評価

短期的なプール血漿中の B19 に対する中和抗体価および結合抗体価の推移を評価するため、2021 年度の各月内に採血したプール血漿を用いた。短期において、サンプル間の中和抗体価 (図 1) および結合抗体価 (図 2) の差は小さく、共に平均値および中央値の ±1 管差以内で推移していた。

2. 長期的なグロブリン製剤中の抗 B19 中和抗体価および結合抗体価の推移評価

プール血漿中の IgG 濃度が 1% に相当することから、

長期的な評価のため、プール血漿の代替として IgG 濃度を 1% に調整したグロブリン製剤 (2011 年～2015 年および 2022 年製造) を用いた。長期においても、サンプル間の中和抗体価 (図 3) および結合抗体価 (図 4) の差は小さく、共に中央値の ±1 管差以内で推移していた。

3. 伝染性紅斑報告総数とプール血漿中の B19 DNA 量の相関調査

B19 の疫学状況とプール血漿中の B19 DNA 量との相関があるかどうか調査するため、国立感染症研究所が公表している伝染性紅斑報告総数データ (2011 年 1 月～2023 年 6 月) と、プール血漿中の B19 DNA 量 (2011 年 1 月～2023 年 6 月製造) を比較した (図 5)。過去に報告したように⁶⁾、プール血漿中の B19 DNA 量は、伝染性紅斑報告総数の増加すなわち B19 流行期に準じて増加していた。また、2020 年コロナ禍以降、伝染性紅斑報告総数が減少しており、これと一致してプール血漿中の B19 DNA 量は検出限界未満となるロットが大半であった。なお、本調査期間 (2011 年 1 月～2023 年 6 月) において、B19 流行期に準じてプール血漿中の B19 DNA 量が上昇するものの、その数値は FDA 勧告基準の 4 Log₁₀ IU/mL 未満であった。

4. プール血漿中の SARS-CoV-2 結合抗体価

2021 年の 1 月頃から 2023 年 4 月頃までに採血されたプール血漿中の SARS-CoV-2 の 2 種のウイルスタンパク質であるスパイクプロテインとヌクレオキャプシドに対する結合抗体価を EIA 法により評価した (図 6)。スパイクプロテインに対する結合抗体価はワクチン接種数の増加に応じて、2021 年 8 月頃から顕著に上昇するものの抗体価を維持できず減少に

転じた。その後、ワクチン接種数の増加に応じて、2022 年 2 月頃から上昇し、2022 年 5 月頃ピークに達した後、減少に転じた。その後の 2022 年 8 月以降は、ワクチン接種数および流行に応じて上昇し、2023 年 2 月頃ピークに達した後、減少に転じた。一方、ヌクレオキャプシドに対する結合抗体価は、全評価期間で陽性の判断基準値 (30 BAU/mL 以上) より低かった。

5. プール血漿中の各種 SARS-CoV-2 株に対する中和抗体価

プール血漿代表ロット中の各種 SARS-CoV-2 株に対する中和抗体価についても経時的に評価した (図 7)。2022 年の第 6 波 (1-3 月) 以降に採血された血漿から、中和抗体価が上昇し、第 7 波 (7-9 月) 流行によりさらに増加した。中和抗体価の上昇は株により違いがあり、起源株 / デルタ株、BA.1 株 / BA.5 株、BA.2 株、XBB 株の順であった。

D. 考察

本邦献血由来のプール血漿が B19 に対する FDA 勧告基準を満たすこと^{5,6)}とともに、血漿分画製剤の製造工程に導入されるウイルス除去・不活化工程が B19 に対して有効に機能することも報告されている^{8,11-13)}。しかしながら、FDA 勧告基準⁴⁾は、海外において界面活性剤処理された血漿を投与後、感染が成立しなかった B19 DNA 量に基づいており³⁾、本邦の献血に由来するプール血漿中の B19 に対する中和活性は反映されていない。本研究では、前年度で確立した中和抗体価測定系を用いてプール血漿およびグロブリン製剤中の中和抗体価について、抗体検査キットと国際標準品を用いて結合抗体価について、短長期的な推移を各々評価した。また、B19 疫学背

