

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称 販売名(企業名)	報告書の公表状況 研究報告の公表状況	2008. 9. 18 前野英毅, 村井活史, 武田芳於, 室塚剛志, 脇坂明美, 沼田芳彰, 堀内基広, 2008年プリオン研究会, 2008 Aug 29-30, 新得町.	公表国 日本	使用上の注意記載状況・その他参考事項等 解凍赤血球濃厚液「日赤」 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」 解凍赤血球-LR「日赤」 照射解凍赤血球-LR「日赤」 血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク
研究報告の概要 ○ウイルス除去膜濾過による異常型プリオン蛋白質(PrP ^{Sc})の除去 【目的と意義】血漿分画製剤の濾過工程におけるPrP ^{Sc} 除去効果として評価するため、最も感染性があると報告されている17-27nmの小さなPrP ^{Sc} を使用し、日本赤十字社血漿分画センターで製造しているウイルス除去膜濾過工程を含んでいる2つの製剤(血液凝固第VIII因子製剤[FVIII]: プラノバ20N(平均孔径19nm)濾過、抗HBs人免疫グロブリン製剤[HBIG]: プラノバ35N(平均孔径35nm)濾過)についてその除去効果を検証した。 【材料と方法】263K株に感染したハムスターの10%脳乳剤よりスパイクマテリアルを10%濃度で濾過し、30分攪拌後、製造と同じ条件にてプラノバ20N及びプラノバ35Nの濾過前後の液を10%正常ハムスターの脳乳剤に段階希釈し、Protein Misfolding Cyclic Amplification(PMCA)でPrP ^{Sc} を増幅後、プロテアーゼK抵抗性プリオン蛋白質をウェスタンブロットで検出した。各検体を3回測定し、50%の確率で検出できる希釈倍率からPrP ^{Sc} 濃度を算出して対数減少率(LRV)を計算した。 【結果・考察】濾過によるPrP ^{Sc} の対数減少率(LRV)は、FVIIIでは ≥ 5.3 、HBIGでは ≥ 1.5 であった。濾過膜の孔径より小さな材料をスパイクマテリアルとして用いているにもかかわらず、PrP ^{Sc} がプラノバ35Nやプラノバ20Nで除去されたのは、PrP ^{Sc} が凝集や膜へ吸着したためと考えられる。	今後の対応 今後も引き続き、プリオン病に関する新たな知見及び情報の収集に努めるとともに、血漿分画製剤の製造工程における病原因子の除去・不活化技術の向上に努める。	報告企業の意見 日本赤十字社が血漿分画製剤製造に用いているウイルス除去膜濾過により、263K株に感染したハムスターより得たスパイクマテリアル中のPrP ^{Sc} が除去されたとの報告である。	14	

演題名 ウイルス除去膜濾過による異常型プリオン蛋白質(PrP^{Sc})の除去
 演者名 ○前野英毅¹⁾、村井活史¹⁾、武田芳於¹⁾、室塚剛志¹⁾、脇坂明美¹⁾、
 沼田芳彰¹⁾、堀内基広²⁾
 所属機関名 1) 日本赤十字社血漿分画センター、2) 北海道大学大学院獣医学
 研究科プリオン病学講座

【目的と意義】血漿分画製剤のvCJDに対する安全性を評価するために、プリオン病感染動物の脳乳剤を工程液に添加して、PrP^{Sc}の除去効果を検証することが一般的に行われている。しかし、血漿中のPrP^{Sc}が脳内のPrP^{Sc}と同様に凝集しているのかは不明であり、血漿中のPrP^{Sc}が小さなものであった場合には、濾過工程におけるPrP^{Sc}除去効果を過大に評価してしまう可能性がある。Silveiraらはスクレイピー263K株に感染したハムスターの脳乳剤をSodium Undecyl Sulfate(SUS)で処理し、最も感染性があるPrP^{Sc}は17-27nmであると報告したが、このような小さなPrP^{Sc}を用いれば濾過工程のPrP^{Sc}除去効果をワーストケースとして評価できると考えた。そこで、日本赤十字社血漿分画センターで製造しているウイルス除去膜濾過工程を含んでいる2つの製剤(血液凝固第VIII因子製剤[FVIII]: プラノバ20N濾過、抗HBs人免疫グロブリン製剤[HBIG]: プラノバ35N濾過)について、SUSで処理したPrP^{Sc}を用いてその除去効果を検証した。

【材料と方法】263K株に感染したハムスターの10%脳乳剤にSarkosylを1%となるように添加し、100,000×g、30分の超遠心により沈殿画分を得た。沈殿画分をPBSで溶解後、1%となるようSUSを加え、37℃で1時間放置した。これをプラノバ35N(平均孔径35nm)で濾過し、スパイクマテリアルとした。また、プラノバ20N(平均孔径19nm)で濾過してスパイクマテリアル中に含まれる19nmより小さいPrP^{Sc}量を確認した。スパイクマテリアル1mLをFVIII濾過前液に相当する溶液20mLに添加し、30分攪拌後、製造と同じ条件にてプラノバ20Nで濾過した。また、HBIGについては、濾過前液20mLに0.2mLのスパイクマテリアルを添加し、30分攪拌後、プラノバ35Nで濾過した。濾過前後の液を10%正常ハムスターの脳乳剤に段階希釈し、Protein Misfolding Cyclic Amplification(PMCA)でPrP^{Sc}を増幅した。増幅後、プロテアーゼK抵抗性プリオン蛋白質をウェスタンブロットで検出した。各検体を3回測定し、50%の確率で検出できる希釈倍率からPrP^{Sc}濃度(このPrP^{Sc}濃度をPMCA₅₀/mLと定義)を算出した。

【結果・考察】スパイクマテリアルの濃度は $\geq 10^{11.3}$ PMCA₅₀/mLであり、この内19nm以下のPrP^{Sc}は $10^{10.9}$ PMCA₅₀/mLであった。スパイクマテリアルをFVIIIに添加した濾過前液のPrP^{Sc}量は $10^{10.6}$ PMCA₅₀、プラノバ20N濾過後液では検出限界($\leq 10^{5.3}$ PMCA₅₀)以下となり、対数減少率(LRV)は ≥ 5.3 であった。一方、HBIGでは濾過前液のPrP^{Sc}量は $10^{10.4}$ PMCA₅₀、プラノバ35N濾過後液は $10^{8.9}$ PMCA₅₀であり、LRVは1.5であった。濾過膜の孔径より小さな材料をスパイクマテリアルとしているにもかかわらず、PrP^{Sc}がプラノバ35Nやプラノバ20Nで除去されたのは、PrP^{Sc}が凝集や膜へ吸着したためと考えられるが、現在、その除去の機構を明らかにしているところである。

識別番号・報告回数	報告日	第一報入手日 2008. 9. 18	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	解凍人赤血球濃厚液	津久井和夫, 湯川眞嘉, 小野寺 節, 2008年プリオン研究会; 2008 Aug 29-30, 新得町.	公表国 日本	
販売名(企業名)	解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 解凍赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社)	研究報告の公表状況		
研究報告の概要	<p>○スクレイビー実験感染による血中PrP^{Sc}経時的変化の追跡</p> <p>背景: 昨年本シンポジウムにおいて酸性SDS沈降法(仮称)により血漿中PrP^{Sc}と思われる蛋白の検出を報告した。この蛋白は、PK抵抗性で且つ血漿中で糖鎖を介して凝集していると思われた。</p> <p>方法: 263K感染ハムスター脳乳剤を脳内接種した8週齢ゴールデンハムスター5匹(感染群)と同週齢の5匹のハムスター(非感染群)から、2週に一度の割合で経時的に採血し、血漿を分離した。血漿検体はPK処理後、酸性SDS沈降法により部分精製・濃縮し、一次抗体を3F4として、イムノプロットによる反応性蛋白を化学発光で検出した。</p> <p>結果: PK抵抗性3F4反応性蛋白バンドは、感染後4週から6週で認められ、10週ではほぼ消失した。PrP^{Sc}に特有と思われる25KDaバンドはピーク時のみで認められ、後に低分子量フラグメントに移行する様相を見せた。また、発症末期では、PrP^{Sc}と見られる血漿中蛋白バンドは認められなかった。</p> <p>考察: 血中PrP^{Sc}と思われる分子は、感染後定常的に蓄積するのではなく、発現と同時に暫時分解されて行くと思われた。これは、他に報告されたPrP^{Sc}の脾臓による動態と近似しており、血中PrP^{Sc}が脳病変に由来するのではなく末梢組織(脾臓等)病変に由来していることを示唆している。この結果から、PrP^{Sc}をマーカーとした血液検査は、感染後発症前～発症中期までに限定されるという可能性が示唆された。</p>	<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>解凍赤血球濃厚液「日赤」 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」 解凍赤血球-LR「日赤」 照射解凍赤血球-LR「日赤」</p> <p>血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染、vCJD等の伝播のリスク</p>		
報告企業の意見	今後の対応			
<p>ハムスターを使用した感染実験において、血中PrP^{Sc}を対象とし、血液検査は、感染後発症前～発症中期までに限定されるという可能性が示唆されたとの報告である。</p>	<p>今後も引き継ぎ、プリオン病に関する新たな知見及び情報の収集に努めるとともに、検査法の確立に向けた基礎研究を継続していく。</p>			

Poster-18

スクレイビー実験感染による血中 PrPres 経時的変化の追跡
津久井和夫 1) 湯川眞嘉 2) 小野寺節 3)

- 1) 日本赤十字社中央血液研究所
- 2) 日本大学生物資源学部動物医科学研究センター
- 3) 東京大学農学生命科学応用免疫学教室

目的:

スクレイビー263K株実験感染による血中 PrPres の感染後発現動態の解析

背景:

vCJDの血液による二次感染が起こることがほぼ確定した現在、感染者の発病前診断をすることにより、血液を介した感染拡大を阻止することが必要である。このため、発病前キャリアー状態の感染者を検出するために、血液検査システムの確立がプリオン研究の緊急課題として強く求められている。我々は、昨年本シンポジウムにおいて酸性 SDS 沈降法(仮称)により血漿中 PrPres とと思われる蛋白の検出を報告した。この蛋白は、PK 抵抗性で且つ血漿中で糖鎖を介して凝集していると思われた。

方法:

1、8週齢ゴールデンハムスター5匹に263K感染ハムスター脳乳剤を脳内接種により投与し感染群とした。同週齢のハムスター5匹を非感染群として対照とした。感染群・非感染対照群各ハムスターは、眼窩静脈叢穿刺により2週に一度の割合で経時的に採血し、血漿を分離した。

2、血漿検体を直ちに37℃で1時間のPK処理をし、次いでペファブロックでPK反応を止めた後、SDSを終濃度3%及びDTTを終濃度60mM加え100℃10分の加熱処理により不活化して-80℃に保存した。保存した血漿検体は、室温で溶解し、酸性SDS沈降法(昨年本シンポジウムで報告)により部分精製・濃縮し、一次抗体を3F4として、イムノプロットによる反応性蛋白を化学発光で検出した。

結果:

1、PK抵抗性3F4反応性蛋白バンドは、感染後4週から6週で認められ、10週ではほぼ消失した。

2、検出された蛋白バンドは、PrPresに特有と思われる25KDaバンドはピーク時のみで認められ、後に低分子量フラグメントに移行する様相を見せた。

3、発症末期では、PrPresと見られる血漿中蛋白バンドは認められなかった。

考察:

血中PrPresと思われる分子は、感染後定常的に蓄積するのではなく、発現と同時に暫時分解されて行くと思われた。このため、血漿中PrPresの検出は一時的な検出陽性期間(4週~8週?)で可能であり、末期では検出困難となると推定された。これは、井上らの報告(Jpn.J.Infect.Dis., 58,78-82, 2005)によるPrPresの脾臓による動態と近似しており、血中PrPresが脳病変に由来するのではなく末梢組織(脾臓等)病変に由来していることを示唆している。この結果から、PrPresをマーカーとした血液検査は、感染後発症前～発症中期までに限定されるという可能性が示唆された。

謝辞:

実験を行うに当たり、日本大学生物資源学部動物医科学研究センターの佐藤雪太先生及び豊島亮子・高野樹里両氏による経時的眼窩静脈叢採血と採血後のPK処理・熱不活化処理を実行していただきました。豊島・高野両氏に深く感謝いたします。

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2008. 9. 16	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	解凍人赤血球濃厚液	研究報告の公表状況	Houston F, McCutcheon S, Goldmann W, Chong A, Foster J, Siso S, Gonzalez L, Jeffrey M, Hunter N. Blood. 2008 Jul. 22.	公表国 英国	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 解凍赤血球濃厚液「日赤」 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」 解凍赤血球-LR「日赤」 照射解凍赤血球-LR「日赤」 血液を介するウイルス、 細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク
販売名(企業名)	解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 解凍赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社)	研究報告の公表状況			
研究報告の概要	○プリオン病はヒツジにおいて輸血により効率的に伝播するウシ海綿状脳症(BSE)のエヒテミンジに続く変異型クロイニンフ伝播リスクの可能性が懸念され、血液供給を保護するために費用のかかる制御措置がとられたこととなった。以前我々は、BSEおよび自然発生スクレイビーが輸血により伝播することをヒツジにおいて示した予備データを報告した。本稿で報告する当該実験の最終結果は、予想以上に高い輸血伝播率(BSE36%、スクレイビー43%)を示している。輸血によりBSE感染した受血ヒツジの一部(3/78)は、疾患の臨床症状を示すことなく、最高7年間生存した。大多数の伝播は、推定潜伏期の50%を超えたヒツジから採取された血液から生じた。この伝播率の高さ、および臨床症状を示す受血ヒツジの潜伏期が比較的短く一定であることから、血中の感染価が高いこと、および(または)輸血により効率的に伝播することが示される。当該実験により、血液製剤によるヒツジでのvCJD伝播の調査に関して、ヒツジの使用が有用なモデルであることが示された。	報告企業の意見 ヒツジを用いた感染実験において、BSEは36%、スクレイビーは43%と予想以上に高い輸血伝播率を示し、TSEが輸血により効率的に伝播すること、血液製剤によるヒツジでのvCJD伝播の調査に関して、ヒツジが有用なモデルであることが示されたとの報告である。	今後の対応 今後もし引き続き、プリオン病に関する新たな知見及び情報の収集に努める。		

16

From www.bloodjournal.org at Central Blood Institute c/o Japanese Red Cross Society on October 16, 2008. For personal use only.

blood

Republished online Jul 22, 2008;
doi:10.1182/blood-2008-04-152520

Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep

Fiona Houston, Sandra McCutcheon, Wilfred Goldmann, Angela Chong, James Foster, Silvia Siso,
Lorenzo Gonzalez, Martin Jeffrey and Nora HunterInformation about reproducing this article in parts or in its entirety may be found online at:
http://bloodjournal.hematologylibrary.org/misc/rights.dtl#repub_requestsInformation about ordering reprints may be found online at:
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/misc/rights.dtl#reprints>Information about subscriptions and ASH membership may be found online at:
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/subscriptions/index.dtl>Blood (print ISSN 0006-4971, online ISSN 1528-0020), is published semimonthly
by the American Society of Hematology, 1900 M St, NW, Suite 200, Washington
DC 20036.
Copyright 2007 by The American Society of Hematology; all rights reserved.

Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep.

Running title: Transmission of sheep TSEs by blood transfusion

Fiona Houston^{1,4}, Sandra McCutcheon¹, Wilfred Goldmann², Angela Chong², James Foster², Silvia Sisó³, Lorenzo González³, Martin Jeffrey³, and Nora Hunter²

^{1,2}University of Edinburgh, Roslin Institute, Neuropathogenesis Division, ¹Compton, Newbury, Berkshire, RG20 7NN, ²West Mains Road, Edinburgh, EH9 3JF;

³Veterinary Laboratories Agency, Lasswade Laboratory, Pentlands Science Park, Bush Loan, Penicuik, Midlothian, EH26 0PZ

⁴Corresponding author. Current address: Division of Animal Production & Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, University of Glasgow, Bearsden Road, Glasgow, G61 1QH. E-mail: f.houston@vet.gla.ac.uk Tel: 0141 330 6942 Fax: 0141 942 7215.

Abstract

The emergence of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), following on from the bovine spongiform encephalopathy (BSE) epidemic, led to concerns about the potential risk of iatrogenic transmission of disease by blood transfusion and the introduction of costly control measures to protect blood supplies. We previously reported preliminary data demonstrating the transmission of BSE and natural scrapie by blood transfusion in sheep. The final results of this experiment, reported here, give unexpectedly high transmission rates by transfusion of 36% for BSE and 43% for scrapie. A proportion of BSE-infected transfusion recipients (3/8) survived for up to 7 years without showing clinical signs of disease. The majority of transmissions resulted from blood collected from donors at >50% of the estimated incubation period. The high transmission rates and relatively short and consistent incubation periods in clinically positive recipients suggest that infectivity titres in blood were substantial and/or that blood transfusion is an efficient method of transmission. This experiment has established the value of using sheep as a model for studying transmission of vCJD by blood products in humans.

