

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2月7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	The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2008 Feb 6 [Epub ahead of print]	公表国 オーストラリア	
販売名(企業名)	別紙のとおり				
研究報告の概要	<p>問題点:脳出血で死亡した臓器提供者から腎臓と肝臓の提供を受けた後に死亡した3人の女性から発見されたウイルスは、遺伝子配列解析により、リンパ球性脈絡膜髄膜炎ウイルス様の新種のアレナウイルスと判明した。</p> <p>2006年12月に3ヵ月間の前ユーゴスラビアの地方滞在からオーストラリアに帰国して10日後に脳出血で死亡した57才の臓器提供者から、腎臓と肝臓の提供を受けた63,64,44才の3人の女性が死亡した。女性たちは、移植直後の経過に変わったところはなかったが、その後脳症を伴う熱性疾患を発症し、提供を受けて4~6週後の2007年1月初めに死亡した。2人の患者から移植されたそれぞれの肝臓と腎臓のRNAの塩基配列を解析した結果、リンパ球性脈絡膜髄膜炎ウイルス(LCMV)様の新種のアレナウイルスと思われる遺伝子配列が検出された。また、PCR解析により、患者の腎臓、肝臓、血液及び髄液からウイルスの遺伝子断片が、免疫組織化学的解析により、移植された肝臓及び腎臓からウイルスの抗原が検出された。さらに、患者血清からは抗ウイルスIgM及びIgG抗体も検出された。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
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。		

137

15

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乾燥ペ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フィブリノゲン加第ⅩⅢ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乾燥ペ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献血ベニコロン-I、⑦ベニコロン*、⑧注射用アナクト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ヘパトセーラ、⑬トロンビン“化血研”、⑭ボルヒール、⑮アンスロビン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アンスロビンP1500注射用
報 告 企 業 の 意 見	<p>LCMVは、アレナウイルス属に属するエンベロープに包まれた直径30～300nmの不定形粒子であり、二種類のマイナス一本鎖RNAを有する。げっ歯類を自然宿主とし、その糞尿や唾液、血液の曝露によってヒトに伝播する。LCMV感染症は多くは無症候性あるいは軽度であるが、妊婦では無菌性髄膜炎や脳炎、致死性の感染症を起こす危険がある。臓器移植患者におけるLCMVのヒト・ヒト感染は、過去にも報告がある。</p> <p>弊所の血漿分画製剤の製造工程には、冷エタノール分画工程、ウイルス除去膜ろ過工程あるいは加熱工程等の原理の異なるウイルス除去及び不活化工程が存在しているため、ウイルスクリアランスが期待される。</p> <p>各製造工程のウイルス除去・不活化効果は、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン（医薬発第1047号、平成11年8月30日）」に従い、ウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、ブタパルボウイルス（PPV）、A型肝炎ウイルス（HAV）または脳心筋炎ウイルス（EMCV）をモデルウイルスとして、ウイルスプロセスバリデーションを実施し、評価を行っている。今回報告したリンパ球性脈絡膜髄膜炎ウイルス（LCMV）は、エンベロープの有無、核酸の種類等からモデルウイルスとしてはBVDVが該当すると考えられるが、上記バリデーションの結果から、BVDVの除去・不活化効果を有することを確認している。</p> <p>また、これまでに当該製剤によるLCMV感染の報告例は無い。</p> <p>以上の点から、当該製剤はLCMVに対する安全性を確保していると考えられる。</p>

*現在製造を行っていない

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

A New Arenavirus in a Cluster of Fatal Transplant-Associated Diseases

Gustavo Palacios, Ph.D., Julian Druce, Ph.D., Lei Du, Ph.D., Thomas Tran, Ph.D., Chris Birch, Ph.D., Thomas Briese, Ph.D., Sean Conlan, Ph.D., Phenix-Lan Quan, Ph.D., Jeffrey Hui, B.Sc., John Marshall, Ph.D., Jan Fredrik Simons, Ph.D., Michael Egholm, Ph.D., Christopher D. Paddock, M.D., M.P.H.T.M., Wun-Ju Shieh, M.D., Ph.D., M.P.H., Cynthia S. Goldsmith, M.G.S., Sherif R. Zaki, M.D., Ph.D., Mike Catton, M.D., and W. Ian Lipkin, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Three patients who received visceral-organ transplants from a single donor on the same day died of a febrile illness 4 to 6 weeks after transplantation. Culture, polymerase-chain-reaction (PCR) and serologic assays, and oligonucleotide microarray analysis for a wide range of infectious agents were not informative.

