

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）

総合研究報告書

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）

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]

本邦献血血液に由来するプール血漿には、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多様な抗体が含まれており、その抗体価を測定する事により、血清疫学の概観を把握する一助となる。加えて、プール血漿を原料とする血液製剤については、これらの抗体により、迷入し得る病原体等の感染性を低減（中和）する事も考えられる。本研究では、周期的な流行が繰り返されるヒトパルボウイルス B19（以下、B19）と、世界的なパンデミックを引き起こした SARS-CoV-2、疫学的特徴が異なる2種類のウイルスについて、プール血漿中の抗体価の経時的推移を調査し、これら抗体が血液製剤の安全性に寄与し得る可能性を考察した。

B19 については、ヒト血漿中の中和活性を定量化するための中和抗体価測定法を確立し、プール血漿中の抗 B19 中和抗体価を測定した。その結果、FDA 勧告基準の上限量である $4 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ の B19 を中和し得る抗体価が、長期間にわたって維持されている事を確認した。また 2011 年以降、B19 の流行期に関わらず、プール血漿中の B19 DNA 量が $4 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ を超える事はなかった。これらの事から、仮に B19 がプール血漿へ迷入したとしても、その感染性は消失していると考えられた。

一方、SARS-CoV-2 については、2021 年の 1 月頃から 2023 年 4 月頃に採血された献血血液から成るプール血漿中の抗 SARS-CoV-2 抗体価をモニタリングした。その結果、ワクチン接種やコロナ流行を反映してスパイクプロテインに対する結合活性は上昇するが、その後は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。すなわち SARS-CoV-2 は B19 と異なり、コロナ流行の疫学的背景を反映してプール血漿中の抗体価は大きく変動している。但し、第 6 波（2022 年 1～3 月）以降、流行に追従して中和抗体価は上昇しており、血液製剤の安全性に一定の効果はあると推測された。さらに長期にわたって抗体価の推移を調査する必要があると考える。

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

TCID₅₀: 50% Tissue Culture Infectious Dose

qPCR: quantitative PCR

B19: Human parvovirus B19

EIA: Enzyme ImmunoAssay

A. 研究目的

数千人以上の本邦献血血漿を集合したプール血漿中には、献血者集団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、病原体等の感染を阻害する中和抗体も含まれる。すなわち、プール血漿（もしくはその精製品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、対象とする病原体等に対する血液製剤の安全性の考察が可能である。加えて、中和活性の結果から、本邦献血者の各種病原体等に対する血清疫学の概観についても把握も可能となる。例として、周期的な流行が繰り返されてきた B19 や、新興感染症としてパンデミックを引き起こした新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のように、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結合活性および中和活性をモニタリングすることで、献血者集団を代表とする有用な疫学的な情報を取得することが可能と考えられる。

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 B19 DNA 量をもとに³⁾、4 Log₁₀ 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⁾。

本分担研究では、血液製剤における病原体に対する安全性の考察と血清疫学の概観把握を目的として、原料となるプール血漿中の B19 と SARS-CoV-2 に対する抗体価を評価した。

具体的には、血液製剤の B19 に対する安全性を中和活性の観点から考察するため、プール血漿が FDA 勧告基準の上限量である 4 Log₁₀ IU/mL の B19 を中和するかどうか評価し、プール血漿中の中和抗体価と B19 DNA 量の経時的推移についても調査した。

SARS-CoV-2 については、新興ウイルスに対する血液製剤の安全性考察と、ワクチン接種およびコロナ流行を含む血清疫学的な概観の把握を目的とし、2021年1月頃～2023年4月頃に献血された献血血液から成るプール血漿中の結合抗体価、および SARS-CoV-2 各株に対する中和抗体価をモニタリングした。

B. 研究方法

1. ウイルス

12.2 Log₁₀ 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測定に用いた。

SARS-CoV-2 各株については、以下の株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 に対する中和抗体価測定系の確立と経時的推移評価