景とプール血漿中の B19 DNA 量の推移および相関性を調査した。

短長期的な推移評価において、中和抗体価は平均値・中央値から一定の範囲内で安定していたことから、プール血漿中の抗 B19 中和抗体価は安定していることが推測された。結合抗体価についても安定していたことから、抗 B19 抗体価が一定の数値を維持していることが裏付けられた。

疫学状況と B19 DNA 量の相関調査では、伝染性紅斑報告総数の増加に追従して、プール血漿中の B19 DNA 量も増加していた。両者間の時間差には、採血からプール血漿製造までのリードタイムが含まれることが考えられた。一方、2020 年コロナ禍以降は、前回の B19 流行期 (2019 年頃) から B19 流行周期である約 4 年が経過した 2023 年 6 月末時点でも、伝染性紅斑報告総数および B19 DNA 量の増加は認められなかった。評価対象期間 (2011 年 1 月～2023 年 6 月) 中の流行期においても、プール血漿中の B19 DNA 量が、FDA 勧告基準の 4 Log₁₀ IU/mL 未満に留まっていたことから、今後もプール血漿中の B19 DNA 量が 4 Log₁₀ IU/mL 未満を維持することが予測された。

プール血漿中の SARS-CoV-2 スパイクプロテインに対する結合抗体は、ワクチン接種数や流行に応じて上昇するものの、抗体価を維持できず、暫時下降するウェーブ状の傾向が観察された。2021 年 8 月頃の抗体価の上昇は、主にワクチン接種した献血者に起因すると推測された一方で、オミクロン株が出現・流行した 2022 年 2-3 月以降は SARS-CoV-2 に自然感染した献血者に由来する抗体も含まれると推測された。この推測を裏付けるように、自然感染のみに由来するヌクレオキャプシドに対する結合抗体価は陰性の範囲内であるものの、2022 年以降上昇傾向が継続

していた。なお、本研究の結合抗体価測定に用いたヌクレオキャプシド抗原は起源株をもとにしており、各種オミクロン株の自然感染により誘導される抗体に対する親和性が低い可能性がある。そのため、自然感染者が増加したオミクロン株流行後においても、ヌクレオキャプシドの結合抗体価が低値で推移した原因と考えられた。

プール血漿中の SARS-CoV-2 の各種変異株に対する中和抗体価を測定した結果、変異株間で中和抗体価の差が観察された。2021 年に接種されたワクチンは起源株に基づくことと一致して、起源株とデルタ株に対する中和抗体価の上昇は他の変異株と比較して高かった。BA.1 株については第 6 波以降、BA.5 株については第 7 波以降に顕著に増加していることから、各変異株の自然感染者に由来する可能性が高いと考えられた。一方で、mRNA ワクチンで誘導される抗体は BA.1 株と BA.2 株に対し同程度の中和活性を示すと報告¹⁴⁾されたものの、BA.2 株に対する中和抗体は低値のままであり正確な理由は不明である。また、BA.2 株から派生した XBB 株に対してもプール血漿中の中和活性は、ほとんど観察されなかった。なお、評価対象としたプール血漿の採血期間は XBB 株の流行前であったことから、モニタリングを継続することで BA.2 株及びその派生株に対する血清疫学についても把握できると考えられた。

E. 結論

B19 については、前年度での *in vitro* 中和抗体価測定系において、プール血漿中には $8.2 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ の B19 の感染性を十分消失させうだけの中和抗体が含まれることを報告した。本年度では、さらに、短長期にわたってプール血漿中の中和抗体価および結合抗体価が安定していることを確認した。また、プー