Introduction

Transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) are neurodegenerative diseases, which include Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in man, scrapie in sheep and bovine spongiform encephalopathy (BSE) in cattle. A new variant of CJD (termed vCJD) was recognised in the United Kingdom in the mid-1990s, apparently as a result of transmission of BSE to humans¹. To date, there have been 166 cases of vCJD recorded in the UK, as well as several cases in other countries. Human TSEs are characterised by long asymptomatic incubation periods (usually several years), and there is no reliable test for detecting infection before the onset of clinical disease. It is not known how many people in the UK harbour vCJD, although estimates based on screening of tonsil and appendix samples suggest there could be up to 4000². These infected individuals pose a risk of human-to-human transmission *via* blood transfusion or contaminated surgical instruments.

In patients with vCJD there is widespread replication of the infectious agent and deposition of PrP^{Sc} (disease-associated form of prion protein) in lymphoreticular tissues such as the tonsil, spleen and lymph nodes, in contrast to sCJD, where lymphoreticular involvement is minimal³. The fact that lymphocytes continually recirculate between blood and lymphoreticular tissues strongly suggests that the blood of vCJD patients is likely to be infectious. Data from rodent TSE models had shown that the highest levels of infectivity in blood were associated with leukocytes and, to a lesser extent, plasma⁴. As a result, costly control measures such as leucodepletion (filtration of blood and blood products to remove leukocytes) and importation of plasma were introduced to protect UK blood supplies, despite the limited data that were then available to judge the size of the risk and the efficacy of the control measures.

The potential for using sheep as a model for studying the risks of vCJD transmission by blood transfusion was highlighted by the similarity between the distribution of infectivity and PrP^{Sc} in sheep infected with TSEs and humans infected with vCJD⁵⁻⁷. One factor limiting the successful transmission of TSEs by blood in rodent models

was the small volumes of blood that could be injected. In contrast, the relative similarity in size of sheep and humans means that volumes of blood comparable to those used in human transfusion practice can be collected from and transfused into sheep. Using this model, we previously reported preliminary results showing that both BSE and natural scrapie could be transmitted between sheep by blood transfusion^{8,9}. Although scrapie is not thought to be transmissible to humans, it was included as a representative of infection acquired under field conditions, which may give different results to those obtained from experimentally infected animals. Our blood transfusion experiment in sheep is complete after nine years, and this paper presents the full data from the study. The overall transmission rates for both scrapie and BSE are surprisingly high when factors such as the stage of infection and genetic background are taken into account, suggesting that blood transfusion represents an efficient route of transmission.

Materials and Methods

Donor and recipient sheep

The animal work was reviewed and approved by internal Ethical Review procedures at the Institute for Animal Health, UK, and carried out under the authority of Home Office Project Licences.

PrP genotypes of all sheep were confirmed by sequencing the coding region of the PrP gene¹⁰, and are represented by single letter amino acid code for codons 136, 154 and 171, which have been linked to scrapie susceptibility (e.g. ARQ represents alanine, arginine and glutamine respectively at codons 136, 154 and 171).

All donor sheep were from the Edinburgh NPU Cheviot flock, which has endemic natural scrapie. The recipient sheep (including scrapie negative control donors) were Cheviots derived from the DEFRA scrapie-free (DEFRA/SF) flock of New Zealand origin. Transfusion recipients, positive and negative controls were housed in a purpose-built isolation unit on a different site to the donors, with strict procedures in place to minimise the risk of cross-contamination between groups, as described⁹. The sheep were scored at weekly intervals for clinical signs of TSEs, and killed when they reached humane end points agreed with the Home Office. For experimentally inoculated animals (BSE donors, positive controls and transfusion recipients), the incubation period (IP) in clinically positive sheep was defined as the period between the date of inoculation and the date of death. For scrapie-exposed donors, the IP in clinically positive sheep was defined as the age at death (i.e. they were assumed to have become infected immediately after birth).

Blood collection and transfusion

Procedures for blood collection/transfusion were as previously described⁹. Briefly, venous blood (450-500ml = 1 unit) was collected into sterile collection bags (NBPI-Fresenius, Emmer-Compascuum, NL) containing citrate phosphate dextrose adenine solution as anticoagulant. From donors that were about to be euthanased, 2 units were collected just before post-mortem, while from donors that were to be left alive, separate collections of 1 unit were made at least 28 days apart. However, for practical reasons it was not always possible to collect 2 units of blood from every donor sheep.

In most cases where 2 units of blood were obtained, one was transfused as whole blood (without leucodepletion) and the other was used to prepare a buffy coat fraction.

BSE blood transfusions

Fifteen sheep experimentally inoculated either orally (14) or intracerebrally (1) with 5g or 0.05g respectively of BSE-infected cattle brain homogenate were used as blood donors. The donor PrP genotypes were ARQ/ARQ (n = 3), ARQ/AHQ (n = 5) or AHQ/AHQ (n = 7), which are resistant to natural scrapie in the NPU flock, but produce the shortest IPs after inoculation with BSE. Two sheep previously reported as donors⁹ were excluded from the study (along with their recipients) when re-genotyping showed them to be ARQ/ARR and VRQ/AHQ respectively, genotypes which result in relative resistance to oral infection with BSE.

Eleven donor sheep provided blood for transfusion at the preclinical stage of infection. Eight of these were culled at the time of donation as part of a separate time course pathogenesis experiment. The remaining three pre-clinical donors went on to develop clinical signs of BSE, with respective IPs of 629, 761 and 2131 days post infection. Four sheep were used as blood donors once they had developed clinical signs of BSE at 561-671 days post infection. PrP^{Sc} deposits in brain and/or in peripheral tissues were confirmed in all clinically affected donors by immunohistochemistry (IHC). In two donors culled at the pre-clinical stage, sparse PrP^{Sc} deposits were found in only one tissue in each sheep: Peyer's patch (58x81) and dorsal root ganglion (60x49). However, a negative result was obtained when the same tissues were immunostained in another laboratory. There were 15 ARQ/ARQ recipients of whole blood and 7 ARQ/ARQ recipients of buffy coat from BSE-infected donors. Figure 1 gives a summary of the experimental design, while details of the donor and recipient sheep are in Table 1.

Scrapie blood transfusions

The donors for this experiment were ten VRQ/VRQ and one VRQ/ARQ Cheviot sheep from the Edinburgh NPU flock, where sheep of these genotypes show a disease incidence approaching 100%. Epidemiological and pathological evidence suggests that infection occurs around the time of birth. Blood collections were made from animals in 3 different age groups (200-250 days, 450-500 days, 700-850 days) to represent donors at different pre-clinical stages of disease, as well as from one clinical case. Seven donors were culled after developing clinical signs of scrapie at ages ranging from 1081 to 1556 days, and were confirmed positive by histopathology and IHC. Two donors were culled before the onset of clinical signs at 1197 and 1350 days of age respectively, but PrP^{Sc} was detected in their tissues by IHC. Two donors died prematurely at 349 and 974 days of age: one was IHC negative, in the other, the tissues were too decomposed to allow analysis. There were 21 recipients (all VRQ/VRQ PrP genotype) of blood from scrapie-exposed donors; eleven were transfused with buffy coat and ten with whole blood. See Figure 1 for a summary of the experimental design, and Table 2 for details of donor and recipient sheep.

Positive and negative controls

Seven ARQ/AHQ and three ARQ/ARQ sheep were infected intravenously with 0.2g of the same BSE-infected cattle brain homogenate as given orally to the blood donors, and served as positive controls. No positive controls were used in the scrapie transfusion experiment. As negative controls for the BSE transfusion experiment, 12 ARQ/ARQ recipients were given transfusions of whole blood (6) or buffy coat (6) from 7 uninfected donors (6 ARQ/AHQ, 1 ARQ/ARR). Two recipients died at 633 days and 1181 days post transfusion respectively, and the remaining 10 recipients were culled between 2462 and 2586 days post transfusion. As negative controls for the scrapie experiment, 16 VRQ/VRQ sheep received either whole blood (8) or buffy coat (8) collected from 8 uninfected VRQ/VRQ donors. There were two intercurrent deaths at 397 days and 464 days post transfusion, and the other 14 animals were culled between 2052 and 2409 days post transfusion. None of the negative controls for the BSE or scrapie experiments showed clinical signs of TSEs and all were IHC negative for PrP^{Sc}.

PrP^{Sc} detection by immunohistochemistry (IHC)

Tissue samples from the brain, spleen, mesenteric lymph node and palatine tonsil of the sheep under study were fixed in formaldehyde and processed according to standard procedures. Sections were immunolabelled for PrP^{Sc} detection by IHC with primary antibody R145, which recognizes the 222-226 amino acid sequence of ovine PrP¹¹, as described previously^{12,13}.

Results

1) BSE transfusion experiment

A total of five transfusion recipients showed clinical signs of TSEs, and were confirmed positive by IHC and/or Western blot (see Table 1 & Figure 2). These included two (F19 and D505) out of twelve sheep transfused with whole blood from donors in the pre-clinical phase of infection (at 45% and 50% of estimated IP, respectively), as reported previously^{8,9}. Two out of three recipients of whole blood and one out of two recipients of buffy coat from donors clinically affected by BSE developed clinical BSE. The IPs in the five clinically positive recipient sheep ranged from 531 to 610 days post transfusion (mean \pm SD = 565 \pm 35 days), and there was no obvious difference in the IPs of those that received blood from pre-clinical or clinical donors.

One recipient (D452) of whole blood from a pre-clinical donor died of unrelated causes at 1139 days post transfusion, but had PrP^{Sc}-positive IHC labelling in brain and other tissues. One of three recipients of whole blood (G92) and one of two recipients of buffy coat (G61) from clinical donors showed weak PrP^{Sc} deposition in the brain and lymphoid tissues after being culled at 2003 and 2497 days post transfusion respectively, in the absence of clinical signs. Full sequencing of the PrP gene of these sheep revealed that they carried an additional proline (P) to leucine (L) substitution at codon 168^{14,15}, which appears to be associated with the prolonged survival of these infected sheep. The polymorphism was also identified in two recipients of blood from a pre-clinical BSE-challenged donor, neither of which showed evidence of infection.

Taking the results for all 22 recipients of blood from BSE-exposed donors, five clinical cases and three sheep showing evidence of infection in the absence of clinical signs were identified, giving an overall transmission rate of 36%.

One recipient was culled for health reasons at 1444 days post transfusion, two were culled with suspected TSE clinical signs at 2480 and 2160 days post transfusion respectively, and the remaining clinically negative sheep were culled between 2239 and 3068 days post transfusion. With one exception, examination of the tissues by IHC did not find evidence of infection. The exception (D337) was culled at 3018 days post transfusion and showed positive PrP^{Sc} labelling in the brain, but with a pattern distinct from that observed in other BSE-infected sheep. The brain PrP^{Sc} distribution involving major white matter tracts and sparing the dorsal motor nucleus of the vagus was similar to that of Nor98 (or "atypical" sheep scrapie) and therefore unlikely to be transfusion-related. No other sheep in the present study showed evidence of being infected with atypical scrapie.

Out of the ten sheep that were infected intravenously with BSE as positive controls, eight developed clinical signs confirmed by IHC, with an average IP of 702 days (\pm 61 days standard deviation). The remaining two animals were culled at 2591 days post infection and, although not demonstrably clinically affected, IHC showed PrP^{Sc} deposition in the brains and lymphoid tissues of both animals. These two sheep were heterozygous (PL₁₆₈) for the PrP polymorphism P168L (see above), while the other eight were homozygous (PP₁₆₈).

The PrP^{Sc} profile obtained by IHC from BSE positive recipients was the same as that found in the orally inoculated donors and in the positive controls¹⁶. In addition, characteristic BSE glycoform patterns were obtained by Western blot analysis of PrP^{Sc} positive donor and recipient sheep (data not shown; see⁹), and inoculation of brain homogenates from infected donors and recipients into a panel of inbred mouse strains produced IPs and lesion profiles characteristic of BSE (data not shown). Taken together, these results confirm that the strain characteristics were not altered following transmission via blood.

2) Scrapie transfusion experiment

Four out of ten recipients of whole blood and four out of ten recipients of buffy coat from donors in the pre-clinical phase of scrapie infection developed clinical signs of scrapie, which were confirmed by positive IHC results. One sheep transfused with buffy coat from the single clinical donor was also clinically affected and IHC positive (see Table 2 & Figure 2). Four of these cases (F144, F153, F141 & F143) were reported previously⁷. There were four intercurrent deaths at 354, 753, 1237 and 1615 days post transfusion respectively, and the eight remaining recipients were culled between 2329 and 2484 days post transfusion. These twelve animals were clinically negative at the time of death, and showed no detectable PrP^{Sc} by IHC. Thus, nine out of 21 recipients of blood from scrapie-exposed sheep developed clinical scrapie, giving an overall transmission rate of 43%.

The majority of confirmed scrapie cases in recipients (n = 7) occurred in the groups that received transfusions from donors in the late pre-clinical (>50% of estimated IP) or clinical phase of infection. Only 2 out of 9 recipients in these groups remained free

of infection. The other two positive recipients were in the group of 6 sheep that received transfusions from donors at 28-37% of estimated IP, and their IPs were much longer than the rest (1101 and 1138 days post transfusion compared to a range of 575-853 days in recipients of blood from donors at >50% of estimated IP). No disease was confirmed in the 6 recipients that received blood from donors at ≤20% of estimated IP.

The PrP^{Sc} profile obtained from brains of donors and recipients highlighted some differences in terms of presence of vascular plaques or glia-associated PrP^{Sc} in donors but not in recipients, or *vice versa* (unpublished data). Such discrepancies were interpreted as presence of more than one natural scrapie strain in the flock of origin.

Discussion

The outcome of the blood transfusion experiments showed that two different TSE agents, scrapie and BSE, could be efficiently transmitted between sheep by blood transfusion, using volumes similar to those employed in human transfusions. The overall transmission rates (percentage of all recipients that became infected) were 36% for BSE and 43% for scrapie. For BSE, the figure was much higher than anticipated because three of the eight BSE-infected recipients survived for long periods without showing clinical signs, whereas all the scrapie-infected recipients identified by IHC were also clinically positive. The greater probability of sub-clinical infection in recipients of blood from BSE-exposed donors is largely due to variability in the genetic susceptibility to infection among sheep used in the BSE experiment, which will be discussed below. The results are consistent with the known facts about transmission of vCJD by blood transfusion in humans¹⁷. Sixty-six individuals known to have received labile blood products from 18 donors who subsequently developed vCJD were followed up in an on-going study. Three of these recipients have been confirmed clinically and pathologically as vCJD cases, with intervals between transfusion and the development of clinical signs ranging from approximately 6½ years to 8½ years¹⁸⁻²⁰. Another individual, who died of unrelated causes 5 years post transfusion, showed PrP^{Sc} deposits in lymphoid tissues but not brain at post mortem, and is thought to represent pre-clinical or sub-clinical infection²¹. These four individuals represent 6% of the total recipients, or 12.5% of recipients surviving longer than 5 years.

Various factors influence the transmission rate by transfusion in both sheep and humans, including: (i) the interval between blood donation and the onset of clinical signs in the donors, (ii) genetic variation in susceptibility of donors and recipients, and (iii) the blood component transfused.

1) Stage of incubation period of the donors at the time of blood donation.

The effect of the stage of incubation can best be deduced from the results of the scrapie transfusion experiment, since the PrP genotype of the sheep used (VRQ/VRQ) renders them almost 100% susceptible to natural and experimental infection²². The stage of incubation of the donor has a strong influence on the probability of transmission to the recipient (Figure 2). When donations were made at ≤20% of the estimated IP, there was no disease transmission, while donations made at >50% of the estimated IP produced an 80% transmission rate, with a mean IP of 729 days (SD ±

99) in the recipients. Blood collected at 28-37% of the estimated IP transmitted infection at a lower rate of approximately 33%, and with longer IPs in the recipients of >1000 days. The data are consistent with a gradual increase in infectivity in the blood, from approximately 30-50% of IP until the clinical phase.

In the BSE transfusion experiment, the correlation between stage of infection and transmission is not clear-cut, but shows the same general trend of increasing probability of transmission to recipients as infection progresses in the donors (Figure 2). Possible explanations for the lower transmission rates from pre-clinical BSE-infected blood donors compared to pre-clinical scrapie-infected donors include:

- a) Variation in susceptibility to infection of both donor and recipient sheep. This will be discussed below.
- b) Differences in the pathogenesis of natural scrapie and experimental BSE. VRQ/VRQ sheep naturally infected with scrapie have detectable PrP^{Sc} in lymphoid tissues early after infection (i.e. <50% estimated IP)^{23,24}. Time course studies of ARQ/ARQ sheep orally infected with BSE showed that PrP^{Sc} was not consistently detected in lymphoid tissues before at least 65% of the average IP⁷. If infectivity in blood correlates with its presence in lymphoid tissues, this could explain the differences observed in the two transfusion experiments.