中和抗体価の測定に最適な B19 濃度を決定するため、抗 B19 抗体陰性ヒト血漿により希釈した各 B19 陽性血清を 10 ウェルに添加し、B19 感染が 10 ウェル全てで成立した濃度の内、最も低い 8.2 Log₁₀ IU/mL を、中和抗体価測定用の B19 濃度に設定した。

中和抗体価は、過去に報告した方法⁷⁾に基づき、次のように測定した。プール血漿を抗 B19 抗体陰性ヒト血漿で、グロブリン製剤はプール血漿と IgG 濃度を揃えるため IgG 濃度 1% に調整した後 PBS で、各々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。プール血漿またはグロブリン製剤の測定サンプルと、抗体価測定用 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。各希釈系列につき 3 回測定を行い、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、本研究での中和抗体価とした。

3. B19 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⁸⁾ 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⁾ と、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。

4. プール血漿中の SARS-CoV-2 に対する抗体価の測定法

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の抗 SARS-CoV-2 抗体価を測定した。SARS-CoV-2 のスパイクプロテインに対する結合抗体価は、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。

SARS-CoV-2 各株に対する中和抗体価測定は、次の通りに実施した。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 の濃度に調製した 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. プール血漿中の抗 B19 中和抗体価の試行的評価

プール血漿の代表ロット (ロット A) を抗 B19 抗体陰性ヒト血漿で希釈した 2 倍希釈系列サンプルを用いて、B19 の感染成立率を評価した。その結果、8 倍希釈に達して初めて感染が成立したウェルが確認され、以降の希釈倍数では全てのウェルで感染が成立した (図 1)。また、他の代表ロット (ロット B) についても同様に評価したところ、ロット A と B の中和抗体価はそれぞれ 7.5 と 13.0 倍であり、感染を 100%中和するエンドポイントの希釈倍数はいずれも 4 倍であった (表 1)。

2. プール血漿中の抗 B19 中和抗体価の推移評価

構成する個別血漿の採血期間が 2021 年度の各月内に収まるプール血漿 (計 12 ロット) を用いて、プール血漿中の抗 B19 中和抗体価の推移を評価した。また過去に遡り、プール血漿中の中和抗体価の推移を評価する際は、プール血漿中の IgG 濃度が 1%に相当することから、2011~2015 年及び 2022 年に製造されたグロブリン製剤を IgG 濃度 1%に調整して測定した。プール血漿を用いた 2021 年度 (図 2) とグロブリン製剤を用いた 2011~2015 年及び 2022 年 (図 3) の両推移評価において、測定サンプル間の差

が小さく、共に中央値の±1 管差以内で安定的に推移していた。

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、伝染性紅斑報告総数とプール血漿中の B19 DNA 量 (2011 年 1 月~2023 年 6 月製造) を比較した (図 4)。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 年のコロナ禍以降、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 に対する抗体価の経時的変動評価

2021 年の 1 月頃から 2023 年 4 月頃までに採血された個別血漿に由来するプール血漿を用いて抗 SARS-CoV-2 抗体価の経時的変動を評価した。評価の際は、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価と、各種 SARS-CoV-2 株に対する中和抗体価を評価した (図 5)。

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。

SARS-CoV-2 の各株に対する中和抗体価については、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は B19 に対する FDA 勧告基準を下回っており^{5,6)}、また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^{7,9-11)}。しかしながら、FDA 勧告基準⁴⁾は、海外由来の血漿を界面活性剤で処理し投与後、感染が成立しなかった B19 DNA 量に基づいている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、中和抗体価測定系を確立し、製造年毎の中和抗体価の経時的推移を調査、B19 疫学背景とプール血漿中の B19 DNA 量の情報を加味して、血液製剤の B19 に対する安全性を考察した。

In vitro 中和試験には、 $8.2 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ の B19 を用いているが、4 倍希釈したプール血漿でも B19 を検出限界以下まで中和した。これは FDA 勧告基準上限より 4 Log 以上高いことから、本邦献血由来のプール血漿中には、B19 の感染性を消失し得る十分な中和抗体が含まれていると判断された。また中和抗体価の推移の結果から、抗体価はほとんど変動が無く安定的であった。