METHODS

We evaluated RNA obtained from the liver and kidney transplants in two recipients. Unbiased high-throughput sequencing was used to identify microbial sequences not found by means of other methods. The specificity of sequences for a new candidate pathogen was confirmed by means of culture and by means of PCR, immunohistochemical, and serologic analyses.

RESULTS

High-throughput sequencing yielded 103,632 sequences, of which 14 represented an Old World arenavirus. Additional sequence analysis showed that this new arenavirus was related to lymphocytic choriomeningitis viruses. Specific PCR assays based on a unique sequence confirmed the presence of the virus in the kidneys, liver, blood, and cerebrospinal fluid of the recipients. Immunohistochemical analysis revealed arenavirus antigen in the liver and kidney transplants in the recipients. IgM and IgG antiviral antibodies were detected in the serum of the donor. Seroconversion was evident in serum specimens obtained from one recipient at two time points.

CONCLUSIONS

Unbiased high-throughput sequencing is a powerful tool for the discovery of pathogens. The use of this method during an outbreak of disease facilitated the identification of a new arenavirus transmitted through solid-organ transplantation.

From the Center for Infection and Immunity, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York (G.P., T.B., S.C., P.-L.Q., J.-H., W.I.L.); Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Victoria, Australia (J.D., T.T., C.B., J.M., M.C.); 454 Life Sciences, Branford, CT (L.D., J.F.S., M.E.); and the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (C.D.P., W.-J.S., C.S.G., S.R.Z.). Address reprint requests to Dr. Lipkin at the Center for Infection and Immunity, Mailman School of Public Health, Columbia University, 722 W. 168th St., New York, NY 10032, or at wil2001@columbia.edu, or to Dr. Catton at the Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Locked Bag 815, Carlton South, Victoria 3053, Australia, or at mike.catton@mh.org.au.

Drs. Palacios and Druce contributed equally to this article.

This article (10.1056/NEJMoa073785) was published at www.nejm.org on February 6, 2008.

N Engl J Med 2008;358.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

METHODS OF CLONING NUCLEIC ACIDS of microbial agents directly from clinical specimens offer new opportunities for the surveillance and discovery of pathogens. Molecular techniques have been used successfully in the identification of infectious agents such as the Borna disease virus, hepatitis C virus, Sin Nombre virus, human herpesviruses 6 and 8, *Bartonella henselae*, *Tropheryma whipplei*, West Nile virus, and the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome.¹

The arenaviruses are enveloped, negative-strand RNA viruses in rodents; these viruses are most frequently transmitted to humans through exposure to infected urine. Infection with the prototype virus, lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV), is typically asymptomatic or associated with mild, transient illness; however, LCMV has also been implicated in aseptic meningitis.² Human-to-human transmission of LCMV during pregnancy has been reported, and infection during the gestational period can result in fetal death, neurologic sequelae, and chorioretinopathy.³ Fatal outbreaks of disease associated with human-to-human transmission of LCMV in recipients of solid-organ transplants have also been described.⁴ We report the use of unbiased DNA sequencing in the discovery of a new LCMV-related arenavirus that caused fatal disease in three recipients of organs from a single donor.

METHODS

PATIENTS AND CLINICAL COURSE

Three women in Australia who were 63 years of age (Recipient 1), 64 years of age (Recipient 2), and 44 years of age (Recipient 3) received a liver transplant (Recipient 2) or kidney transplants (Recipients 1 and 3) from one male donor who was 57 years of age. The donor died of cerebral hemorrhage 10 days after returning to Australia from a 3-month visit to the former Yugoslavia, where he had traveled in rural areas. The immediate post-transplantation course in the three transplant recipients was unremarkable; however, febrile illnesses with varying degrees of encephalopathy developed in all three, and they died 4 to 6 weeks after transplantation (Table 1). Bacterial and viral cultures; polymerase-chain-reaction (PCR) assays for herpesviruses 1 through 8, lyssavirus, influenza A and B viruses, respiratory syncytial virus,

picornavirus, adenovirus, human parainfluenza virus, flavivirus, alphavirus, hantavirus, polyomavirus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, toxoplasma, *Mycobacterium tuberculosis*, and *Mycoplasma pneumoniae*; and viral and panmicrobial oligonucleotide microarray analysis⁴ revealed no candidate pathogens.