The probability of transmission from pre-clinical donors is of greatest relevance to the human situation. In the case of the four transfusion-related transmissions of vCJD, the donors developed clinical signs between 17-42 months after donation. The mean IP for vCJD has been estimated to be 16.7 years, with a lower 95% confidence interval of approximately 12.4 years²⁵. Therefore, it is likely that the transfusion-related vCJD cases resulted from donations made at least half-way through the IP, which is in agreement with the data from the sheep experiments. In vCJD cases, the timing of detectable lymphoid replication in the pre-clinical stages of disease is unknown; therefore it is not clear whether the peripheral pathogenesis more closely resembles BSE or natural scrapie in sheep.

2) Effect of genetic variation in susceptibility.

A small proportion of sheep with A₁₃₆Q₁₇₁/A₁₃₆Q₁₇₁ PrP genotypes do not succumb to infection following natural or experimental exposure to scrapie and BSE, or have very prolonged incubation periods²⁶⁻²⁸. The reasons for this variability in response are not clearly understood, but it can be predicted to reduce infection rates in both donor and recipient sheep in the BSE transfusion experiment. The majority of pre-clinical donor sheep (8/11) in the BSE transfusion experiment were killed at, or shortly after, the time of donation, and none showed conclusive evidence of infection, although two transmitted infection to their respective transfusion recipients. It is potentially significant that donors that failed to transmit infection were heterozygous at PrP codon 154, while those that did transmit infection were homozygous. Thus, variable susceptibility to infection among the donor sheep may be the result of a protective effect of codon 154 heterozygosity to oral challenge with BSE, although more data are required to confirm this association.

A novel polymorphism, resulting in a proline to leucine substitution at codon 168 of the PrP gene, was identified in four BSE transfusion recipients and two positive

control sheep inoculated intravenously with BSE¹⁴. All six survived >2000 days without developing clinical signs of BSE, but on post mortem examination four showed PrP^{Sc} deposition in brain and lymphoid tissues. This suggests that the P168L polymorphism can protect against clinical disease, but does not prevent infection by the intravenous route. This polymorphism has not been identified in the Edinburgh NPU Cheviots used as donors in the BSE experiment, nor in sheep with the VRQ/VRQ genotype.

Although the genetic basis of susceptibility to BSE infection in sheep and humans is not directly comparable, the variability in response to BSE found in ARQ/ARQ sheep provides a more realistic reflection of the situation with vCJD in the human population than the very uniform susceptibility of VRQ/VRQ sheep to scrapie infection. In addition, the survival of BSE-infected transfusion recipients for up to 7 years without clinical signs demonstrates that prolonged secondary incubation periods and/or a sub-clinical/"carrier" state are possible following transfusion in sheep. The existence of such sub-clinical or prolonged pre-clinical infection states in humans is recognised as one of the important factors influencing the probability of onward transmission, and thus the potential size of the vCJD epidemic²⁹. Susceptibility to human TSEs has been linked to codon 129 of the PrP gene, which can encode either methionine (M) or valine (V). Until recently, all clinical cases of vCJD (including the 3 transfusion-related cases) that have been tested have been homozygous for methionine at 129 (129MM). Interestingly, the "pre-clinical" individual believed to have been infected by transfusion was heterozygous (129MV)²¹. There is accumulating evidence to suggest that all human 129 genotypes may be susceptible to vCJD infection, with apparently greater likelihood of sub-clinical infection in 129MV and 129VV individuals³⁰⁻³².

3) Effect of blood component.

The four transfusion-related vCJD infections occurred in individuals who received transfusions of red cells that had not been leucodepleted. Leucodepletion was introduced in the UK in 1999 to control the risk of transmission of vCJD by blood transfusion, because previous studies in rodents had shown that infectivity appeared to be concentrated in the buffy coat, which contains most of the blood leukocytes³. Subsequently, leucodepletion of blood from scrapie-infected hamsters was shown to remove up to 72% of infectivity^{33,34}. In the sheep experiments, only whole blood and buffy coat were transfused, because we were seeking to establish proof of principle of transmission of TSEs by blood transfusion, and assessing whether infectivity appeared to be concentrated in the buffy coat. The effect of leucodepletion was not investigated, but is being addressed in a follow-up study, along with estimates of the distribution of infectivity among other blood components, including plasma, platelets and red cells.

In our experiments, transmission rates did not appear to be significantly different in recipients receiving whole blood compared to recipients transfused with buffy coat. The number of sheep transfused with buffy coat in the BSE experiment was too small to allow statistical analysis. In the scrapie experiment, five of the positive recipients were transfused with buffy coat, and four with whole blood. The similarity in transmission rates for both components suggests that they contain approximately equivalent amounts of infectivity.

We have shown that, for sheep infected with scrapie and BSE, high transmission rates can be achieved using blood transfusion, particularly when donors are at >50% of incubation period. The results also revealed the possibility of prolonged incubation periods and/or sub-clinical infections in some recipients of BSE-infected blood, which is at least partly due to genetic variation in the sheep PrP gene. The suggestion of relatively high titres of infectivity in blood is perhaps surprising in view of the need for ultra-sensitive methods of detection for PrP^{Sc} in blood^{35,36}. It may be that, in blood, infectivity is not closely correlated with levels of protease-resistant PrP, but comparative titrations of brain and blood-borne infectivity in sheep will be required to further define the relationship. The results of our sheep transfusion experiments are consistent with what is known about transfusion-associated vCJD transmission in man, and support the use of sheep as an experimental model in which to study the risks associated with different blood products, the effectiveness of control measures and the development of diagnostic and screening tests.

Acknowledgements

This experiment was funded by the UK Department of Health (project reference 1216713). The BSE challenged donor sheep were part of an experiment funded by the Department of Environment, Food and Rural Affairs. We thank Calum McKenzie, Tony Smith, Richard Eynon, Emma Cartwright, Mhairi Baxter, Dr. Richard Lysons and colleagues for their excellent care of the sheep, and for technical assistance with blood collections/transfusions, clinical scoring and post-mortem tissue collection. We also thank Suzanne Beckett, Anne Coghill, Dawn Drummond, David Parham, Aileen Boyle and Irene McConnell for pathology and mouse transmission work, and Paula Stewart for PrP genotyping. Technical contribution to IHC by Hazel Baird, Lynne Fairlie, Ann Dunachie and Maria Oliva is acknowledged. The Scottish National Blood Transfusion Service supplied the blood packs used for blood collection, and prepared the buffy coat fractions. We thank Professor C.J. Bostock for his advice and support for this project.

Author contributions

F.H. designed the study, performed transfusions and post-mortems on recipient sheep, analyzed data and wrote the paper. A.C. and S.McC. performed Western blots, and S.McC. reviewed the report. J.F. coordinated collection of blood and post-mortems on donor sheep. W.G. analyzed and interpreted PrP genotype data and reviewed the report. S.S. and L.G. examined tissues, interpreted IHC results, analyzed data and reviewed the report. M.J. contributed to the interpretation of IHC results and reviewed the report. N.H. designed the study, analyzed data, and reviewed the report.

The authors have no financial conflicts of interest to declare.

References

1. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996;347:921-925.
2. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol*. 2004;203:733-739.

3. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet*. 1999;353:183-189.
4. Brown P, Cervenakova L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion*. 1999;39:1169-1178.
5. Hadlow WJ, Kennedy RC, Race RE. Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J Infect Dis*. 1982;146:657-664.
6. van Keulen LJ, Schreuder BE, Vromans ME, Langeveld JP, Smits MA. Pathogenesis of natural scrapie in sheep. *Arch Virol Suppl*. 2000;57-71.
7. Jeffrey M, Ryder S, Martin S, et al. Oral inoculation of sheep with the agent of bovine spongiform encephalopathy (BSE). I. Onset and distribution of disease-specific PrP accumulation in brain and viscera. *J Comp Pathol*. 2001;124:280-289.
8. Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet*. 2000;356:999-1000.
9. Hunter N, Foster J, Chong A, et al. Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J Gen Virol*. 2002;83:2897-2905.
10. Goldmann W, Baylis M, Chihota C, Stevenson E, Hunter N. Frequencies of PrP gene haplotypes in British sheep flocks and the implications for breeding programmes. *J Appl Microbiol*. 2005;98:1294-1302.
11. Jeffrey M, Martin S, González L, et al. Immunohistochemical features of PrP(d) accumulation in natural and experimental goat transmissible spongiform encephalopathies. *J Comp Pathol*. 2006;134:171-181.
12. González L, Martin S, Houston FE, et al. Phenotype of disease-associated PrP accumulation in the brain of bovine spongiform encephalopathy experimentally infected sheep. *J Gen Virol*. 2005;86:827-838.
13. González L, Martin S, Begara-McGorum J, et al. Effects of agent strain and host genotype on PrP accumulation in the brain of sheep naturally and experimentally affected with scrapie. *J Comp Pathol*. 2002;126:17-29.
14. Goldmann W, Houston F, Stewart P, Perucchini M, Foster J, Hunter N. Ovine prion protein variant A(136)R(154)L(168)Q(171) increases resistance to experimental challenge with bovine spongiform encephalopathy agent. *J Gen Virol*. 2006;87:3741-3745.
15. Kirby L, Goldmann W, Houston F, Gill AC, Manson JC. A novel, resistance-linked ovine PrP variant and its equivalent mouse variant modulate the in vitro cell-free conversion of rPrP to PrP(res). *J Gen Virol*. 2006;87:3747-3751.
16. Sisó S, González L, Houston F, Hunter N, Martin S, Jeffrey M. The neuropathologic phenotype of experimental ovine BSE is maintained after blood transfusion. *Blood*. 2006;108:745-748.
17. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. *Vox Sang*. 2006;91:221-230.
18. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363:417-421.
19. Wroe SJ, Pal S, Siddique D, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet*. 2006;368:2061-2067.

20. HPA. 4th case of variant CJD infection associated with blood transfusion. Health Protection Agency. 2007. http://www.hpa.org.uk/hpa/news/articles/press_releases/2007/070118_vCJD.htm
21. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*. 2004;364:527-529.
22. Houston EF, Halliday SL, Jeffrey M, Goldmann W, Hunter N. New Zealand sheep with scrapie-susceptible PrP genotypes succumb to experimental challenge with a sheep-passaged scrapie isolate (SSBP/1). *J Gen Virol*. 2002;83:1247-1250.
23. Schreuder BE, van Keulen LJ, Vromans ME, Langeveld JP, Smits MA. Tonsillar biopsy and PrPSc detection in the preclinical diagnosis of scrapie. *Vet Rec*. 1998;142:564-568.
24. Andréoletti O, Berthon P, Marc D, et al. Early accumulation of PrP(Sc) in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie. *J Gen Virol*. 2000;81:3115-3126.
25. Valleron A-J, Boelle P-Y, Will R, Cesbron J-Y. Estimation of Epidemic Size and Incubation Time Based on Age Characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science*. 2001;294:1726-1728.
26. Goldmann W, Hunter N, Smith G, Foster J, Hope J. PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J Gen Virol*. 1994;75:989-995.
27. O'Rourke KI, Holyoak GR, Clark WW, et al. PrP genotypes and experimental scrapie in orally inoculated Suffolk sheep in the United States. *J Gen Virol*. 1997;78:975-978.
28. Jeffrey M, Martin S, Thomson JR, Dingwall WS, Begara-McGorum J, González L. Onset and distribution of tissue prp accumulation in scrapie-affected Suffolk sheep as demonstrated by sequential necropsies and tonsillar biopsies. *J Comp Pathol*. 2001;125:48-57.
29. Clarke P, Will RG, Ghani AC. Is there the potential for an epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease via blood transfusion in the UK? *J R Soc Interface*. 2007;4:675-684.
30. Bishop MT, Hart P, Aitchison L, et al. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol*. 2006;5:393-398.
31. Ironside JW, Bishop MT, Connolly K, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. *Bmj*. 2006;332:1186-1188.
32. Mead S, Joiner S, Desbruslais M, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease, Prion Protein Gene Codon 129VV, and a Novel PrPSc Type in a Young British Woman. *Arch Neurol*. 2007;64:1780-1784.
33. Gregori L, McCombie N, Palmer D, et al. Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *The Lancet*. 2004;364:529-531.
34. Gregori L, Gurgel PV, Lathrop JT, et al. Reduction in infectivity of endogenous transmissible spongiform encephalopathies present in blood by adsorption to selective affinity resins. *Lancet*. 2006;368:2226-2230.
35. Castilla J, Saá P, Soto C. Detection of prions in blood. *Nat Med*. 2005;11:982-985.
36. Saá P, Castilla J, Soto C. Presymptomatic Detection of Prions in Blood. *Science*. 2006;313:92-94.

Figure 1. Overview of experimental design.

Figure 2. Outcome of transfusions as a function of the stage of disease incubation in the donor. A. BSE-infected donors. B. Scrapie-infected donors. For each stage of infection in the donor sheep, the number of uninfected (open bars), clinically positive/IHC positive (solid bars) and clinically negative/IHC positive (cross-hatched bars) recipients are shown.

Table 1. Outcome of transfusions from BSE-exposed donor sheep.

Donor sheep ID	Donor genotype	Clinical status at donation	Donor sheep details			IHC result	Incubation period (days)	Component transfused	Recipient sheep ID	Recipient sheep details			Incubation period (days)
			% actual or average incubation period at donation*	Clinical outcome	IHC result					Recipient PrP 168 codon genotype	Clinical outcome	IHC result	
58x51	ARQ/ARQ	Preclinical	12	+	+	2131	WB	D329	PP	+	-	-	
60x49	ARQ/ARQ	Preclinical	22	-	+/- (DRG) ^b	-	WB	D433	PL	-	-	-	
			44	-	-	-	WB	F14	PL	-	-	-	
J2747	ARQ/AHQ	Preclinical	42	-	-	-	BC	F182	PP	-	-	-	
			44	-	-	-	WB	F181	PP	-	-	-	
61x24	ARQ/AHQ	Preclinical	47	-	-	-	BC	F238	PP	+	-	-	
J2746	AHQ/AHQ	Preclinical	43	-	-	-	WB	F234	PP	-	-	-	
J2559	AHQ/AHQ	Preclinical	45	-	-	-	WB	F19	PP	+	-	-	
J2559	AHQ/AHQ	Preclinical	51	+	+	629	WB	D505	PP	+	+	536	
58x81	ARQ/AHQ	Preclinical	61	-	+/- (IPP) ^c	-	BC	D358	PP	-	-	610	
58x28	ARQ/AHQ	Preclinical	61	-	-	-	WB	D421	PP	-	-	-	
			61	-	-	-	BC	D384	PP	-	-	-	
58x27	AHQ/AHQ	Preclinical	61	-	-	-	WB	D452	PP	-	-	-	
			61	-	-	-	BC	D318	PP	-	-	-	
58x39	ARQ/AHQ	Preclinical	62	-	-	-	WB	D337	PP	-	-	-	
J2499	AHQ/AHQ	Preclinical	86	+	+	761	WB	D386	PP	-	-	-	
J2771	AHQ/AHQ	Clinical	100	+	+	561	BC	G61	PL	-	-	-	
J2770	AHQ/AHQ	Clinical	100	+	+	589	WB	G74	PP	+	+	594	
60x69	AHQ/AHQ	Clinical	100	+	+	660	WB	G78	PP	+	+	556	
			100	+	+	671	BC	G49	PP	+	+	531	
D383	ARQ/ARQ	Clinical	100	+	+	671	WB	G92	PL	-	-	-	

Key: WB = whole blood, BC = buffy coat, DRG = dorsal root ganglion, IPP = ileal Peyer's patch
^a Calculated from the days post-infection at the time of donation, as a percentage either of the final incubation period (in sheep kept alive until the development of clinical signs), or of the average incubation period in orally-infected donors (640 days), excluding the out-lying incubation period of 2131 days for 58x51.
^b These tissues were initially scored weakly positive by IHC, but the results were not reproducible in two laboratories and can therefore be considered as inconclusive.
^c No evidence of infection was found on post mortem examination of tissues from these clinical suspects; therefore it is most likely they were clinically misdiagnosed.
^d This sheep died of unrelated causes (i.e. without showing clinical signs of BSE) at 1139 days post transfusion, but was positive by IHC.

*This apparently healthy sheep was culled 301.8 days post transfusion and found to be positive by IHC; however further analysis suggested this was a case of "atypical" scrapie, and therefore unlikely to be transfusion related (see text for details).