B19 疫学状況と B19 DNA 量の相関を調査した結

果、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によるものと考えられた。評価対象期間 (2011 年 1 月～2023 年 6 月) 中の B19 流行においても、プール血漿中の B19 DNA 量は $4 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ 未満に留まっていたことから、今後も同様の傾向を維持すると予測された。

2019 年に中国 武漢市で発生した SARS-CoV-2 は、瞬く間に世界中に広がり、2020 年には世界的なパンデミックを引き起こした。一方、当時の疫学的背景や施策は地域ごとに異なり、SARS-CoV-2 パンデミックが本邦献血者集団に与えた影響については、本研究開始時には、十分に検証されていなかった。

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活性については、2021 年 8 月頃から、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。

プール血漿中の SARS-CoV-2 各株に対する中和活性については、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いており、起源株とデルタ株に対する中和抗体価の上昇は他の株と比較して高かった。オミクロン株については、BA.1 株は第 6 波以降、BA.5 株は第 7 波以降に顕著に増加していることから、各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¹²⁾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った。当該事象の正確な理由は不明である。なお、評価対象としたプール血漿の採血期間は、BA.2 株の派生株である 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。抗 SARS-CoV-2 抗体価は新型コロナ流行やワクチン接種数等の疫学状況に追従して、変動する。一方で、中和活性は第 6 波以降も上昇していることから、プール血漿中の抗体は、SARS-CoV-2 に対する血液製剤の安全性に寄与すると考えられた。

E. 結論

B19 については、8.2 Log₁₀ IU/mL の B19 を用いた *in vitro* 中和抗体価測定系を確立した。本法を用いた調査の結果、プール血漿中には FDA 勧告基準の上限 (4 Log₁₀ IU/mL) を上回る B19 の感染性を消失させるに十分な中和抗体が、長期に渡って安定的に含まれていることを確認した。さらに、プール血漿中の B19 DNA 量は、疫学状況に関わらず 4 Log₁₀ IU/mL 未満を維持していたことから、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すると考えられ、プール血漿中の中和抗体は B19 に対する安全性に寄与していると結論した。

SARS-CoV-2 については、2021 年 1 月頃から 2023 年 4 月頃までに採血された個別血漿に由来するプール血漿のモニタリングを行った。調査の結果、スパイクプロテインに対する結合抗体価については、ワクチン接種数や流行に応じて抗体価が上昇するものの、その後暫時下降するウェーブ状の傾向を観察した。一方、中和抗体価については、第 6 波 (2022 年 1-3 月) 以降の流行に追従して、起源株、デルタ株、オ

ミクロン株の全 6 株に対する抗体価の上昇を観察した。このモニタリング結果を通して、パンデミック発生時において、本邦献血者集団に由来するプール血漿は血清疫学の概観を把握するのに有用であることを改めて確認した。なお、SARS-CoV-2 に対する血清疫学は今後も変化すると予想され、モニタリングを継続することは重要と考えられた。

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 Human Parvovirus 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) Hattori S *et al.*, Variability of parvovirus B19 to inactivation by liquid heating in plasma products. *Vox Sang.* 2007 Feb;92(2):121-4.
- 8) 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

- 9) 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.
- 10) 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
- 11) 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.
- 12) 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