ル血漿中の B19 DNA 量が B19 疫学状況に関わらず、FDA 勧告基準の $4 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ 未満を維持していることも確認した。以上の結果より、プール血漿中に迷入する可能性のある B19 は、中和抗体によって実質的に感染性を消失した状態で存在しており、プール血漿中の B19 に対する安全性に寄与していると考えられた。

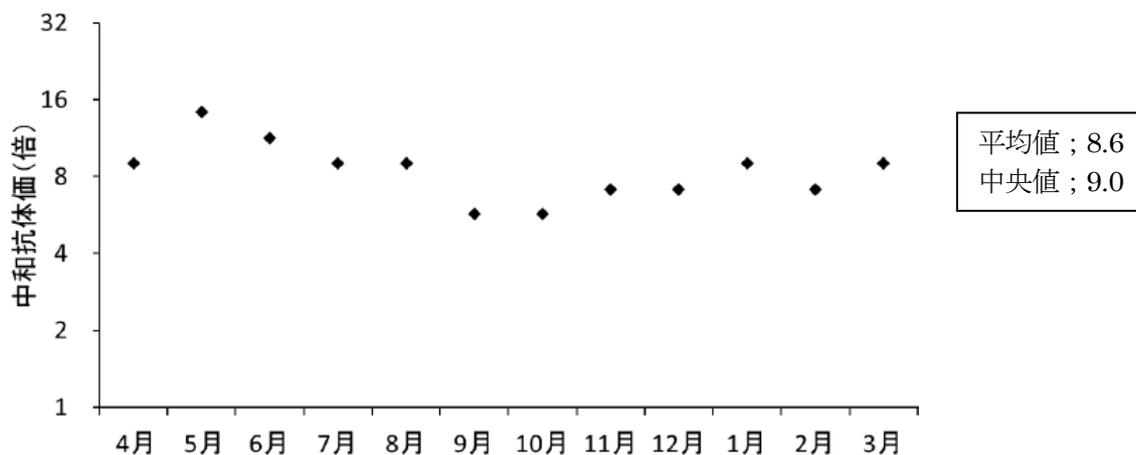
SARS-CoV-2 については、プール血漿中のスパイクプロテインに対する結合抗体価は、ワクチン接種や流行に応じて上昇するものの、抗体価を維持できず、暫時下降するウェーブ状の傾向が観察された。このトレンドは継続するのか、あるいは継続せずに一定値に収束していくのか、現段階では不明である。また、中和活性については、XBB 株の流行やオミクロン株対応ワクチン接種が反映され、血清疫学が変化する可能性があることから、モニタリングを継続することは重要であると考えられた。

引用文献

- 1) 伝染性紅斑 (ヒトパルボウイルス B19 感染症) IASR Vol. 37 p. 1-4: 2016 年 1 月号
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/iasr/37/431j160303.pdf>
- 2) Satake M *et al.*, Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion.* 2011 Sep;51(9):1887-95.
- 3) Brown KE *et al.*, Parvovirus B19: implications for transfusion medicine. Summary of a workshop. *Transfusion.* 2001 Jan;41(1):130-5.
- 4) Guidance for Industry:Nucleic Acid Testing (NAT) to Reduce the Possible Risk of HumanParvovirus B19 Transmission by Plasma-Derived Products U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research July 2009
<https://www.fda.gov/media/72156/download>
- 5) 岸本ら「献血者における化学発光免疫測定法を用いた新ヒトパルボウイルス B19 抗原スクリ