Table 2: Outcome of transfusions from scrapie-exposed donor sheep

Donor sheep ID	Donor genotype	Clinical status at donation	Donor sheep details			IHC result	Incubation period (days)	Component transfused	Recipient sheep ID	Recipient sheep details		Incubation period (days)
			% actual or average incubation period at donation*	Clinical outcome	Clinical outcome					IHC result		
67x42	VRQ/VRQ	Preclinical	17	+	+	1274	BC	G247	-	-	-	
			19				WB	G230	-	-	-	
66x45	VRQ/VRQ	Preclinical	17	-	-		WB	G267	-	-	-	
			19				BC	G265	-	-	-	
67x23	VRQ/VRQ	Preclinical	18	+	+	1207	BC	G241	-	-	-	
65x13	VRQ/VRQ	Preclinical	20	+	+	1536	WB	G228	-	-	-	
			28				WB	F275	-	-	-	
			30				BC	F273	-	-	-	
65x02	VRQ/VRQ	Preclinical	34	-	-		WB	F310	+	+	1101	
			37				BC	F309	+	+	1138	
			34				WB	F277	+	+	-	
65x03	VRQ/VRQ	Preclinical	37	-	-		BC	F276	+	+	-	
61x75	VRQ/ARQ	Preclinical	53	+	+	1324	BC	F149	+	+	782	
61x68	VRQ/VRQ	Preclinical	57	+	+	1113	WB	F152	+	+	672	
			64				BC	F153	+	+	853	
61x66	VRQ/VRQ	Preclinical	62	-	-		WB	F286	-	-	-	
			64				BC	F284	-	-	-	
59x27	VRQ/VRQ	Preclinical	73	+	+	1137	BC	F126	+	+	826	
			77				WB	F141	+	+	575	
59x28	VRQ/VRQ	Clinical	100	+	+	1081	BC	F143	+	+	737	

* Calculated from the age at the time of donation, as a percentage either of the final incubation period (for sheep that survived until the development of clinical signs), or of the average incubation period (1296 days) for sheep that died or were culled before developing clinical signs.

^bNo evidence of infection was found on post mortem examination of tissues from this clinical suspect; therefore it is most likely it was clinically misdiagnosed.

Figure 1

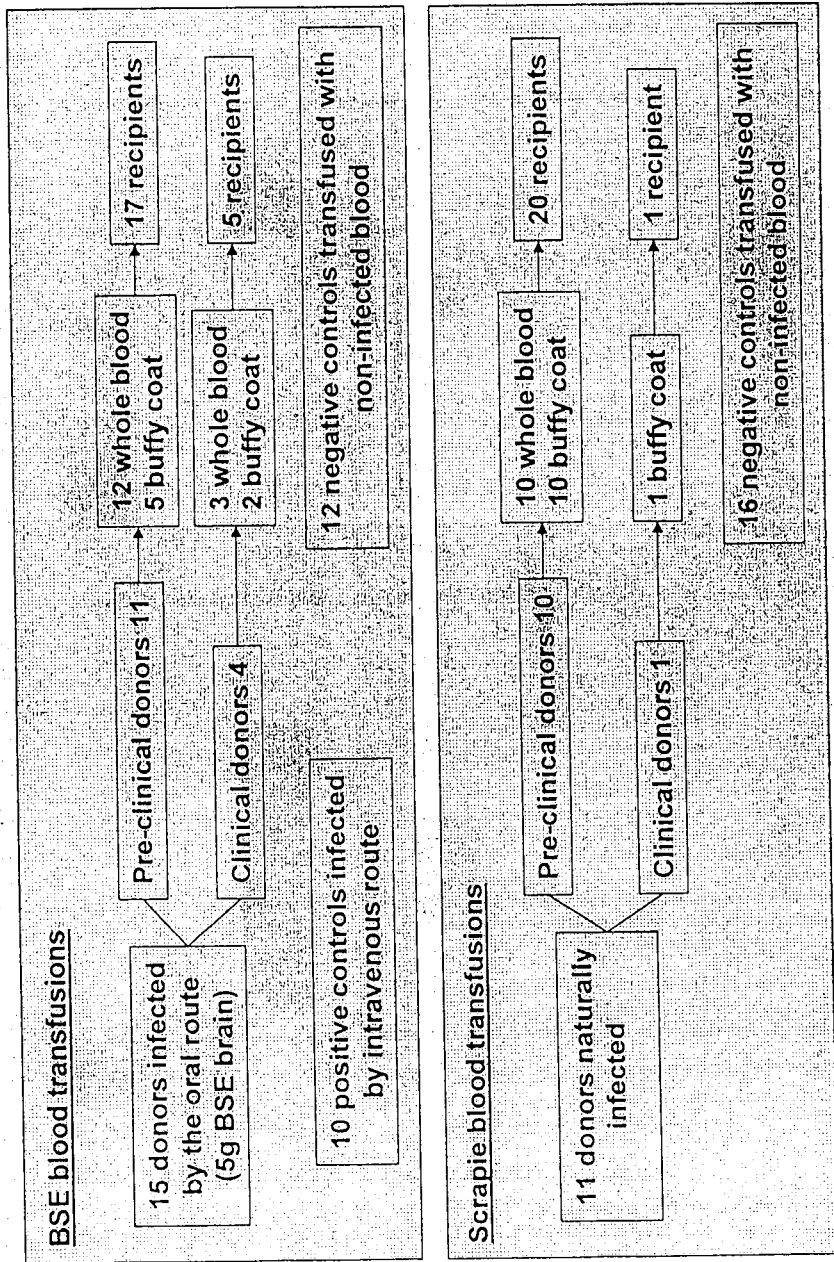
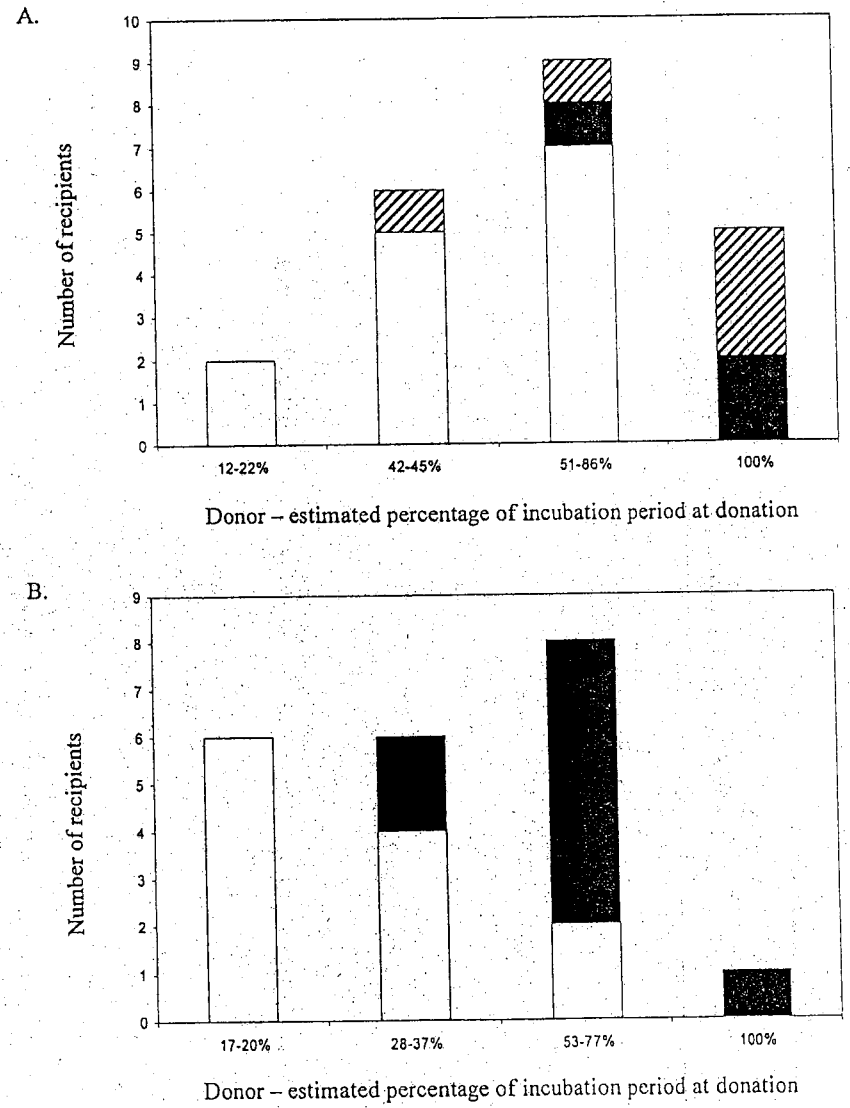


Figure 2.



医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2008年10月24日	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	別紙のとおり	研究報告の 公表状況	MMWR. 2008;57:1145-1148	公表国 米国	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
販売名(企業名)	別紙のとおり				
研究報告の概要	<p>問題点：輸血によるアナプラズマ症感染事例。過去に輸血によるアナプラズマ症の報告はあったが、本症例は血液ドナーに感染源が確認された初の事例。</p> <p>2007年11月、入院中のミネソタ州住民が <i>Anaplasma phagocytophilum</i> に感染しているとの報告を受けた。患者は68歳男性、慢性腎不全、乾癆性関節炎、強直性脊椎炎の既往があり、ステロイド投与を受けていた。入院する3週間前にマダニのいる地域へ旅行したが、咬まれたかどうかは不明である。2007年10月12日、膝関節形成術および滑膜切除術が行われたが、数時間後に手術部位から出血、INR および PPT 上昇を伴う凝固障害を来し、フィブリノーゲンおよび血小板数が減少、外科処置と輸血が行われた。10月12~21日、赤血球34単位、血小板4単位、新鮮凍結血漿14単位、寒冷沈降物7単位が輸血され、19日、敗血症および多臓器不全をきたし、セフトゾリン、ピペラシリン/タゾバクタム、バンコマイシン、レボフロキサシンが投与された。10月18、20、31日の血液培養、19、25日の尿培養検査はいずれも陰性であった。31日、血小板減少が進行(31日:178,000/mm³、11月5日:54,000/mm³)、翌11月1日には低血圧、尿路感染症による発熱を来し、レボフロキサシンとST合剤が投与された。入院22日目(11月3日)、末梢血塗抹検体から <i>A. phagocytophilum</i> の桑実胚が認められ、11月3~5日のPCRによるDNAアッセイにて <i>A. phagocytophilum</i> が確認され、GDCによりIgG抗体陽性も確認された。11月5日よりドキシサイクリンが投与され、血小板数は回復、10日には163,000/mm³となり、13日にリハビリ病棟へ移動、12月3日に退院した。この患者に輸血された血液ドナー(59名)の調査を行ったところ、64歳女性の血液がPCR、IFA検査により <i>A. phagocytophilum</i> 陽性と確認されたが、この女性は献血の前後1ヵ月間、発熱などの症状は認めていなかった。輸血後の発熱を伴う急性血小板減少症は、アナプラズマ症の可能性を考慮し、輸血による感染の疑いを州や地方の保健局に報告すべきと考える。</p>				記載なし
	報告企業の意見	今後の対応			
	別紙のとおり	今後とも関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図っていきたい。			

MedDRA/J ver.1.1

別紙

一般的名称	①人血清アルブミン、②人血清アルブミン*、③人血清アルブミン*、④人免疫グロブリン、⑤乾燥ベプシン処理人免疫グロブリン、⑥乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑦乾燥スルホ化人免疫グロブリン*、⑧乾燥濃縮人活性化プロテインC、⑨乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、⑩乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、⑪乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、⑫抗HBs人免疫グロブリン、⑬トロンビン、⑭フィブリノーゲン加第ⅤⅢ因子、⑮乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、⑯ヒスタミン加入免疫グロブリン製剤、⑰人血清アルブミン*、⑱人血清アルブミン*、⑲乾燥ベプシン処理人免疫グロブリン*、⑳乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体*、㉑乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
販売名(企業名)	①献血アルブミン20“化血研”、②献血アルブミン25“化血研”、③人血清アルブミン“化血研”*、④“化血研”ガンマーグロブリン、⑤献血静注グロブリン“化血研”、⑥献血ベニロン-I、⑦ベニロン*、⑧注射用アナトC2,500単位、⑨コンファクトF、⑩ノバクトM、⑪テタノセーラ、⑫ヘプトセーラ、⑬トロンビン“化血研”、⑭ボルヒール、⑮アンソロピンP、⑯ヒスタグロビン、⑰アルブミン20%化血研*、⑱アルブミン5%化血研*、⑲静注グロブリン*、⑳ノバクトF*、㉑アンソロピンP1500注射用
報告企業の意見	<p>アナプラズマ症はマダニにより媒介される発熱性疾患で、その病原体は顆粒球に特異的に感染する0.2~2μmの大きさの球状もしくは楕円状の偏性寄生性のグラム陰性桿菌である。1994年、米国で発熱性疾患患者の好中球の中にエーリキア様細菌の感染が認められ、ヒト顆粒球エーリキア症病原体[Human Granulocytic Ehrlichiosis (HGE) agent]と呼ばれるようになった。その後、1996年にはその病原体が分離報告され、さらに2001年には Ehrlichia 属から Anaplasma 属へと配置換えされて、<i>Anaplasma phagocytophilum</i> という学名が付された。それに伴って、昨今ではその病名もヒト顆粒球アナプラズマ症[Human Granulocytic Anaplasmosis (HGA)]と呼ばれている。<i>A. phagocytophilum</i> は、ヒトの他、ウマやヒツジなどにも感染し、アナプラズマ症を引き起こすことから「人獣共通感染症」病原体としても知られている。(http://idsc.nih.gov/iaar/27/312/dj312d.html) <i>A. phagocytophilum</i> によるアナプラズマ症の発生は欧米が中心であるが、2006年に日本においても <i>A. phagocytophilum</i> がマダニから検出されたことが初めて報告された。</p> <p>弊所で製造している全ての血漿分画製剤の製造工程には、約0.2μmの「無菌ろ過工程」および、<i>A. phagocytophilum</i> よりも小さいウイルスの除去を目的とした平均孔径19nm以下の「ウイルス除去ろ過工程」が導入されているので、仮に製造原料に <i>A. phagocytophilum</i> が混入していたとしても、これらの工程により除去されるものと考えられる。更に、これまでに本剤によるアナプラズマ症感染の報告例は無い。</p> <p>以上の点から、本剤はアナプラズマ症感染に対して一定の安全性を確保していると考え、今後とも関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図っていきたい。</p>

*現在製造を行っていない

107

108





MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

www.cdc.gov/mmwr

Weekly

October 24, 2008 / Vol. 57 / No. 42

Anaplasma phagocytophilum Transmitted Through Blood Transfusion — Minnesota, 2007

Anaplasma phagocytophilum, a gram-negative, obligate intracellular bacterium of neutrophils, causes human anaplasmosis, a tickborne rickettsial disease formerly known as human granulocytic ehrlichiosis (1). In November 2007, the Minnesota Department of Health was contacted about *A. phagocytophilum* infection in a hospitalized Minnesota resident who had recently undergone multiple blood transfusions. Subsequent investigation indicated the infection likely was acquired through a transfusion of red blood cells. This report describes the patient's clinical history and the epidemiologic and laboratory investigations. Although a previous case of transfusion-transmitted anaplasmosis was reported (2), this is the first published report in which transfusion transmission of *A. phagocytophilum* was confirmed by testing of the recipient and a donor. Although polymerase chain reaction (PCR) assays provided reliable evidence of transmission in this case, no cost-effective method for screening blood donors for *A. phagocytophilum* exists. Screening donors for a recent history of tick bite is not likely to be sensitive or specific because such exposures are common and often not recalled by persons with anaplasmosis (3). Physicians should consider the possibility of anaplasmosis in patients who develop posttransfusion acute thrombocytopenia, especially if accompanied by fever, and should report suspected transfusion-associated cases to health authorities.

Case Report

The patient, a male aged 68 years with a medical history of chronic renal insufficiency, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and corticosteroid therapy, underwent elective knee arthroplasty and synovectomy on October 12, 2007. Three weeks before his hospitalization, the patient had traveled to an area where blacklegged ticks (*Ixodes* spp.) were endemic, but he did not spend time outdoors and had no known tick

bites. Several hours after the procedure, the patient developed bleeding at the surgical site and associated coagulopathy, indicated by elevated international normalized ratio (INR) and partial thromboplastin time (PTT) and by decreased fibrinogen and platelet counts. The extensive hemorrhage required two surgical evacuations of hematoma from the knee, popliteal artery embolization, and transfusion of multiple blood components. During October 12–21, the patient received 34 units of nonleukoreduced red blood cells (RBC), 4 units of leukocyte-reduced apheresis platelets, 14 units of fresh frozen plasma (FFP), and 7 units of cryoprecipitate. The components came from 59 individual blood donors; all donations were collected by Memorial Blood Centers (St. Paul, Minnesota). On October 19, the patient developed sepsis and multisystem failure. He was treated empirically with antibiotics (cefazolin, piperacillin/tazobactam, vancomycin, and levofloxacin). Blood cultures were negative on October 18, 20, and 31, and urine cultures were negative on October 19 and 25.