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

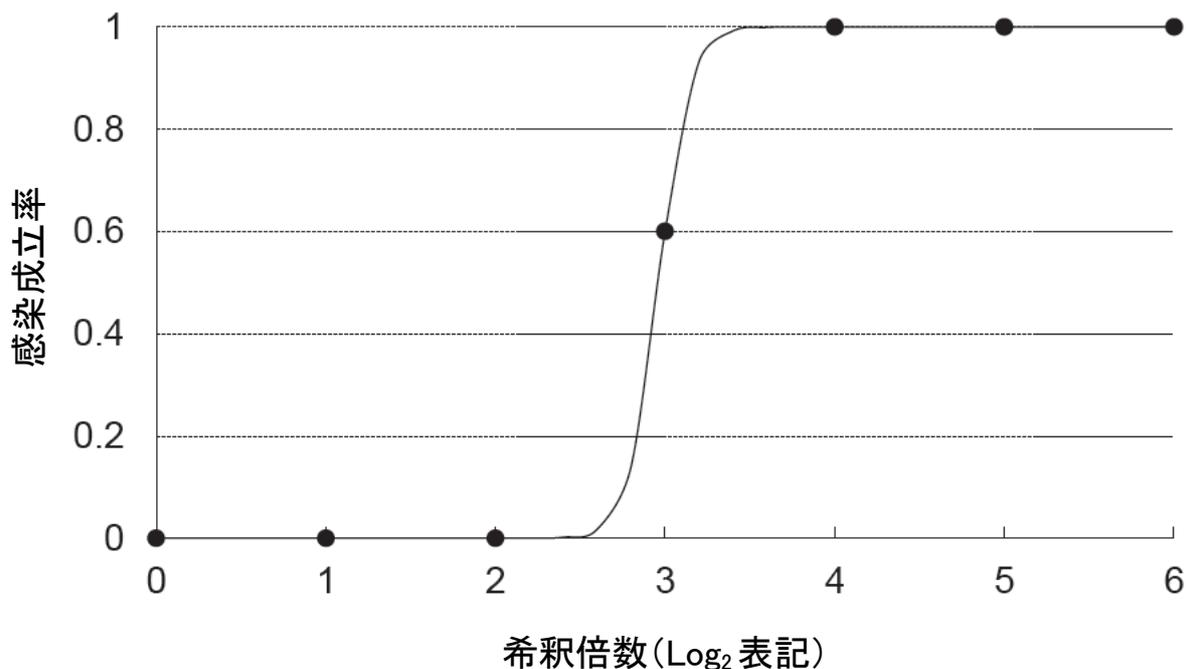
柚木 幹弘、瀨瀬 律子、塩田 達雄
人免疫グロブリン製剤の原料プール血漿中の
抗 SARS-CoV-2 抗体価の変化と製剤への影響
第 63 回日本臨床ウイルス学会 (2022 年 6 月)、
東京

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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



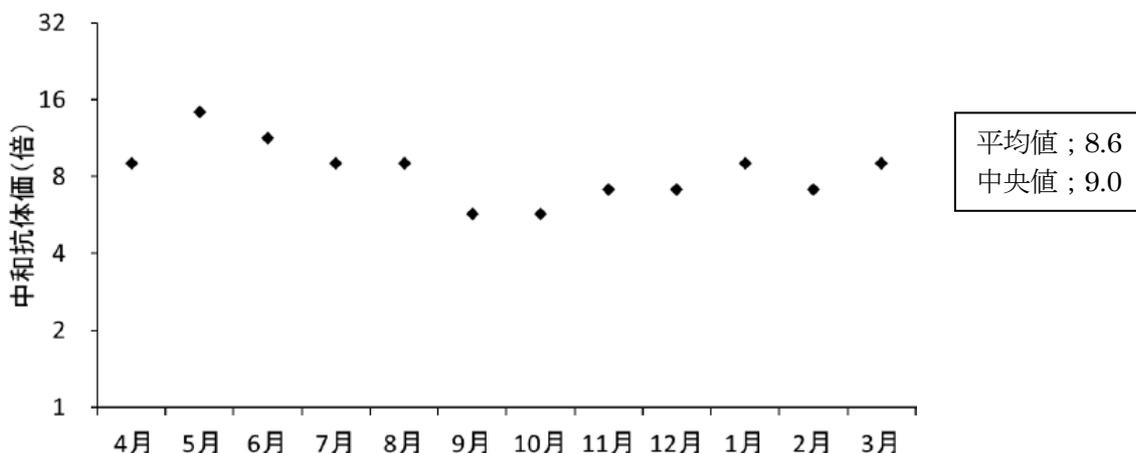
<図 1> プール血漿代表ロットの希釈系列における感染成立率

In vitro 中和実験に使用するプール血漿の希釈条件を決定するため、代表ロットとなるプール血漿の希釈点毎の感染成立率を評価した。グラフはプール血漿代表ロット A の希釈サンプル毎の感染成立率曲線を示しており、プール血漿の希釈倍数 (Log₂ 表記) を横軸に、混合時における B19 の感染確率を縦軸に示した。