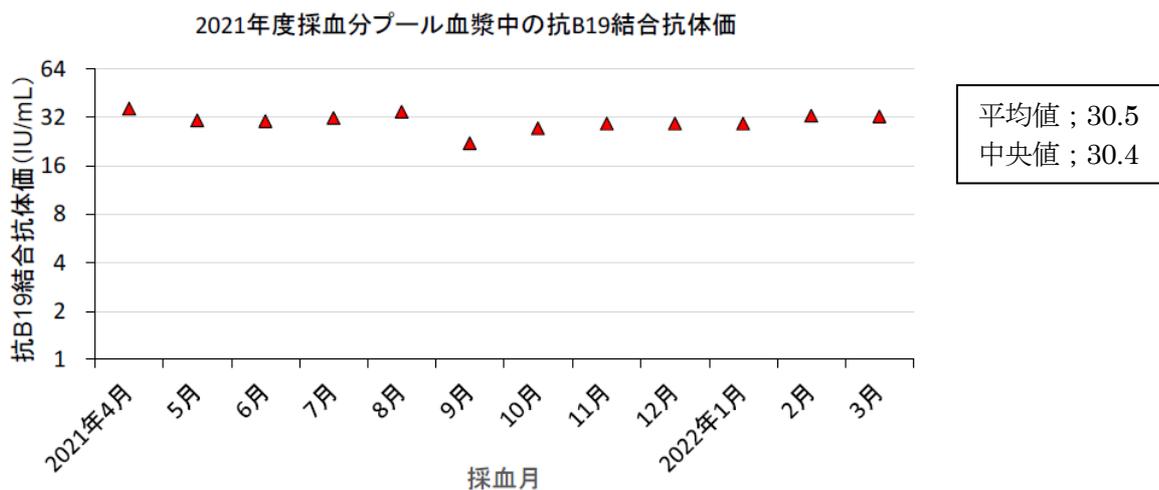
- ーニングの遺伝子型検出に関する性能評価」
Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 67. No. 1 67 (1) : 21–26, 2021
- 6) Ikegawa M *et al.*, Screening for parvovirus B19 antigen through chemiluminescent enzyme immunoassay is equivalent to B19 nucleic acid amplification test-based screening of pooled plasma. *Transfusion*. 2021 Aug;61(8):2240-2244.
- 7) 浦山ら「グロブリン製剤の原料血漿中の新興・再興ウイルスに対する中和抗体に関する研究」厚生労働科学研究, 令和 4 (2022) 年度総括, 分担研究報告書, 文献番号; 202225012A, https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202225012A-buntan2.pdf
- 8) Hattori S *et al.*, Variability of parvovirus B19 to inactivation by liquid heating in plasma products. *Vox Sang*. 2007 Feb;92(2):121-4.
- 9) 庵原ら「各種ウイルス抗体価の互換性およびガンマグロブリン中のウイルス抗体価の検討ーパルボウイルス B19 に対する抗体価の検討ー」厚生労働科学研究, 平成 23 (2011) 年度総括, 分担研究報告書, 文献番号; 201132031A, p27-31, <https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2011/114041/201132031A/201132031A0002.pdf>
- 10) 感染症発生動向調査事業年報 (IDWR), 2021 年 (令和 3 年) 確定報告データ、集計表一覧、第 22–3 表: 報告数・定点当たり報告数, 経年・性別・週・週報定点把握対象疾患別、2023 年 2 月 3 日
https://www.niid.go.jp/niid/images/idwr/ydata/2021/Syuukei/Syu_22_3.xlsx
- 11) Yunoki M *et al.*, Inactivation of parvovirus B19 by liquid heating incorporated in the manufacturing process of human intravenous immunoglobulin preparations. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(3):401-4.
- 12) Tsujikawa M *et al.*, Variability of parvovirus B19 genotype 2 in plasma products with different compositions in the inactivation sensitivity by liquid-heating. *Vox Sang*. 2012 Feb;102(2):93-9
- 13) Adan-Kubo J *et al.*, Microscopic visualization of virus removal by dedicated filters used in biopharmaceutical processing: Impact of membrane structure and localization of captured virus particles. *Biotechnol Prog*. 2019 Nov;35(6):e2875.
- 14) Uraki R *et al.*, Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron/BA.2. *Nature*. 2022 Jul 16;607(7917):119-127
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
- 論文発表
なし
 - 学会発表
柚木 幹弘、瀨瀬 律子、塩田 達雄
人免疫グロブリン製剤の原料プール血漿中の抗 SARS-CoV-2 抗体価の変化と製剤への影響 (第 2 報)
第 64 回日本臨床ウイルス学会 (2023 年 10 月)、静岡