On October 31, the patient was found to have worsening thrombocytopenia. His platelet count declined from 178,000/mm³ on October 31 to 54,000/mm³ on November 5. On November 1, he developed hypotension and fever attributed to urinary tract infection. He was treated with levofloxacin and sulfamethoxazole/trimethoprim and was afebrile by November 3. On November 3, 22 days after admission, a peripheral blood smear from the patient demonstrated inclusions compatible with

INSIDE

- 1148 Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine — Worldwide, 2000–2008
- 1152 Update: Creutzfeldt-Jakob Disease Associated with Cadaveric Dura Mater Grafts — Japan, 1978–2008
- 1155 QuickStats

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

The MMWR series of publications is published by the Coordinating Center for Health Information and Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA 30333.

Suggested Citation: Centers for Disease Control and Prevention. Article title. MMWR 2008;57:inclusive page numbers.

Centers for Disease Control and Prevention

- Julie L. Gerberding, MD, MPH
Director
- Tania Popovic, MD, PhD
Chief Science Officer
- James W. Stephens, PhD
Associate Director for Science
- Steven L. Solomon, MD
Director, Coordinating Center for Health Information and Services
- Jay M. Bernhardt, PhD, MPH
Director, National Center for Health Marketing
- Kathleen E. Lippman, PhD
Deputy Director, National Center for Health Marketing

Editorial and Production Staff

- Robert F. Cook, MD, MPH
Editor, MMWR
- Quinn T. Davis, MD, MPH
Managing Editor, MMWR
- Michelle A. Williams, PhD
Deputy Managing Editor, MMWR
- Debra L. Vetter, PhD
Deputy Managing Editor, MMWR
- Michael G. Meador, MD
Deputy Managing Editor, MMWR
- Stephanie Springer
Visual Information Specialist
- Kimberly B. Smith, MEd
Quinn E. Dean, MBA
RBF, RLS, RPH
Information Technology Specialist

Editorial Board

- William R. Roper, MD, MPH, MSPH, University of Chicago
- Virginia A. Caine, MD, Indiana University
- David W. Brown, MD, Centers for Disease Control and Prevention
- William E. Halperin, MD, MPH, Centers for Disease Control and Prevention
- Margaret A. Hamburg, MD, Washington, DC
- King K. Holmes, MD, PhD, Centers for Disease Control and Prevention
- Deborah Holmquist, PhD, Centers for Disease Control and Prevention
- John S. Halperin, PhD, Centers for Disease Control and Prevention
- Denise C. Mace, MD, Michigan State University
- Eric Muller, MPH, Oklahoma City, OK
- James O. Jahnke, MD, MPH, Des Moines, IA
- Patrick L. Remington, MD, MPH, Madison, WI
- Billie K. Riney, DPH, Chapel Hill, NC
- John S. Rupp, MD, MPH, Seattle, WA
- William Schaffner, MD, Nashville, TN
- Ann Schuchat, MD, Atlanta, GA
- Dore E. Snider, MD, MPH, Atlanta, GA
- John W. Ward, MD, Atlanta, GA

A. phagocytophilum morulae in neutrophils. Retrospective review of an October 15 blood smear from the patient showed no evidence of intracellular morulae. Whole blood specimens from November 3–5 were positive for *A. phagocytophilum* DNA by PCR assays conducted at the Mayo Medical Laboratory, Minnesota Department of Health, and CDC. Serum from November 3–5 was tested at CDC and found to be weakly positive by indirect immunofluorescence assay (IFA) (titer 1:64) for immunoglobulin G (IgG) antibodies to *A. phagocytophilum*. Doxycycline treatment was begun on November 5. The patient's platelet count steadily improved and returned to a normal level of 163,000/mm³ on November 10. Pretransfusion blood samples and serum from the patient's convalescence period were not available for further testing. The patient improved clinically and was transferred to a rehabilitation unit on November 13. After rehabilitation, the patient was discharged on December 3, 2007.

Epidemiologic and Laboratory Investigation

In early November, Memorial Blood Centers began an investigation to identify whether any of the 59 blood donors associated with the 34 RBC, 4 platelet, 14 FFP, and 7 cryoprecipitate units had evidence of *A. phagocytophilum* infection. Paired whole blood specimens from the original donations had been retained from all 34 RBC donors and eight of 14 FFP donors and were available for PCR testing. During November 2007–March 2008, Memorial Blood Centers also collected postdonation blood samples for serologic testing and information on recent illness history and potential tick exposure from 53 of the 59 donors. In addition, plasma components from two FFP donors and two cryoprecipitate donors who donated again during December 2007–January 2008 were retained for serologic testing. The whole blood specimens retained from initial donation were tested by PCR, followed by sequencing of the PCR amplicons at CDC. Serum and plasma specimens were tested by IFA for IgG antibodies to *A. phagocytophilum*.

PCR and IFA tests on samples from a female RBC donor aged 64 years were positive for *A. phagocytophilum* infection (Table). *A. phagocytophilum* DNA was found in an RBC product donated by this woman on September 28 and transfused to the patient on October 13. IgG IFA titers to *A. phagocytophilum* were 1:512 and 1:256, respectively, in subsequent sera collected November 17 and December 18. The donor did not recall being bitten by a tick, but had spent time in wooded areas of northeast Minnesota where anaplasmosis is endemic within the month before her donation. She reported no history of fever during the month before or after her donation. No other patients received blood components from her donation.

TABLE. Polymerase chain reaction (PCR) and immunofluorescence assay (IFA) results* for *Anaplasma phagocytophilum* testing of transfusion blood products from 59 donors — Minnesota, 2007

Blood product	PCR	IFA	No. of donors
Red blood cells (n = 34)	+	1:512 [†]	1
	—	1:64	2
	—	<1:32	31
Apheresis platelets (n = 4)	NA [‡]	<1:32	4
Fresh frozen plasma (n = 14)	—	<1:32	6
	—	NA	2
	NA	<1:32	6
Cryoprecipitate (n = 7)	NA	<1:32	7

* Results from PCR testing by CDC of 42 whole blood segments retained from the original donations and IFA testing of 57 serum or plasma specimens submitted after the original donation.

[†] IFA titers 1:64 and higher were considered positive.

[‡] Test results not available.

No whole blood samples from other tested donors were PCR positive for *A. phagocytophilum*. Sera from two RBC donors were weakly positive by IFA (titer 1:64), but their respective whole blood samples from the original transfused units were PCR negative. These two donors did not live on wooded property and reported they had no tick exposure or illness during the 2 months before donation. Available postdonation serum samples from other donors were negative for *A. phagocytophilum* by IFA (titer <1:32).

Reported by: M Kemperman, MPH, D Neitzel, MS, Minnesota Dept of Health; K Jensen, J Gorlin, MD; E Perry, MD; Memorial Blood Centers, Saint Paul; T Myers, MD; T Miley, MD; Park Nicollet Methodist Hospital, Saint Louis Park, Minnesota; J McQuiston, DVM, ME Eremeeva, MD, PhD, ScD, W Nicholson, PhD, J Singleton, National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases; J Adjemian, PhD, EIS Officer, CDC.

Editorial Note: *A. phagocytophilum*, the causative agent of anaplasmosis, typically is transmitted to humans by infected *Ixodes* spp. ticks. In wooded areas of the United States, *A. phagocytophilum* is transmitted by the blacklegged tick (*Ixodes scapularis*) in the Northeast and upper Midwest and by the western blacklegged tick (*Ixodes pacificus*) on the West Coast. In infected persons who are asymptomatic, illness onset occurs 5–21 days after a bite from an infected tick. Initial presentation typically includes sudden onset of fever, headache, malaise, and myalgia, often accompanied by thrombocytopenia, leukopenia, and elevated liver transaminases. Severe infections can include prolonged fever, shock, confusion, seizures, pneumonitis, renal failure, hemorrhages, opportunistic infections, and death (1). Anaplasmosis and other tickborne diseases, including human ehrlichiosis, Rocky Mountain spotted fever, and babesiosis, caused by *Ehrlichia chaffeensis* or *Ehrlichia ewingii*, *Rickettsia rickettsii*, and *Babesia* spp., respectively, represent a potential risk for transmission via blood transfusion in the United States (2–6).

The case described in this report provides strong presumptive evidence that *A. phagocytophilum* infection in this patient was acquired through blood transfusion. Pretransfusion blood samples and convalescent serum from the transfusion recipient were not available for PCR or serologic testing to demonstrate conclusively that the patient was free of *A. phagocytophilum* infection before his hospitalization on October 12. However, the patient reported limited outdoor exposure that might include potential tick contact during the 3 weeks before hospitalization, and a blood smear collected 3 days after hospital admission showed no evidence of intracellular morulae. The timing of events and the expected incubation period for anaplasmosis (5–21 days) suggest that the patient's exposure most likely occurred during hospitalization. *A. phagocytophilum* DNA was found in a retained sample from the implicated RBC product that was transfused to the recipient, providing strong evidence that this was the likely route of disease transmission to the blood transfusion recipient.

Some blood transfusion recipients (i.e., those who are immune compromised) likely are at increased risk for developing severe complications associated with tickborne diseases. Both *A. phagocytophilum* and *E. chaffeensis* can survive in refrigerated RBCs, and possible transfusion-transmission cases have been reported for anaplasmosis (Minnesota Department of Health, unpublished data, 1998) (2,3,5,6). However, because of the rarity of transfusion-associated cases, concerns regarding the specificity of available tests, (none of which are approved by the Food and Drug Administration), and the economic costs associated with implementation, the U.S. blood supply is not routinely screened for tickborne disease using laboratory methods (7).

As a method to reduce the risk for certain pathogens in blood products, blood banks often defer donations if the potential donor is ill at the time of donation. However, persons infected with tickborne disease might experience mild illness or have asymptomatic infection, as was the case with the implicated donor in this report (1,3). Screening donors for a recent history of tick bite is unlikely to identify high-risk donors, because this type of exposure frequently is not recalled by persons with anaplasmosis (3). In this case, the implicated donor did not recall a tick bite, although she did report contact with wooded habitat in an anaplasmosis-endemic area. Nearly 75% of the other blood donors in this investigation reported similar outdoor contact, making the screening of blood donors for tick-related exposures poorly predictive for possible infection. Because *Ehrlichia* and *Anaplasma* are associated with white blood cells, leukoreduction techniques would be expected to reduce the risk for *Ehrlichia* and *Anaplasma* transfusion-transmission through RBC components (5,8). In the absence of effective screening tools to identify donors or products infected with

the organisms, physicians should weigh the benefits of using leukoreduced blood components, to potentially reduce the risk for *Ehrlichia* and *Anaplasma* transmissions.

Although transfusion-associated transmission of *A. phagocytophilum* appears to be rare, reported incidences of anaplasmosis and other tickborne diseases are increasing in the United States (1). A record 322 cases of anaplasmosis were reported in Minnesota in 2007 (6.2 cases per 100,000 population) (9). As the incidence of tickborne diseases increases, physician vigilance for possible transmission of these agents via transfusions also should increase. In addition to other more common etiologies, physicians should suspect possible rickettsial infection if transfusion recipients develop acute thrombocytopenia posttransfusion, especially if accompanied by fever. Such signs should lead to rapid assessment for rickettsial agents and empiric treatment with doxycycline (1). Although insensitive, blood smear can provide timely support for a presumptive diagnosis of anaplasmosis, followed by IFA or PCR to confirm the diagnosis (1). Similarly, babesiosis should be suspected in patients who develop hemolytic anemia and fever posttransfusion (3,4).

Anaplasmosis and ehrlichiosis are nationally notifiable diseases. Suspected cases of tickborne rickettsial diseases should be reported promptly to the state or local health department, and suspected transfusion-associated transmission should be reported to the supplying blood center and appropriate public health authorities.

Acknowledgments

The findings in this report are based, in part, on contributions by G Liu, PhD, and K Smith, DVM, PhD, Minnesota Dept of Health; M Kuchner, MD, National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases, and S Holzbauer, DVM, Coordinating Officer for Terrorism Preparedness and Emergency Response, CDC.

References

1. CDC. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis—United States. MMWR 2006;55:(No. RR-4).
2. Eastlund T, Persing D, Mathiesen D, et al. Human granulocytic ehrlichiosis after red cell transfusion. *Transfusion* 1999;39:1175.
3. McQuiston JH, Childs JE, Chamberland ME, Tabor E. Transmission of tickborne agents of disease by blood transfusion: a review of known and potential risks in the United States. *Transfusion* 2000;40:274–84.
4. Hernaldsen BL, Neitzel DF, Gorlin JB, et al. Transmission of *Babesia microti* in Minnesota through four blood donations from the same donor over a 6-month period. *Transfusion* 2002;42:1154–8.
5. McKechnie DB, Slater KS, Childs JE, Massing RF, Paddock CD. Survival of *Ehrlichia chaffeensis* in refrigerated, ADSOL-treated RBCs. *Transfusion* 2000;40:1041–7.
6. Kajantapour F, Chowdhury I, Wormser GE, Agüero-Rosenfeld ME. Survival of the human granulocytic ehrlichiosis agent under refrigeration conditions. *J Clin Microbiol* 2000;38:2398–9.
7. AuBuchon JP. Meeting transfusion safety expectations. *Ann Intern Med* 2005;143:537–8.

8. Mettelle FC, Salata KF, Belanger KJ, Casleton BG, Kelly DJ. Reducing the risk of transfusion-transmitted rickettsial disease by WBC filtration, using *Orientia tsutsugamushi* in a model system. *Transfusion* 2000;40:290–6.
9. CDC. Final 2007 reports of nationally notifiable infectious diseases. MMWR 2008;57:901, 903–13.

Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine — Worldwide, 2000–2008

Pneumococcal disease is a leading cause of childhood morbidity and mortality globally, causing an estimated 0.7–1.0 million deaths annually among children aged <5 years (1). A pneumococcal conjugate vaccine (PCV) that includes seven pneumococcal serotypes (PCV7) first became available in 2000. Studies in the United States have demonstrated that introduction of universal vaccination with PCV7 resulted in a 77% decrease in invasive pneumococcal disease among children aged <5 years and a 39% decrease in hospital admissions for pneumonia among children aged <2 years (2,3). A similar vaccine with two additional serotypes was highly efficacious against pneumonia and invasive disease in clinical trials in Africa and, in one trial, reduced all-cause mortality among children by 16% (4). Low-income countries, which account for >97% of pneumonia cases in children aged <5 years (5), will benefit most from introduction of PCV. This report summarizes the progress made in introducing PCV7 worldwide. As of August 2008, 26 countries offered PCV7 to all children as part of national immunization programs or had PCV7 in widespread use (i.e., with estimated national coverage >50%); however, none of these countries is a low-income or lower-middle income country. The World Health Organization (WHO) and UNICEF have recognized the safety and effectiveness of PCVs and recommend that these vaccines for young children be included in national immunization programs (1). Overcoming the challenges to global introduction remains an urgent public health priority.

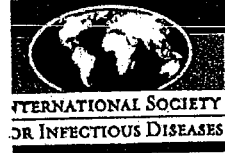
WHO recommends including PCV in national immunization programs (i.e., routine vaccination of all young children with PCV), particularly in countries where all-cause mortality among children aged <5 years is >50 per 1,000 live births or where >50,000 children die annually from any cause (1). In addition, because persons infected with human immunodeficiency virus (HIV) are up to 300 times more likely to have pneumococcal disease than those who are HIV negative (6), WHO recommends that countries with a high prevalence of HIV infection make the introduction of PCV a priority.