<表 1> プール血漿代表ロットの B19 に対する中和抗体価およびエンドポイント

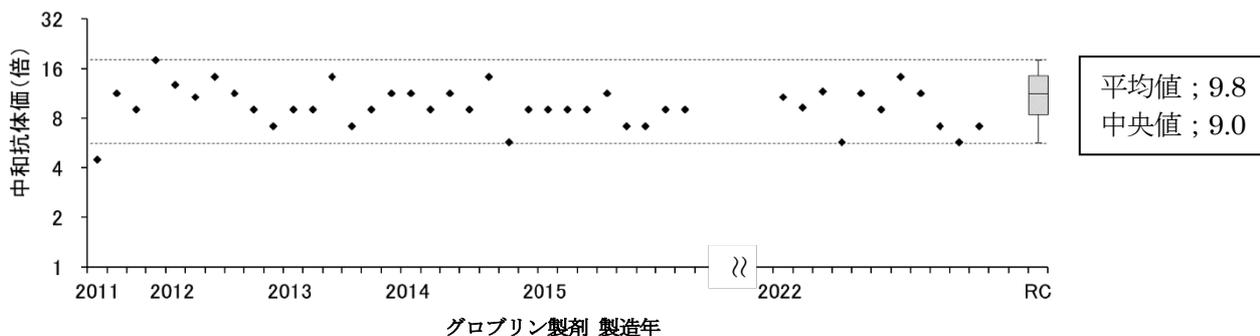
プール血漿代表 2 ロットの中和抗体価とエンドポイント (100%感染不成立となった最大の希釈倍数) を記載した。

測定検体	中和抗体価 (D_{50}) (倍)	エンドポイント (倍)
原料プール血漿 (ロットA)	7.5	4
原料プール血漿 (ロットB)	13.0	4



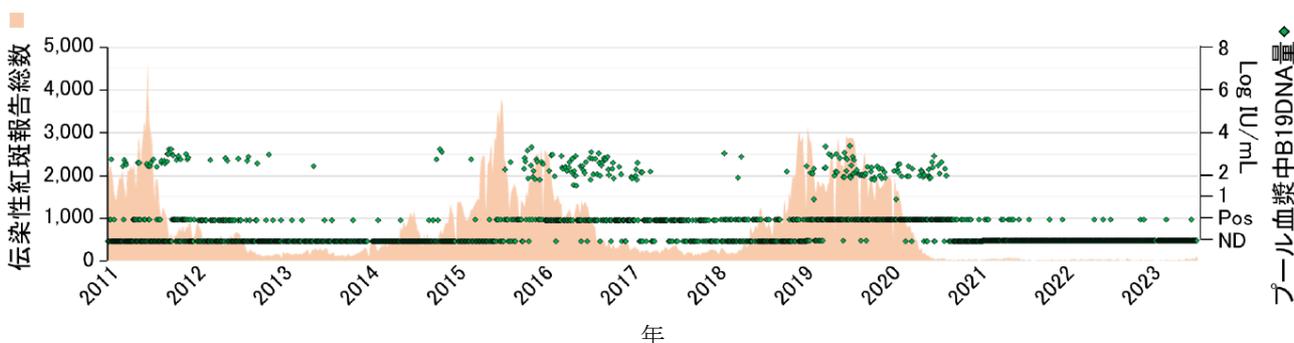
＜図 2＞ プール血漿中の抗 B19 中和抗体価の推移評価
(2021 年 4 月～2022 年 3 月採血)

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 2021 年度の各月内に収まるプール血漿を用い、抗 B19 中和抗体価を測定した。縦軸に中和抗体価（倍）を、横軸に各採血月を表示した。