井上 隆昌、西口 優吾、澁谷 明美、柚木幹弘、浦山 健
ヒトパルボウイルス B19 に対する本邦献血プール血漿の血清疫学的評価と安全性の考察
第 64 回日本臨床ウイルス学会 (2023 年 10 月)、静岡
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特許取得
なし
 - 実用新案登録
なし
 - その他
なし



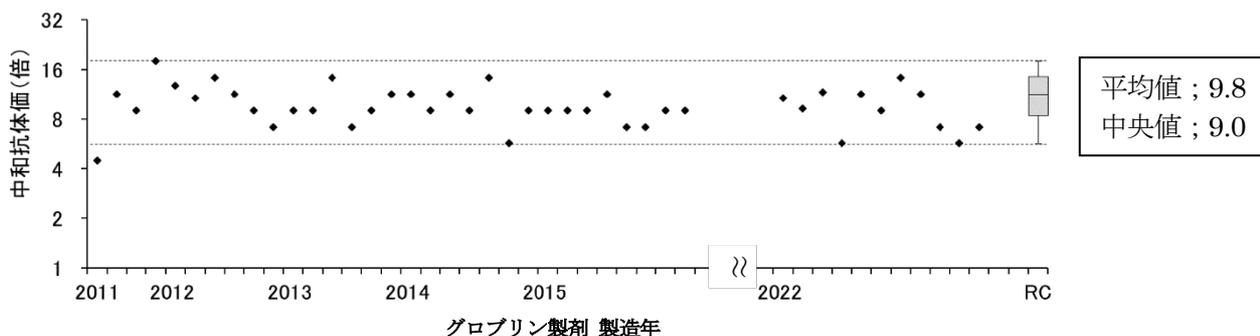
＜図 1＞ プール血漿中の抗 B19 中和抗体価の推移評価
(2021 年 4 月～2022 年 3 月採血)

2021 年度の月毎に採血されたプール血漿の中和抗体価を対数軸で示した。構成する個別血漿の採血期間が各月内に収まるプール血漿を、各月のプール血漿として用いた。縦軸に中和抗体価 (倍) を、横軸に各採血月を表示した。



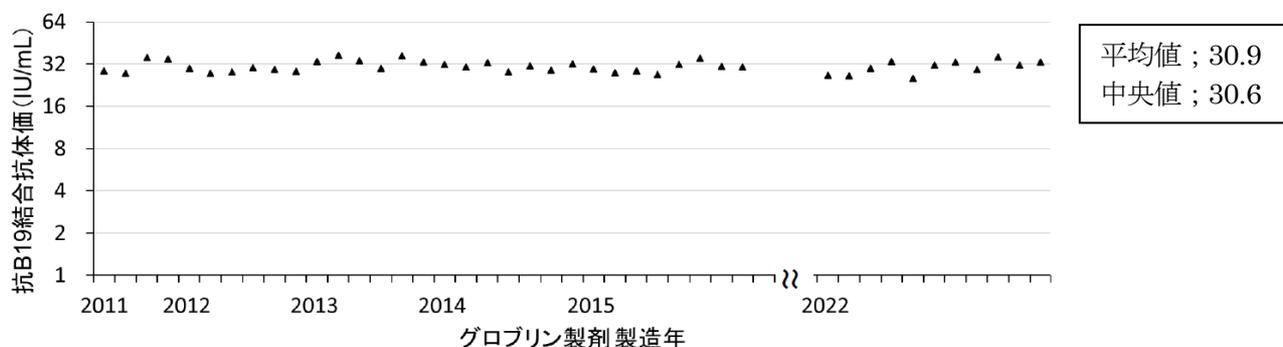
＜図 2＞ プール血漿中の抗 B19 結合抗体価の推移評価
(2021 年 4 月～2022 年 3 月採血)