Only one PCV, the 7-valent formulation (PCV7), is currently licensed for use worldwide; new formulations of PCV (10-valent or 13-valent) are scheduled to become available

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2008. 9. 16	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	解凍人赤血球濃厚液	研究報告の公表状況	2008. 9. 16	公表国 WHO	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 解凍人赤血球濃厚液「日赤」 照射解凍人赤血球濃厚液「日赤」 解凍人赤血球-LR「日赤」 照射解凍人赤血球-LR「日赤」 血液を介するウイルス、 細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク
販売名(企業名)	解凍人赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍人赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 解凍人赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍人赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社)	研究報告の公表状況 ○インフルエンザA型ウイルス(H1N1)、オセルタミビル耐性・南半球 タミフル(oseltamivir)耐性型の“通常の”季節性インフルエンザが急速に拡大しており、今年の冬(2008～2009)のインフルエン ザ株の制御に当該薬剤が効果を示さない可能性がある。 H1N1株に感染した南アフリカ人患者107名全員がタミフルに耐性を示す変異株を保有していた。タミフルを服用していた患者は 1名のみであった。 H1N1ウイルスの変異は、2007年の第4四半期～2008年3月31日に34カ国(主に北半球の国々)7528検体の検査では16%であつ たのに対し、2008年8月1日～20日の期間に、12カ国(主に南半球の国々)788検体の検査では、242名(31%)であった。 タミフル耐性型インフルエンザは、2007年1月に初めてノルウェーで蔓延がWHOに報告されて以来、ヨーロッパ、北米、南米、 アフリカ、アジア、オーストラリアの40カ国で報告されている。 タミフル等の抗ウイルス薬剤は、パンデミックが発現・蔓延後、ワクチンが開発されるまでの3ヶ月以上の期間、主要な治療手段で あり、タミフルはWHOや世界各国の政府によって備蓄されている。 スウェーデンの研究チームは、ヒトで発症する別のウイルスと耐性型ウイルスが組み合わされた場合、タミフル耐性株に突然変異す る可能性があると述べた。			
報告企業の意見	南アフリカをはじめとした南半球の各国において、タミフル (oseltamivir)耐性型の“通常の”季節性インフルエンザが急速 に拡大しているとの報告である。	今後の対応 タミフル耐性インフルエンザウイルスが拡大しているという情報は、公 衆衛生上及び血液事業への影響が大きき、嚴重な注意が必要であ る。今後引き続き情報の収集に努める。			

(19)



Navigation
Home
Subscribe/Unsubscribe
Search Archives
Announcements
Calls/Alerts
Calendar of Events
Outbreaks
Submit Info
FAQs
Who's Who
Keywords
Contact ProMED-mail
Links
Institutions
About ProMED-mail

about ISID | membership | programs | publications | resources | 13th ICID | site map



Archive Number 20080825.2648

Published Date 25-AUG-2008

Subject PRO/EDR> Influenza A (H1N1) virus, oseltamivir resistance (06); S.Hemisphere

INFLUENZA A (H1N1) VIRUS, OSELTAMIVIR RESISTANCE (06); SOUTHERN HEMISPHERE

A ProMED-mail post
<<http://www.promedmail.org>>
ProMED-mail is a program of the
International Society for Infectious Diseases
<<http://www.isid.org>>

Date: Mon 25 Aug 2008

Source: stuff.co.nz, New Zealand Press Association (NZPA) report [edited]
<<http://www.stuff.co.nz/4667440all.html>>

Tamiflu (oseltamivir) resistant forms of the "ordinary" seasonal influenza are rapidly spreading and the drug may be ineffective in fighting the dominant flu strain in South Africa this winter [2008-2009]. World Health Organisation (WHO) data show tests on 107 people in South Africa with the H1N1 strain, one of the 3 most common flu viruses in humans, found all had a mutant [virus] resistant to Tamiflu. Only one patient was taking Tamiflu at the time.

Tests on 788 samples taken from H1N1 flu patients in 12 countries, mostly in the southern hemisphere, from 1 Apr to 20 Aug 2008 found that 242, or 31 percent, had the H274Y mutation [in the neuraminidase protein gene] associated with Tamiflu resistance, the WHO said. Southern hemisphere incidence of the mutation in tests on the H1N1 virus ranged from 100 percent in South Africa to 13 percent in Chile, compared with a resistance rate of 16 percent found in 7528 samples tested from the last quarter of 2007 to [31 Mar 2008] in 34 countries, mostly in the northern hemisphere.

"What we're seeing is the [spread] of the resistance gene and the distribution of it throughout the world," said Lance Jennings, a clinical virologist with the Canterbury District Health Board [New Zealand], who is chairman of the Asia-Pacific Advisory Committee on Influenza. "We have a lot to learn about the molecular epidemiology of influenza viruses." The Tamiflu-resistant form of flu has been reported in 40 countries in Europe, North and South America, Africa, Asia, and Australia since widespread resistance to the [drug] was first reported to the WHO by Norway in January [2007].

Until bird flu vaccines are developed for the specific pandemic influenza virus once it evolves and starts spreading, work likely to take 3 months or more, Tamiflu and another retroviral treatment, Relenza, are the main medical weapons to battle pandemic flu. Tamiflu is being stockpiled by the WHO and governments around the world for use in the event of a pandemic, and to treat the H5N1 avian flu strain that has infected humans in 15 of the 60 countries to which it has spread.

Last year [2007], Swedish researchers warned that sewage systems do not break down Tamiflu, and that the drug was being discharged in rivers and streams used by the waterfowl thought to be the main carriers of avian flu. They urged doctors not to over-prescribe Tamiflu to avoid creating resistance in avian flu carried by ducks. If those viruses combined with other viruses that made humans sick they could mutate into strains resistant to Tamiflu, they said early in 2007.

Health Minister David Cunliffe said this year [2008] that 103 of the 1229 treatment courses of Tamiflu the Government had bought at a cost of [USD] 300 000 had reached their expiry dates.

--
Communicated by:
ProMED-mail Rapporteur Mary Marshall

(Oseltamivir (brand name Tamiflu) is a medication that decreases the spread of influenza A and B viruses. Neuraminidase is an enzyme that enables the influenza virus to spread from infected cells to healthy cells. Oseltamivir blocks the action of neuraminidase (that is, Tamiflu is a neuraminidase inhibitor) thereby reducing the spread of influenza. By preventing the spread of virus from cell to cell, the symptoms and duration of influenza infection are reduced. On average, oseltamivir reduces the duration of symptoms by one and a half days if treatment is started within 48 hours after symptoms begin. Thereafter it becomes less effective.

As far as is known Tamiflu-resistant influenza A virus does not exhibit any enhanced or decreased virulence.

The final paragraph of the report above reveals a weakness inherent in the strategy of maintaining stockpiles of Tamiflu to combat seasonal and avian influenza; namely, the drug has a limited shelf life. - Mod.CP]

[see also:

Influenza A (H1N1) virus, oseltamivir resistance (05): China (HK)
20080203.0438

Influenza A (H1N1) virus, oseltamivir resistance (04): CA, USA 20080202.0428

Influenza A (H1N1) virus, oseltamivir resistance (03): corr. 20080203.0430

Influenza A (H1N1) virus, oseltamivir resistance (03) 20080201.0399

Influenza A (H1N1) virus, oseltamivir resistance (02): Europe 20080129.0371

Influenza A (H1N1) virus, oseltamivir resistance - Norway 20080128.0361

2007

Avian influenza, human (101): Indonesia, Tamiflu resistance 20070622.2021

Influenza B virus, neuraminidase inhibitor resistance 20070404.1143

Avian influenza, human (15): Egypt, drug resistance 20070119.0253

Avian influenza, human (15): Egypt, drug resistance 20070118.0238

2006

Avian influenza, human (162): oseltamivir resistance 20061010.2907

2005

Avian influenza, human - East Asia (203): Tamiflu resistance 20051222.3659

Influenza viruses, drug resistance (06) 20051016.3021

Influenza viruses, drug resistance (05) 20051015.3014

Influenza viruses, drug resistance (04) 20051015.2999

Influenza viruses, drug resistance (03) 20051007.2924

Influenza viruses, drug resistance (02): RFI 20051001.2878

Influenza viruses, drug resistance 20050930.2863

2004

Avian influenza A (H5N1) virus, drug resistance (02) 20040127.0316

Avian influenza A (H5N1) virus, drug resistance 20040125.0298

2001

Influenza virus, neuraminidase inhibitor resistance (02) 20010928.2372

Influenza virus, neuraminidase inhibitor resistance 20010926.2350

.....cp/mj/jw

ProMED-mail makes every effort to verify the reports that are posted, but the accuracy and completeness of the information, and of any statements or opinions based thereon, are not guaranteed. The reader assumes all risks in using information posted or archived by ProMED-mail. ISID and its associated service providers shall not be held responsible for errors or omissions or held liable for any damages incurred as a result of use or reliance upon posted or archived material.

Become a ProMED-mail Premium Subscriber at

<http://www.isid.org/ProMEDMail_Premium.shtml>

Visit ProMED-mail's web site at <<http://www.promedmail.org>>. Send all items for posting to: promed@promedmail.org (NOT to an individual moderator). If you do not give your full name and affiliation, it may not be posted. Send commands to subscribe/unsubscribe, get archives, help, etc. to: majordomo@promedmail.org. For assistance from a human being send mail to: owner-promed@promedmail.org.

[about ISID](#) | [membership](#) | [programs](#) | [publications](#) | [resources](#)
[13th ICID](#) | [site map](#) | [ISID home](#)

©2001,2008 International Society for Infectious Diseases
All Rights Reserved.

Read our [privacy guidelines](#).

Use of this web site and related services is governed by the [Terms of Service](#).

感染症定期報告の報告状況(2008/12/1~2009/2/28)

血対ID	受理日	報告者名	一般名	生物由来成分名	原材料名	原産国	含有区分	文献	症例	適正使用指図
90064	2008/12/01	日本赤十字社	解冻人赤血球濃厚液	解冻人赤血球濃厚液	人血液	日本	有効成分	有	無	無
90065	2008/12/11	ベネシス	ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	破傷風抗毒素	人血清	米国	有効成分	有	無	無
90066	2008/12/16	化学及血清療法研究所	乾燥ベブシン処理人免疫グロブリン	ベブシン処理人免疫グロブリンG分	ヒト血液	日本	有効成分	有	無	無
90067	2008/12/16	化学及血清療法研究所	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	スルホ化人免疫グロブリンG	ヒト血液	米国、日本	有効成分	有	有	有
90068	2008/12/17	日本赤十字社	人全血液	人全血液	人血液	日本	有効成分	有	無	無
90069	2008/12/17	日本赤十字社	人赤血球濃厚液	人赤血球濃厚液	人血液	日本	有効成分	有	有	無
90070	2008/12/17	日本赤十字社	洗浄人赤血球濃厚液	洗浄人赤血球濃厚液	人血液	日本	有効成分	有	有	無
90071	2008/12/17	日本赤十字社	-	合成血	人血液	日本	有効成分	有	無	無
90072	2008/12/17	日本赤十字社	抗HBs人免疫グロブリン	抗HBs人免疫グロブリン	人血液	日本	有効成分	有	無	無
90073	2008/12/25	バクスター	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン	人免疫グロブリンG	人血漿	米国	有効成分	無	有	無
90074	2008/12/25	バクスター	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン	人血漿アルブミン	人血漿	米国	添加物	無	有	無
90075	2009/01/09	ベネシス	人パプタゲロビン	人パプタゲロビン	人血液	日本	有効成分	有	無	無
90076	2009/01/09	富士フイルム大塚製薬	テクネチウム大塚製薬人血清アルブミンRIファーマ	テクネチウム大塚製薬人血清アルブミン(99mTc)	ヒト血液	日本	有効成分	有	無	無
90077	2009/01/21	CSEベベリン	乾燥凝縮人アンチトロンビンIII	乾燥凝縮人アンチトロンビンIII	ヒト血液	米国、ドイツ、オーストリア	有効成分	有	有	有
90078	2009/01/26	日本製薬	乾燥人血液凝固第X因子複合体	血液凝固第X因子複合体	人血液	日本	有効成分	有	無	無
90079	2009/01/28	バクスター	加熱人血漿たん白	人血漿アルブミン	人血漿	米国	有効成分	無	無	無
90080	2009/01/28	バクスター	ルリオグロコグ アルファ(遺伝子組換え)	ルリオグロコグ アルファ(遺伝子組換え)	遺伝子組換えチマインズハムスター胚細胞株	該当なし	有効成分	無	無	無
90081	2009/01/29	バクスター	ルリオグロコグ アルファ(遺伝子組換え)	人血漿アルブミン	人血漿	米国	添加物	無	無	無
90082	2009/01/29	バクスター	ルリオグロコグ アルファ(遺伝子組換え)	培養補助剤(抗凝阻因子モノクローナル抗体製造用-2)	ウシ胎盤	米国又はカナダ	製造工程	無	無	無
90083	2009/01/29	バクスター	ルリオグロコグ アルファ(遺伝子組換え)	培養補助剤(抗凝阻因子モノクローナル抗体製造用-1)	ウシ血液	米国	製造工程	無	無	無
90084	2009/01/29	バクスター	ルリオグロコグ アルファ(遺伝子組換え)	ウシ胎盤血清(抗凝阻因子モノクローナル抗体製造用)	ウシ胎盤血清	オーストラリア	製造工程	無	無	無
90085	2009/01/29	バクスター	ルリオグロコグ アルファ(遺伝子組換え)	ウシ血清アルブミン	ウシ血液	米国	製造工程	無	無	無
90086	2009/01/29	バクスター	ルリオグロコグ アルファ(遺伝子組換え)	ウシ胎盤血清(抗凝阻因子モノクローナル抗体製造用)	ウシ胎盤血清	米国	製造工程	無	無	無
90087	2009/01/29	バクスター	ルリオグロコグ アルファ(遺伝子組換え)	アプロチニン	ウシ胎盤	ニュージーランド	製造工程	無	無	無

B 個別症例報告概要

- 総括一覧表
- 報告リスト

個別症例報告のまとめ方について

個別症例報告が添付されているもののうち、個別症例報告の重複を除いたものを一覧表の後に添付した(国内症例については、資料3において集積報告を行っているため、添付していない)。

血対ID	受理日	報告者名	一般名	生物由来成分名	原材料名	原産国	含有区分	文献	症例	適正使用措置
90088	2009/02/10	富士フィルムRiファーマ	ヨウ化人血清アルブミン(131I)	ヨウ化人血清アルブミン(131I)	ヒト血液	日本	有効成分	有	無	無
90089	2009/02/12	ベネシス	乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	ヤキIgG	ヤキ血液	オーストラリア	製造工程	無	無	無
90090	2009/02/20	化学及血清療法研究所	乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子	血液凝固第VIII因子	ヒト血液	日本	有効成分	有	無	無
90091	2009/02/20	化学及血清療法研究所	乾燥人血液凝固第IX因子複合体 乾燥濃縮人血液凝固第IX因子 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII 人免疫グロブリン フィブリノゲン加第XIII因子 乾燥濃縮人活性化プロテインC ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤 トロンピン 乾燥スルホ化人免疫グロブリン 人血清アルブミン 乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン	ヘパリンナトリウム	ブタ腸粘膜	中国、フランス、米国、カナダ	製造工程	無	無	無
90092	2009/02/23	日本製薬	①加糖人血清たん白 ②人血清アルブミン(5%) ③人血清アルブミン(20%) ④人血清アルブミン(25%) ⑤乾燥ポリオネレングリコール処理人免疫グロブリン ⑥トロンピン ⑦乾燥濃縮人アンチトロンビンIII ⑧人免疫グロブリン ⑨乾燥人血液凝固第IX因子複合体	ヘパリン	ブタ腸粘膜	ブラジル	①-④製造工程 ⑤添加物・製造工程	無	無	無
90093	2009/02/24	バクスター	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	遺伝子組換え	一	有効成分	無	無	無
90094	2009/02/25	OSLベリン	人血清アルブミン(20%)	人血清アルブミン(20%)	ヒト血液	米国、オーストラリア	有効成分	有	有	無
90095	2009/02/25	OSLベリン	人血清アルブミン 乾燥濃縮第VIII因子 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	ヘパリンナトリウム	ブタ腸粘膜	中国	製造工程	有	有	有

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	経過	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第11回	11-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	33	2008/7/20	未回復	自発報告	当該製品	平成20年11月5日 識別番号 A-08000486 報告対象外報告 MedDRA ver. 11.1
			C型肝炎	日本	女	33	2008/7/20	未回復	自発報告	当該製品	平成20年10月10日 識別番号 A-08000486 完了報告 MedDRA ver. 11.0
			C型肝炎	日本	女	33	2008/7/2	不明	自発報告	当該製品	平成20年8月7日 識別番号 A-08000486 未完了報告 MedDRA ver. 11.0
第5回	7	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	70	2005/6/10	回復	自発報告	当該製品	平成17年7月19日 識別番号 A-05000058 取り下げ報告 MedDRA ver. 8.0
			C型肝炎	日本	女	70	2005/6/10	回復	自発報告	当該製品	平成17年6月23日 識別番号 A-05000058 未完了報告 MedDRA ver. 8.0
第6回	6	感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス性肺炎	日本	男	71	2005/5/21	軽快	自発報告	当該製品	平成17年10月3日 識別番号 A-05000049 取り下げ報告 MedDRA ver. 8.0
			サイトメガロウイルス性肺炎	日本	男	71	2005/5/21	軽快	自発報告	当該製品	平成17年6月17日 識別番号 A-05000049 未完了報告 MedDRA ver. 8.0

	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
	4	感染症および 寄生虫症	ブドウ球菌感染	日本	女	1	2004/11/24	軽快	自発報告	当該製品	平成17年7月19日 識別番号 A-0500029 完了報告 MedDRA ver. 8.0
第4回	5	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	日本	女	28	2004/12/X	不明	自発報告	当該製品	平成17年1月18日 識別番号 A-04000290 平成18年3月14日 取り下げ報告 MedDRA ver. 7.1
	4	感染症および 寄生虫症	ブドウ球菌感染	日本	女	1	2004/11/24	軽快	自発報告	当該製品	平成17年5月10日 識別番号 A-0500029 未完了報告
第3回	3	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	日本	男	79	2003/10/X	未回復	症例報告	当該製品	平成16年7月14日 識別番号 A-0400082 完了報告
第2回	2	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	日本	男	76	2003/8/4	未回復	症例報告	当該製品	平成16年2月4日 識別番号 A-0300113 完了報告
	1	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	日本	女	55	2004/1/9	未回復	症例報告	当該製品	平成16年4月9日 識別番号 A-0300111 完了報告

121

30067	2008/12/16	化学及血 清療法研 究所	乾燥マブ抗体A免疫グロブリン	マブ抗体A 免疫グロブ リン
-------	------------	--------------------	----------------	----------------------