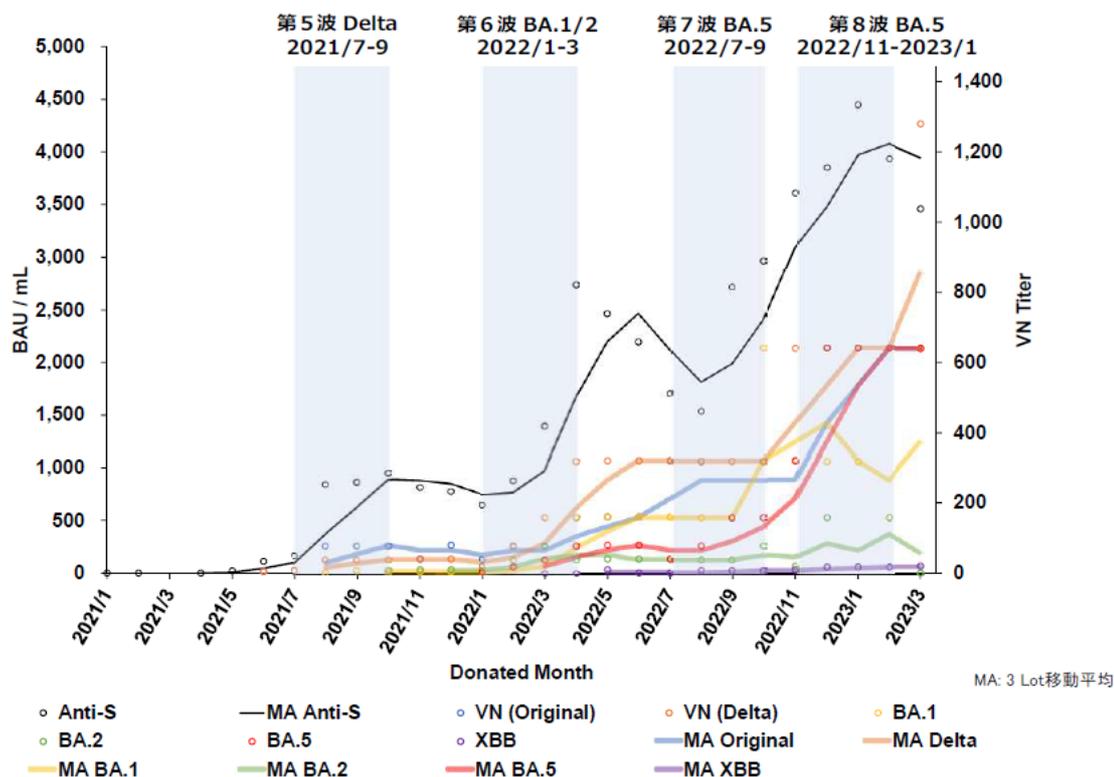
＜図 3＞ グロブリン製剤中（IgG 濃度 1%）の抗 B19 中和抗体価の推移評価
(2011 年～2015 年及び 2022 年製造ロット)

2011 年～2015 年及び 2022 年に製造されたグロブリン製剤（IgG 濃度 1%）の抗 B19 中和抗体価を対数軸で示した。2011 年～2015 年及び 2022 年に製造されたグロブリン製剤代表ロットと試験成立の判断基準とした Run Control（RC；n=24 回測定）の抗 B19 中和抗体価を測定した。縦軸に中和抗体価（倍）を、横軸に製造年を表示した。なお、同一年に製造されたグロブリン製剤はロット順に表示した。点線は、RC の中和抗体価の最大値および最小値であり、測定間変動の参考とした。



＜図 4＞ 伝染性紅斑の報告総数およびプール血漿中の B19 DNA 量の経時的変遷

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5＞ プール血漿中のスパイクタンパクに対する結合抗体価
および SARS-CoV-2 各株に対する中和抗体価の評価

プール血漿中の結合抗体価および中和抗体価を示した。黒丸および黒線は、各々スパイクタンパクに対する結合抗体価 (Anti-S)、およびこれら直近のプール血漿 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。また、代表ロット中の SARS-CoV-2 株 (6 種) に対する中和抗体価も併記した。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、直近のプール血漿 3 ロットの移動平均線を示している。なお、背景の薄青部は流行期を示している。