2021 年度の月毎に採血されたプール血漿の結合抗体価を対数軸で示した。構成する個別血漿の採血期間が各月内に収まるプール血漿を、各月のプール血漿として用いた。縦軸に結合抗体価 (IU/mL) を、横軸に各採血月を表示した。



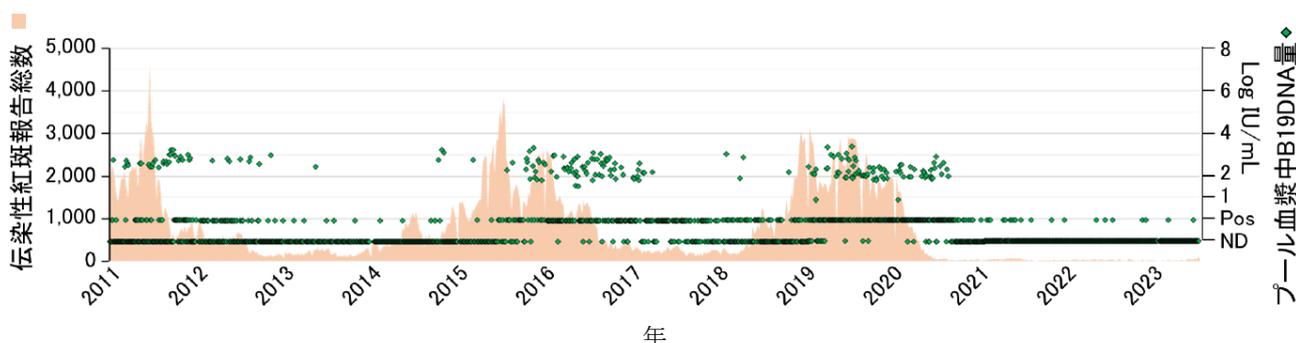
＜図 3＞ グロブリン製剤中 (IgG 濃度 1%) の抗 B19 中和抗体価の推移評価
(2011 年～2015 年及び 2022 年製造ロット)

2011 年～2015 及び 2022 年に製造されたグロブリン製剤 (IgG 濃度 1%) の中和抗体価を対数軸で示した。各年に製造されたグロブリン製剤を、ロット順に表示した。縦軸に中和抗体価 (倍) を、横軸に各製造年を表示した。また、測定毎に試験成立の判断基準となるコントロールサンプル (RC) を併せて測定し、測定間の差の範囲を点線で表示し、点線で挟まれた範囲内であれば同程度の抗体価と判断した。RC : Run Control (n=24 回反復測定)