2

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
	器官別大分類	基本語								
1	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	52	2008/9/18	③未回復	症例報告	当該製品	2008/10/7提出、識別番号1-08000727 未完了報告
2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	65	2008/9/16	③未回復	症例報告	当該製品	2008/10/1提出、識別番号1-08000724 未完了報告
3	感染症および寄生虫症	シェードモナス性菌血症	日本	男	63	2008/9/12	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/1提出、識別番号1-08000723 未完了報告
4	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/15提出、識別番号1-08000731 未完了報告
5	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/15提出、識別番号1-08000731 未完了報告(4番と同一症例)
6	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	53	2008/9/7	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/1提出、識別番号1-08000725 未完了報告
7	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	70	2008/9/3	①回復	症例報告	当該製品	2008/9/22提出、識別番号1-08000720 未完了報告
8	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	女	76	2008/9/1	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/17提出、識別番号1-08000717 未完了報告
9	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	日本	女	26	2008/8/26	①回復	症例報告	当該製品	2008/9/16提出、識別番号1-08000714 未完了報告
10	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	54	2008/8/21	③未回復	症例報告	当該製品	2008/9/17提出、識別番号1-08000716 未完了報告
11	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	38	2008/8/19	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/16提出、識別番号1-08000594 完了報告
12	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	67	2008/8/18	③未回復	症例報告	当該製品	2008/9/16提出、識別番号1-08000713 未完了報告
13	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	女	12	2008/8/15	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/1提出、識別番号1-08000568 未完了報告
14	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	70	2008/8/14	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/9/29提出、識別番号1-08000722 未完了報告
15	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2008/8/11	③未回復	症例報告	当該製品	2008/9/3提出、識別番号1-08000567 未完了報告
16	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	女	30	2008/8/7	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/8提出、識別番号1-08000627 未完了報告
17	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	8	2008/8/6	③未回復	症例報告	当該製品	2008/9/8提出、識別番号1-08000625 未完了報告
18	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	女	53	2008/8/1	③未回復	症例報告	当該製品	2008/8/18提出、識別番号1-08000514 未完了報告
19	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	83	2008/7/29	③未回復	症例報告	当該製品	2008/9/3提出、識別番号1-08000595 未完了報告
20	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	88	2008/7/18	③未回復	症例報告	当該製品	2008/8/13提出、識別番号1-08000513 未完了報告
21	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	31	2008/7/16	②軽快	症例報告	当該製品	2008/8/13提出、識別番号1-08000512 未完了報告
22	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	31	2008/7/16	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/16提出、識別番号1-08000512 未完了報告(21番と同一症例)
23	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	60	2008/7/16	③未回復	症例報告	当該製品	2008/9/3提出、識別番号1-08000596 未完了報告
24	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	60	2008/7/16	③未回復	症例報告	当該製品	2008/9/25提出、識別番号1-08000596 未完了報告(23番と同一症例)
25	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	日本	女	74	2008/7/10	⑤死亡	症例報告	当該製品	2008/7/28提出、識別番号1-08000433 未完了報告
26	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	日本	女	74	2008/7/10	⑤死亡	症例報告	当該製品	2008/8/29提出、識別番号1-08000433 完了報告(25番と同一症例)
27	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	60	2008/7/10	③未回復	症例報告	当該製品	2008/8/12提出、識別番号1-08000510 未完了報告
28	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	75	2008/7/10	⑤死亡	症例報告	当該製品	2008/8/12提出、識別番号1-08000511 未完了報告
29	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	71	2008/7/2	②軽快	症例報告	当該製品	2008/8/19提出、識別番号1-08000516 未完了報告
30	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	95	2008/7/1	③未回復	症例報告	当該製品	2008/7/23提出、識別番号1-08000414 未完了報告
31	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	59	2008/7/1	③未回復	症例報告	当該製品	2008/7/28提出、識別番号1-08000431 未完了報告
32	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	59	2008/7/1	③未回復	症例報告	当該製品	2008/8/13提出、識別番号1-08000431 未完了報告(31番と同一症例)
33	感染症および寄生虫症	HIV感染	日本	女	42	2008/6/30	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/7/18提出、識別番号1-08000405 未完了報告
34	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	女	89	2008/6/26	②軽快	症例報告	当該製品	2008/7/28提出、識別番号1-08000432 未完了報告

122

感染症発生症例一覧

Table with 12 columns: 年齢, 性別, 国籍, 発症年月日, 経過, 報告種別, 当該製品, 提出年月日, 識別番号, 完了報告状況. Rows 35-70.

123

第11回

感染症発生症例一覧

Table with 12 columns: 年齢, 性別, 国籍, 発症年月日, 経過, 報告種別, 当該製品, 提出年月日, 識別番号, 完了報告状況. Rows 71-96.

124

感染症発症例一覧

	97	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	17	2007/7/23	③未回復	症例報告	当該製品	2008/10/2提出、識別番号1-07000106 完了報告 第11回症例番号97は前回報告における第10回症例番号65、66、67において報告したものの追加報告
第10回	8	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	28	2008/2/16	④回復したが後遺症あり	症例報告	当該製品	2008/3/28 提出、識別番号 1-07000290 未完了報告
	11	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	81	2008/2/4	③未回復	症例報告	当該製品	2008/2/21 提出、識別番号 1-07000231 未完了報告
	12	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	81	2008/2/4	⑤死亡	症例報告	当該製品	2008/3/24 提出、識別番号 1-07000231 未完了報告
	22	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	65	2008/1/8	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/2/5 提出、識別番号 1-07000202 未完了報告
	45	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	58	2007/10/26	②軽快	症例報告	当該製品	2007/11/19 提出、識別番号 1-07000123 未完了報告
	52	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	84	2007/10/12	③未回復	症例報告	当該製品	2007/10/31 提出、識別番号 1-07000107 未完了報告
	65	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	16	2007/7/23	③未回復	症例報告	当該製品	2007/10/31 提出、識別番号 1-07000106 未完了報告
	66	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	16	2007/7/23	③未回復	症例報告	当該製品	2007/11/20 提出、識別番号 1-07000106 未完了報告
67	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	16	2007/7/23	③未回復	症例報告	当該製品	2008/2/19 提出、識別番号 1-07000106 完了報告	

125

90069 2008/12/17 日本赤十字社 人赤血球濃厚液 人赤血球濃厚液

MedDRA/J Ver. 11.0J

感染症発症例一覧

	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	17	2007/7/23	③未回復	症例報告	当該製品	2008/10/2提出、識別番号1-07000106 完了報告 第12回症例番号1は前々回報告における第10回症例番号3、4、5において報告したものの追加報告
第10回	3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	16	2007/7/23	③未回復	症例報告	当該製品	2007/10/31 提出、識別番号 1-07000106 未完了報告
	4	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	16	2007/7/23	③未回復	症例報告	当該製品	2007/11/20 提出、識別番号 1-07000106 未完了報告
	5	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	16	2007/7/23	③未回復	症例報告	当該製品	2008/2/19 提出、識別番号 1-07000106 完了報告

126

90070 2008/12/17 日本赤十字社 洗浄人赤血球濃厚液 洗浄人赤血球濃厚液

MedDRA/J Ver. 11.0J

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
	器官別大分類	基本語								
11-1	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	男性	17	2008/05	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000007 (完了報告) 報告日：2008年6月5日 MedDRA: Version (11.0)
11-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	不明	2008	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000018 (追加報告) 報告日：2008年11月12日 第11回症例番号11-2において10月17日に報告したものの追加報告 MedDRA: Version (11.1)
11-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	不明	2008	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000018 (完了報告) 報告日：2008年10月17日 MedDRA: Version (11.0)
11-3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	スペイン	女性	不明	2008/6/3	未回復	症例報告	外国製品	識別番号：08000026 (完了報告) 報告日：2008年10月31日 MedDRA: Version (11.1)

127

別紙様式第4

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
	器官別大分類	基本語								
第10回	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	* 当該調査期間に対象となる感染症報告はなかった。
第9回	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
第8回	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
第7回	7-1	臨床検査	米国	不明	小児	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号：06000022 (完了報告) 報告日：2006年8月24日 MedDRA: Version (9.0)
第6回	5-1	感染症および寄生虫症	米国	男性	51歳	2005年9月	未回復	症例報告	当該製品	識別番号：05000456 (追加報告) 報告日：2006年2月15日 第6回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの追加報告 MedDRA: Version (8.1)

128

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第5回	5-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男性	51歳	2005年9月	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000456 (追加報告) 報告日: 2005年11月11日 MedDRA: Version (8.1)
	5-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男性	51歳	2005年9月	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000456 (完了報告) 報告日: 2005年10月27日 MedDRA: Version (8.1)
	1-3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男性	26歳	2002/11/19	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000006 (追加報告) 報告日: 2005年7月4日 第2回症例番号1-3において報告したものの追加報告 MedDRA: Version (8.0)
	1-3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	米国	男性	26歳	2002/10/4	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000006 (追加報告) 報告日: 2005年7月4日 第2回症例番号1-3において報告したものの追加報告 MedDRA: Version (8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-1血清学的検査陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 05000001 (追加報告) 報告日: 2005年6月27日 第4回症例番号4-1において報告したものの追加報告 MedDRA: Version (8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-2血清学的検査陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 05000001 (追加報告) 報告日: 2005年6月27日 第4回症例番号4-1において報告したものの追加報告 MedDRA: Version (8.0)

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第4回	4-1	臨床検査	HTLV-1血清学的検査陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 05000001 (追加報告) 報告日: 2005年4月25日 MedDRA: Version (8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-1血清学的検査陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 05000001 (完了報告) 報告日: 2005年4月7日 MedDRA: Version (8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-2血清学的検査陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 05000001 (追加報告) 報告日: 2005年4月25日 MedDRA: Version (8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-2血清学的検査陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 05000001 (完了報告) 報告日: 2005年4月7日 MedDRA: Version (8.0)
	4-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	フランス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号: 04000129 報告日: 2005年3月31日 MedDRA: Version (8.0)

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第3回	3-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	37歳	2004/5/21	不明	症例報告	当該製品	識別番号：04000023 報告日：2004年6月30日 MedDRA: Version (7.0)
	3-2	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	女性	63歳	2004/7/27	不明	症例報告	当該製品	識別番号：04000059 報告日：2004年9月7日 MedDRA: Version (7.0)
	3-2	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	米国	女性	63歳	2004/8/16	不明	症例報告	当該製品	識別番号：04000059 報告日：2004年9月7日 MedDRA: Version (7.0)
	3-3	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	女性	50歳代	2004/9月	不明	症例報告	当該製品	識別番号：04000082 報告日：2004年10月20日 MedDRA: Version (7.1)
	3-3	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	米国	女性	50歳代	2004/9月	不明	症例報告	当該製品	識別番号：04000082 報告日：2004年10月20日 MedDRA: Version (7.1)

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第2回	1-3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男性	26歳	2003/8/30	軽快	症例報告	当該製品	識別番号：03000006 報告日：2004年1月7日 第1回症例番号1-3において報告したもの（FAX報告）の完了報告 MedDRA: Version (6.1)
	2-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女性	6歳	1994/6/21	未回復	症例報告	外国製品	識別番号：04000013 報告日：2004年5月27日 MedDRA: Version (7.0)
第1回	1-1	臨床検査	C型肝炎ウイルス	米国	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号：D03-31 報告日：2003年8月6日 MedDRA: Version (6.1)
	1-2	臨床検査	C型肝炎ウイルス	米国	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号：A03-32 報告日：2003年8月6日 MedDRA: Version (6.1)
	1-3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	26歳	2003/8/30	軽快	症例報告	当該製品	FAX報告 報告日：2003年11月19日 (識別番号：03000006 2003年11月28日) MedDRA: Version (6.1)

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第11回	11-1	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	男性	17	2008/05	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000007 (完了報告) 報告日：2008年6月5日 MedDRA: Version (11.0)
	11-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	不明	2008	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000018 (追加報告) 報告日：2008年11月12日 第11回症例番号11-2において10月17日に報告したものの追加報告 MedDRA: Version (11.1)
	11-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	不明	2008	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000018 (完了報告) 報告日：2008年10月17日 MedDRA: Version (11.0)
	11-3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	スペイン	女性	不明	2008/6/3	未回復	症例報告	外国製品	識別番号：08000026 (完了報告) 報告日：2008年10月31日 MedDRA: Version (11.1)

133

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第10回	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	* 当該調査期間に対象となる感染症報告はなかった	
第9回	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
第8回	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
第7回	7-1	臨床検査	HIV抗体陽性	米国	不明	小児	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号：06000022 (完了報告) 報告日：2006年8月24日 MedDRA: Version (9.0)
第6回	5-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男性	51歳	2005年9月	未回復	症例報告	当該製品	識別番号：05000456 (追加報告) 報告日：2006年2月15日 第6回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの追加報告 MedDRA: Version (8.1)

134

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第5回	5-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	米国	男性	51歳	2005年9月	未回復	症例 報告	当該 製品	識別番号：05000456(追加報告) 報告日：2005年11月11日 MedDRA: Version(8.1)
	5-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	米国	男性	51歳	2005年9月	未回復	症例 報告	当該 製品	識別番号：05000456(完了報告) 報告日：2005年10月27日 MedDRA: Version(8.1)
	1-3	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	米国	男性	26歳	2002/11/19	不明	症例 報告	当該 製品	識別番号：03000006(追加報告) 報告日：2005年7月4日 第2回症例番号1-3において報告したものの追加 報告 MedDRA: Version(8.0)
	1-3	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	米国	男性	26歳	2002/10/4	不明	症例 報告	当該 製品	識別番号：03000006(追加報告) 報告日：2005年7月4日 第2回症例番号1-3において報告したものの追加 報告 MedDRA: Version(8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-1血清学的検査 陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例 報告	当該 製品	識別番号：05000001(追加報告) 報告日：2005年6月27日 第4回症例番号4-1において報告したものの追加 報告 MedDRA: Version(8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-2血清学的検査 陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例 報告	当該 製品	識別番号：05000001(追加報告) 報告日：2005年6月27日 第4回症例番号4-1において報告したものの追加 報告 MedDRA: Version(8.0)

3/6

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第4回	4-1	臨床検査	HTLV-1血清学的検査 陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例 報告	当該 製品	識別番号：05000001(追加報告) 報告日：2005年4月25日 MedDRA: Version(8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-1血清学的検査 陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例 報告	当該 製品	識別番号：05000001(完了報告) 報告日：2005年4月7日 MedDRA: Version(8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-2血清学的検査 陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例 報告	当該 製品	識別番号：05000001(追加報告) 報告日：2005年4月25日 MedDRA: Version(8.0)
	4-1	臨床検査	HTLV-2血清学的検査 陽性	フランス	男性	6歳	2005年	不明	症例 報告	当該 製品	識別番号：05000001(完了報告) 報告日：2005年4月7日 MedDRA: Version(8.0)
	4-2	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男性	不明	不明	不明	症例 報告	外国 製品	識別番号：04000129 報告日：2005年3月31日 MedDRA: Version(8.0)

4/6

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第3回	3-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	37歳	2004/5/21	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000023 報告日: 2004年6月30日 MedDRA: Version (7.0)
	3-2	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	女性	63歳	2004/7/27	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000059 報告日: 2004年9月7日 MedDRA: Version (7.0)
	3-2	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	米国	女性	63歳	2004/8/16	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000059 報告日: 2004年9月7日 MedDRA: Version (7.0)
	3-3	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	女性	50歳代	2004/9月	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000082 報告日: 2004年10月20日 MedDRA: Version (7.1)
	3-3	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	米国	女性	50歳代	2004/9月	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000082 報告日: 2004年10月20日 MedDRA: Version (7.1)

137

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第2回	1-3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男性	26歳	2003/8/30	軽快	症例報告	当該製品	識別番号: 03000006 報告日: 2004年1月7日 第1回症例番号 1-3 において報告したもの (FAX 報告) の完了報告 MedDRA: Version (6.1)
	2-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女性	6歳	1994/6/21	未回復	症例報告	外国製品	識別番号: 04000013 報告日: 2004年5月27日 MedDRA: Version (7.0)
第1回	1-1	臨床検査	C型肝炎ウイルス	米国	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号: D03-31 報告日: 2003年8月6日 MedDRA: Version (6.1)
	1-2	臨床検査	C型肝炎ウイルス	米国	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号: A03-32 報告日: 2003年8月6日 MedDRA: Version (6.1)
	1-3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	26歳	2003/8/30	軽快	症例報告	当該製品	FAX 報告 報告日: 2003年11月19日 (識別番号: 03000006 2003年11月28日) MedDRA: Version (6.1)

138

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第7回	7-1	臨床検査	臨床検査結果偽陽性	日本	女	62	2006/07/11	不明	症例報告	当該製品	取下げ報告日：2006年8月11日 未完了報告日：2006年7月24日 識別番号：A-06000078
第6回	6-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	34	2006/01/05	未回復	症例報告	当該製品	取下げ報告日：2006年3月2日 未完了報告日：2006年2月22日 識別番号：A-05000255

139

30078/2009/01/08 | ベネシス | ハプトグロビン | ハプトグロビン

MedDRA/J Version11.1 使用

ハプトグロビン注-ヨシトミ

別紙様式第4 感染症発生症例一覧

別紙(5)

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第11回	1	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドイツ	男	35	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000029 未完了報告提出日2008年11月12日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	35	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000029 未完了報告提出日2008年11月12日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000026 完了報告提出日2008年2月19日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000026 追加報告提出日2008年3月19日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000026 追加報告提出日2008年4月1日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	60	2007/4/13	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000005 未完了報告提出日2008年4月24日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	60	2007/4/13	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000005 完了報告提出日2008年5月29日

MedDRA/J Ver.11.1

140

90078/2009/01/21 | CSLベリンク | 乾燥凍結人アジチドグロビンIII | 乾燥凍結人アジチドグロビンIII

感染症発症症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
	器官別大分類	基本語								
第11回	11-1	臨床検査 B型肝炎抗体陽性	日本	女	不明	2008/8	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000681 報告日：2008年10月31日 2008年9月10日に報告したもの(完了報告)の対象外報告 MedDRA: Version (11.1)
第10回	9-2	感染症および 寄生虫症 B型肝炎	日本	女	26歳	2007/11/5	未回復	症例報告	当該製品	識別番号：07000143 報告日：2008年1月28日 第9回症例番号9-2において報告したもの(完了報告)の取り下げ報告 MedDRA: Version (10.1)
	10-1	感染症および 寄生虫症 C型肝炎	日本	男	不明	1993	不明	症例報告	当該製品	識別番号：07000248 報告日：2008年3月10日 MedDRA: Version (10.1)
	10-1	感染症および 寄生虫症 C型肝炎	日本	男	不明	1993	不明	症例報告	当該製品	識別番号：07000248 報告日：2008年3月21日 MedDRA: Version (10.1) 第10回 症例番号10-1(完了報告)の追加報告
第9回	9-1	感染症および 寄生虫症 C型肝炎	日本	女	40歳代	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号：07000164 報告日：2007年12月28日 MedDRA: Version (10.1)
	9-2	感染症および 寄生虫症 B型肝炎	日本	女	26歳	2007/11/5	未回復	症例報告	当該製品	識別番号：07000143 報告日：2007年12月13日 MedDRA: Version (10.1)
第8回	該当なし									
第7回	該当なし									

141

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
	器官別大分類	基本語								
第6回	該当なし									
第5回	該当なし									
第4回	1-2	臨床検査 C型肝炎抗体陽性	日本	男	76歳	2003/9/19	不明	症例報告	当該製品	登録番号：A03-120 報告日：2005年4月28日 第1回症例番号1-2において報告したもの(未完了報告)の取り下げ報告 MedDRA: Version (7.1)
第3回	該当なし									
第2回	該当なし									
第1回	1-1	臨床検査 B型肝炎表面抗原陽性	日本	男性	72歳	2003/7/18	不明	症例報告	当該製品	識別番号：A03-40 報告日：2003年9月5日 MedDRA: Version (7.1)
	1-2	臨床検査 C型肝炎抗体陽性	日本	男性	76歳	2003/9/19	不明	症例報告	当該製品	登録番号：A03-120 (未完了報告) 報告日：2003年10月3日 2005年4月28日 取り下げ報告 提出 MedDRA: Version (7.1)

142

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第11回	該当なし										
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	43歳	1990	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000020 報告日: 2008年1月18日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎表面抗原陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎DNA測定値陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
第9回	該当なし										
第8回	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月9日 MedDRA: Version (9.1)
	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月27日 2007年4月9日に提出した症例番号8-1の追加報告 MedDRA: Version (9.1)
第7回	該当なし										

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第6回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2006年2月6日 第6回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの取り下げ報告 MedDRA: Version (8.0)
	6-1	臨床検査	B型肝炎抗原陽性	アメリカ	男	66歳	2005/12/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000495 報告日: 2006年2月2日 MedDRA: Version (8.1)
第5回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2005年8月18日 MedDRA: Version (8.0)
第4回	該当なし										
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	14歳	2001/11/30	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000072 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
	3-2	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	10歳	2002/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000073 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
第2回	2-1	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	フランス	不明	50歳	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000021 報告日: 2004年2月13日 MedDRA: Version (6.1)

注) 第1回は該当なし。

900804 2009/01/29 バクスター ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第11回	該当なし										
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	43歳	1990	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000020 報告日: 2008年1月18日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎表面抗原陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎DNA測定値陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
第9回	該当なし										
第8回	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月9日 MedDRA: Version (9.1)
	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月27日 2007年4月9日に提出した症例番号8-1の追加報告 MedDRA: Version (9.1)
第7回	該当なし										

145

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第6回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2006年2月6日 第6回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの取り下げ報告 MedDRA: Version (8.0)
	6-1	臨床検査	B型肝炎抗原陽性	アメリカ	男	66歳	2005/12/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000495 報告日: 2006年2月2日 MedDRA: Version (8.1)
第5回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2005年8月18日 MedDRA: Version (8.0)
第4回	該当なし										
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	14歳	2001/11/30	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000072 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
	3-2	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	10歳	2002/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000073 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
第2回	2-1	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	フランス	不明	50歳	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000021 報告日: 2004年2月18日 MedDRA: Version (6.1)

146

注) 第1回は該当なし。

3003 | 2009/01/29 | マグスター | ルリノケトコグ | アルファ遺伝子検査 | 大血球アルブミン

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第11回	該当なし										
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	43歳	1990	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000020 報告日: 2008年1月18日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎表面抗原陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎DNA測定値陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
第9回	該当なし										
第8回	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月9日 MedDRA: Version (9.1)
	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月27日 2007年4月9日に提出した症例番号8-1の追加報告 MedDRA: Version (9.1)
第7回	該当なし										

147

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第6回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2006年2月6日 第6回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの取り下げ報告 MedDRA: Version (8.0)
	6-1	臨床検査	B型肝炎抗原陽性	アメリカ	男	66歳	2005/12/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000495 報告日: 2006年2月2日 MedDRA: Version (8.1)
第5回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2005年8月18日 MedDRA: Version (8.0)
第4回	該当なし										
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	14歳	2001/11/30	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000072 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
	3-2	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	10歳	2002/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000073 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
第2回	2-1	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	フランス	不明	50歳	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000021 報告日: 2004年2月18日 MedDRA: Version (6.1)

148

注) 第1回は該当なし。

9009242009/01/29 バクスター
ルリノクトコクアルファ(遺伝子組換え)
培養補助剤(抗真菌薬)
子実アクリル酸
ナリル酸塩
造形-2)

感染症発生病例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第11回	該当なし										
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	43歳	1990	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000020 報告日: 2008年1月18日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎表面抗原陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎DNA測定値陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
第9回	該当なし										
第8回	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月9日 MedDRA: Version (9.1)
	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月27日 2007年4月9日に提出した症例番号8-1の追加報告 MedDRA: Version (9.1)
第7回	該当なし										

149

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第6回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2006年2月6日 第5回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの取り下げ報告 MedDRA: Version (8.0)
	6-1	臨床検査	B型肝炎抗原陽性	アメリカ	男	66歳	2005/12/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000495 報告日: 2006年2月2日 MedDRA: Version (8.1)
第5回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2005年8月18日 MedDRA: Version (8.0)
第4回	該当なし										
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	14歳	2001/11/30	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000072 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
	3-2	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	10歳	2002/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000073 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
第2回	2-1	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	フランス	不明	50歳	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000021 報告日: 2004年2月18日 MedDRA: Version (6.1)

150

注) 第1回は該当なし。

2005/2009/01/29: パクスラニルリナゾビラフィン(遺伝子組換え培養補助剤(抗真菌剤)キセノクロール(抗寄生虫薬))

感染症発生症例一覧

回数	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第11回	該当なし										
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	43歳	1990	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000020 報告日: 2008年1月18日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎表面抗原陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎DNA測定値陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
第9回	該当なし										
第8回	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月9日 MedDRA: Version (9.1)
	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月27日 2007年4月9日に提出した症例番号8-1の追加報告 MedDRA: Version (9.1)
第7回	該当なし										

151

回数	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第6回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2006年2月6日 第6回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの取り下げ報告 MedDRA: Version (8.0)
	6-1	臨床検査	B型肝炎抗原陽性	アメリカ	男	66歳	2005/12/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000495 報告日: 2006年2月2日 MedDRA: Version (8.1)
第5回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2005年8月18日 MedDRA: Version (8.0)
第4回	該当なし										
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	14歳	2001/11/30	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000072 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
	3-2	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	10歳	2002/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000073 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
第2回	2-1	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	フランス	不明	50歳	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000021 報告日: 2004年2月18日 MedDRA: Version (6.1)

注) 第1回は該当なし。

900842009/01/29 パラスター(ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え))
ラシニル(抗ウイルス薬(抗ウイルス薬)子モノクローナル抗体)

152

感染症発症症例一覧

回数	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第11回	該当なし										
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	43歳	1990	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000020 報告日: 2008年1月18日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎表面抗原陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎DNA測定値陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
第9回	該当なし										
第8回	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月9日 MedDRA: Version (9.1)
	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月27日 2007年4月9日に提出した症例番号8-1の追加報告 MedDRA: Version (9.1)
第7回	該当なし										

回数	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第6回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2006年2月6日 第6回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの取り下げ報告 MedDRA: Version (8.0)
	6-1	臨床検査	B型肝炎抗原陽性	アメリカ	男	66歳	2005/12/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000495 報告日: 2006年2月2日 MedDRA: Version (8.1)
第5回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2005年8月18日 MedDRA: Version (8.0)
第4回	該当なし										
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	14歳	2001/11/30	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000072 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
	3-2	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	10歳	2002/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000073 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
第2回	2-1	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	フランス	不明	50歳	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000021 報告日: 2004年2月18日 MedDRA: Version (6.1)

注) 第1回は該当なし。

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第11回	該当なし										
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	43歳	1990	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000020 報告日: 2008年1月18日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎表面抗原陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎DNA測定値陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
第9回	該当なし										
第8回	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月9日 MedDRA: Version (9.1)
	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月27日 2007年4月9日に提出した症例番号8-1の追加報告 MedDRA: Version (9.1)
第7回	該当なし										

155

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第6回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2006年2月6日 第6回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの取り下げ報告 MedDRA: Version (8.0)
	6-1	臨床検査	B型肝炎抗原陽性	アメリカ	男	66歳	2005/12/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000495 報告日: 2006年2月2日 MedDRA: Version (8.1)
第5回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2005年8月18日 MedDRA: Version (8.0)
第4回	該当なし										
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	14歳	2001/11/30	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000072 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
	3-2	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	10歳	2002/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000073 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
第2回	2-1	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	フランス	不明	50歳	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000021 報告日: 2004年2月18日 MedDRA: Version (6.1)

156

注) 第1回は該当なし。

40065 2009/01/29 パクスラール(リオクトロク アルファ(遺伝子組換え)インスリン(抗糖尿病)モノクローナル抗体製

感染症発生病例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第11回	該当なし										
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	男	43歳	1990	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000020 報告日: 2008年1月18日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎表面抗原陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
	10-2	臨床検査	B型肝炎DNA測定値陽性	韓国	男	不明	2008/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 08000003 報告日: 2008年4月21日 MedDRA: Version (10.1)
第9回	該当なし										
第8回	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月9日 MedDRA: Version (9.1)
	8-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	11歳	2007/3/8	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 07000005 報告日: 2007年4月27日 2007年4月9日に提出した症例番号8-1の追加報告 MedDRA: Version (9.1)
第7回	該当なし										

157

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第6回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2006年2月6日 第6回症例番号5-1は前回報告における第5回症例番号5-1において報告したものの取り下げ報告 MedDRA: Version (8.0)
	6-1	臨床検査	B型肝炎抗原陽性	アメリカ	男	66歳	2005/12/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000495 報告日: 2006年2月2日 MedDRA: Version (8.1)
第5回	5-1	臨床検査	HIV検査陽性	韓国	男	5歳	2004/9/15	未回復	症例報告	当該製品	識別番号: 05000406 報告日: 2005年8月18日 MedDRA: Version (8.0)
第4回	該当なし										
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	14歳	2001/11/30	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000072 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
	3-2	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	10歳	2002/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 04000073 報告日: 2004年12月13日 MedDRA: Version (7.1)
第2回	2-1	臨床検査	A型肝炎抗体陽性	フランス	不明	50歳	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 03000021 報告日: 2004年2月18日 MedDRA: Version (6.1)

158

注) 第1回は該当なし。

感染症発生症例一覧

[MedDRA/J Ver. 11.1]

	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第2回	1	10021881/ 感染症および寄 生虫症 /Infections and infestations	10019744/ C型肝炎 /Hepatitis C	日本	男	60代	2003年 8月20日	回復し たが後 遺症あり	症例報告	当該製品 (献血トロンビ ン経口・外用剤1万)	報告日: 2003年10月31日 識別番号: 1-03000001

* 今回の調査期間において感染症発生症例はありません。

90082	2009/02/23	日本製薬	①加糖人血漿7.5% ②人血漿アルブミン(5%) ③人血漿アルブミン(20%) ④人血漿アルブミン(25%) ⑤乾燥ポリエチレングリコール処理人血 漿グロブリン ⑥トロンビン ⑦乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ ⑧人免疫グロブリン ⑨乾燥人血漿凝固素Ⅲ因子複合体	ヘパリン
-------	------------	------	--	------

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	女	66	2008/10/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000030 報告日:2008年12月2日
第10回	報告なし										
第9回	報告なし										
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	報告なし										
第5回	報告なし										
第4回	報告なし										
第3回	報告なし										
第2回	報告なし										
第1回	1	感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	ドイツ	男性	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003/11/19
	1	臨床検査	サイトメガロウイルス抗体陽性	ドイツ	男性	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003/11/19
	1	臨床検査	サイトメガロウイルス抗体陽性	ドイツ	男性	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003/11/19
	1	臨床検査	サイトメガロウイルス検査陽性	ドイツ	男性	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003/11/19

MedDRA/J Ver.11.1

90094	2009/02/25	CSLベー リンツ	人G1-インテ クテベーター	人G1-インテ クテベーター
-------	------------	--------------	-------------------	-------------------

番号	感染症の種類		発生病	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第11回	1	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドイツ	男	35	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000029 報告日:2008年12月5日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	35	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000029 報告日:2008年12月5日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000026 報告日:2008年4月1日
	2	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
	3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000031 報告日:2008年3月25日
	4	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	60	2007/4/13	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000005 報告日:2008年5月29日
第9回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第8回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	61	2007年1月	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000032 報告日:2007年3月30日
	1	臨床検査	C型肝炎陽性	ドイツ	女	61	2007年1月	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000032 報告日:2007年3月30日
第7回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000029 報告日:2006年12月20日
	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000029 報告日:2006年12月20日
	1	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000029 報告日:2006年12月20日
第6回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	63	2005年11月	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000004 報告日:2006/5/18
第5回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	74	2005/10/21	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-05000494 報告日:2005/12/27
	1	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	男	74	2005/10/21	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-05000494 報告日:2005/12/27
	1	臨床検査	抗HBs抗体陽性	ドイツ	男	74	2005/10/21	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-05000494 報告日:2005/12/27
	2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-05000493 報告日:2005/12/27
第4回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-04000125 報告日:2005/5/27
	2	感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎	ドイツ	女	55	1995年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-04000122 報告日:2005/6/8
第3回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	ドイツ	男	68	2004/08	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-04000088 報告日:2004/11/22
第2回	報告なし										

161

番号	感染症の種類		発生病	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第1回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	57	2003/6/16	不明	症例報告	外国製品	識別番号D03-38 報告日:2003/9/4
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	不明	不明	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-40 報告日:2003/9/11
	3	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	女	71	2003/6/27	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-41 報告日:2003/9/11
	4	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドイツ	男	67	2000/4頃	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-47 報告日:2003/10/3
	5	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	64	2003/7/2	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-51 報告日:2003/10/10
	5	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	男	64	2003/7/2	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-51 報告日:2003/10/10
	5	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	男	64	2003/7/2	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-51 報告日:2003/10/10
	6	感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	ドイツ	男	0	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003/11/19
	6	臨床検査	サイトメガロウイルス抗体陽性	ドイツ	男	0	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003/11/19
	6	臨床検査	サイトメガロウイルス抗体陽性	ドイツ	男	0	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003/11/19
6	臨床検査	サイトメガロウイルス検査陽性	ドイツ	男	0	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003/11/19	

162

90093	2009/02/25	CSL リンク	人血清アルブミン 破傷風抗毒素 フィブリノゲン加第XIII因子 乾燥基礎人アンチトロンビンⅡ	ペナシリン リウム
-------	------------	------------	---	--------------

MedDRA/J Ver.11.1