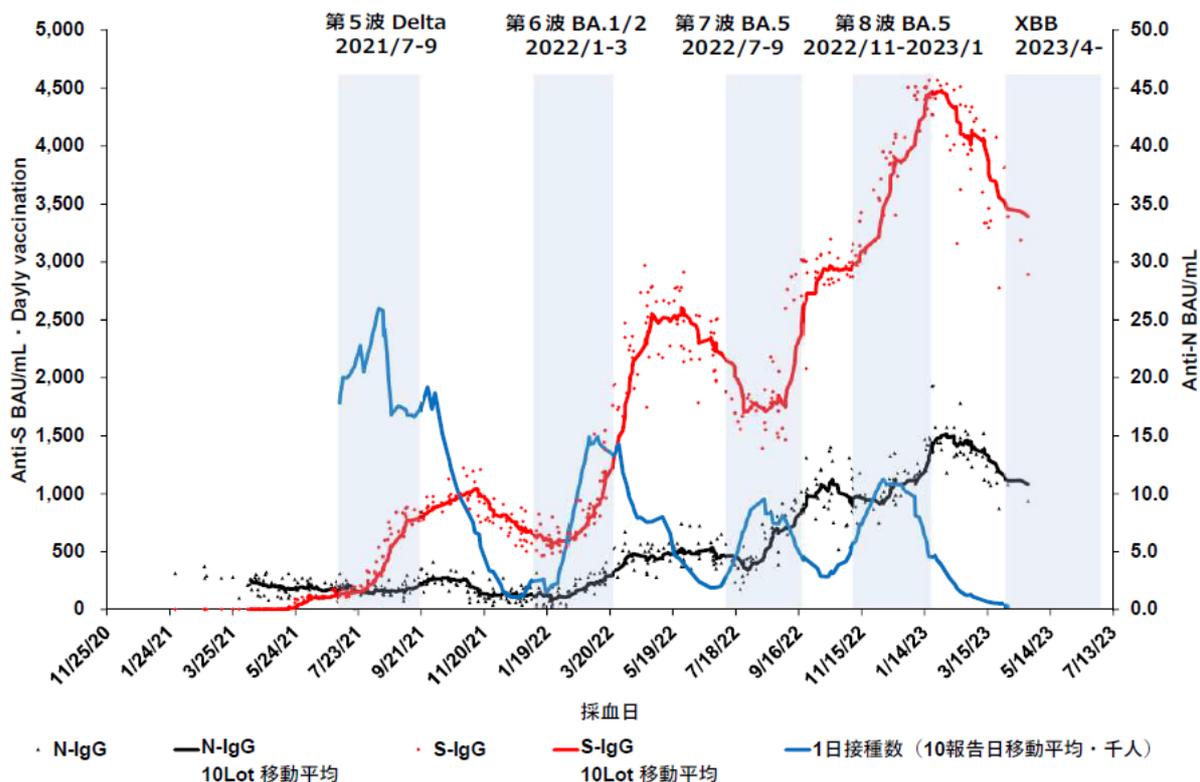
＜図 4＞ グロブリン製剤中 (IgG 濃度 1%) の抗 B19 結合抗体価の推移評価
(2011 年～2015 年及び 2022 年製造ロット)

2011 年～2015 及び 2022 年に製造されたグロブリン製剤 (IgG 濃度 1%) の結合抗体価を対数軸で示した。各年に製造されたグロブリン製剤を、ロット順に表示した。縦軸に中和抗体価 (倍) を、横軸に各製造年を表示した。



＜図 5＞ 伝染性紅斑の報告総数とプール血漿中の B19 DNA 量との経時的変遷

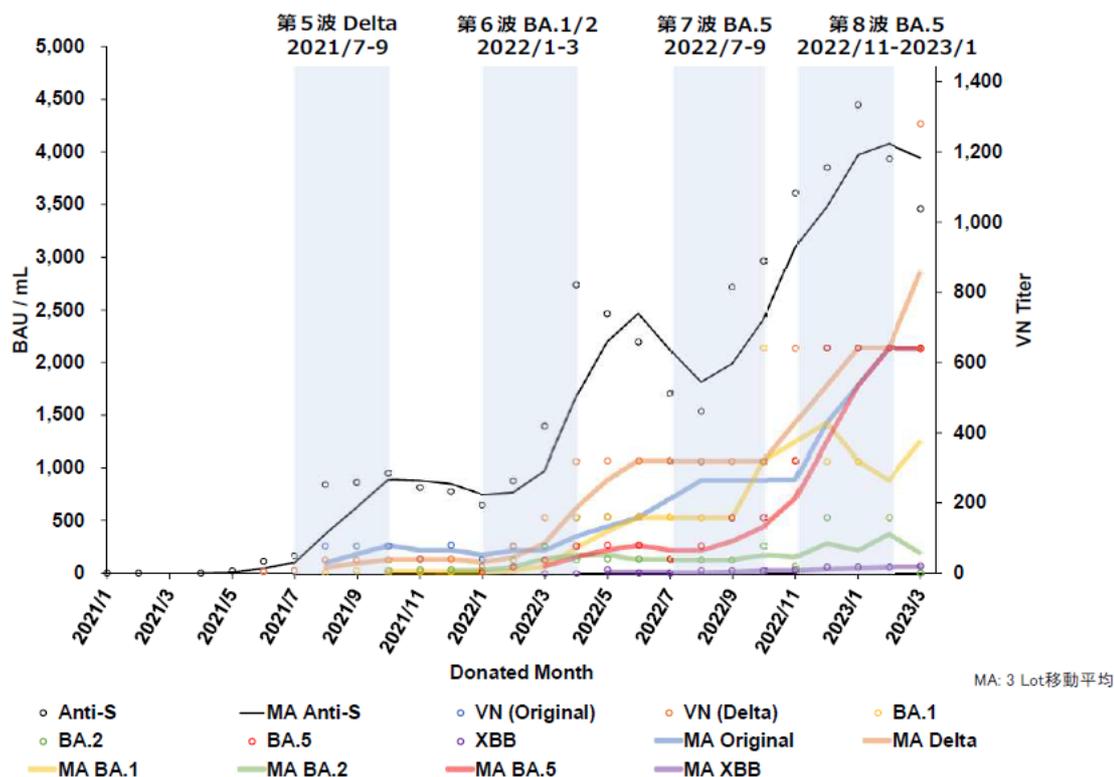
2011 年 1 月～2023 年 6 月の伝染性紅斑報告総数 (棒グラフ ; 橙色) と同時期に製造されたプール血漿中の B19 DNA 量 (菱形プロット ; 緑色) を示した。左縦軸に伝染性紅斑報告総数を、右縦軸にプール血漿中の B19 DNA 量 (Log₁₀ IU/mL) を、横軸に年 (報告総数 ; 報告週、B19 DNA 量 ; プール血漿製造年で各々対応) を表示した。ND ; 検出限界未満、Pos ; 定量限界以下



<図 6>

プール血漿中の SARS-CoV-2 スパイクプロテイン及びヌクレオキャプシドに対する
結合抗体価の経時的変遷

構成する個別血漿の最終採血日をプール血漿の採血日として、2021 年より経時的にプール血漿中の SARS-CoV-2 スパイクプロテイン及びヌクレオキャプシドに対する結合抗体を測定した。赤丸は抗 SARS-CoV-2 スパイクプロテイン IgG (S-IgG) の結合抗体価を示し、赤線は直近 10 ロットの移動平均線を示している。一方、黒三角が抗 SARS-CoV-2 ヌクレオキャプシド IgG (N-IgG) の結合抗体価を示し、黒線が直近 10 ロットの移動平均線を示している。結合抗体価 (BAU/mL) は左軸が S-IgG、右軸が N-IgG に各々対応している。なお、N-IgG の結合抗体価で 15 BAU/mL 未満は陰性判定である。青線は一日当たりの SARS-CoV-2 ワクチン接種者数を示しており、背景の薄青色部は新型コロナの各流行期を示している。



<図 7>

プール血漿中の SARS-CoV-2 各種株に対する中和抗体価の経時的変遷

図 6 で使用したプール血漿の代表ロット中の 6 種の SARS-CoV-2 株に対する中和抗体価を測定した。青丸が起源株、橙丸がデルタ株、黄丸が BA.1 株、緑丸が BA.2 株、赤丸が BA.5 株、紫丸が XBB 株に対する中和抗体価 (VN Titer) を示しており、右軸 (単位 ; 倍) に対応している。また、これら各株に対応した各色線は、直近 3 ロットの移動平均線を示している。

なお、黒丸および黒線は図 6 と同様、各々 S-IgG の結合抗体価、およびこれら直近 10 ロットの移動平均線を示しており、左軸 (単位 ; BAU/mL) に対応している。背景の薄青部もまた図 6 と同様、新型コロナウイルス流行期を示している。