UNBIASED HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING

RNA was extracted from the brain, cerebrospinal fluid, serum, kidney, and liver of Recipient 1, who had received a kidney transplant, and from the cerebrospinal fluid and serum of Recipient 2, who had received a liver transplant. As shown in Figure 1, after digestion with DNase I to eliminate human chromosomal DNA, RNA preparations were amplified by means of reverse-transcriptase PCR (RT-PCR) with the use of random primers.^{5,6} Amplification products were pooled and sequenced with the use of the GSL FLX platform (454 Life Sciences), but DNA fragmentation was omitted.⁷ After trimming to remove sequences derived from the amplification primer and after filtration to eliminate highly repetitive sequences, the data set was analyzed by subtracting fragments that matched human sequences, clustering non-redundant sequences,⁸ and assembling them into contiguous sequences⁹ for direct comparison with the GenBank databases of nucleic acids and proteins with the use of BLASTN and BLASTX software.¹⁰ We analyzed the resulting alignments and assigned them to nodes in the National Center for Biotechnology Information taxonomy database, using a custom software application written in Perl (BioPerl version 5.8.5).

PCR QUANTITATION OF THE ARENAVIRUS BURDEN

RNA obtained from tissues, plasma, serum, and cerebrospinal fluid was reverse transcribed with the use of random hexamers. PCR was performed with the use of a SYBR Green assay (Applied Biosystems). The following cycling conditions were used: 50°C for 2 minutes and 95°C for 10 minutes, followed by 45 cycles at 95°C for 15 seconds and 60°C for 1 minute. Real-time PCR assays were performed with the following primer set: 5'AGTGCTGCACAACATCGTTT3' (forward) and 5'CAATGCCAGCYTGACAAT3' (reverse). Thermal cycling was performed with the use of an ABI 7500 real-time PCR system (Applied Biosystems).

Table 1. Characteristics of the Organ-Transplant Recipients.

Recipient No.	Age yr	Diagnosis	Organ Transplanted	Clinical Course	Interval between Transplantation and Death days
1	63	End-stage renal failure due to polycystic kidney disease	Kidney	Fever, sepsis, encephalopathy, acute tubular necrosis, graft rejection, radiographic evidence of chest infiltrates	36
2	64	Decompensated cirrhosis and hepatocellular cancer due to hepatitis C infection	Liver	Fever, confusion, encephalopathy with myoclonus, chest infiltrates	30
3	44	End-stage renal failure due to polycystic kidney disease	Kidney	Fever, graft rejection, intraabdominal hematomas and effusion, transplant nephrectomy, encephalopathic illness	29

VIRAL ISOLATION AND ANALYSES

Kidney tissue from Recipient 1 was homogenized in phosphate-buffered saline, centrifuged to pellet cellular debris, filtered, and used to inoculate Vero E6 cells. The cells were monitored daily by means of light microscopy for cytopathic effect and by means of RT-PCR for the presence of arenavirus nucleic acid in supernatant. Monolayers of cells showing cytopathic effects that were also positive for arenavirus nucleic acid were fixed with buffered 4% paraformaldehyde for indirect immunofluorescence and immunohistochemical microscopy and with buffered 2.5% glutaraldehyde for thin-section electron microscopy. Rabbit polyclonal antiserum against Old World arenaviruses, including LCMV, was used as the source of primary antibodies for immunohistochemical analysis. Secondary antibodies were alkaline phosphatase-conjugated goat antibodies against rabbit IgG.⁴ Immunohistochemical assays were also performed with the use of formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections obtained from the liver and kidney of Recipient 1.

Virus-infected and noninfected (control) Vero E6 cells were fixed with methanol. Serum specimens from the donor, from the recipients, and from 100 randomly chosen control recipients of solid-organ transplants were applied to the fixed cells followed by fluorescein-labeled antihuman IgG or IgM secondary antibodies.

COMPLETE GENOME SEQUENCING AND PHYLOGENETIC ANALYSES

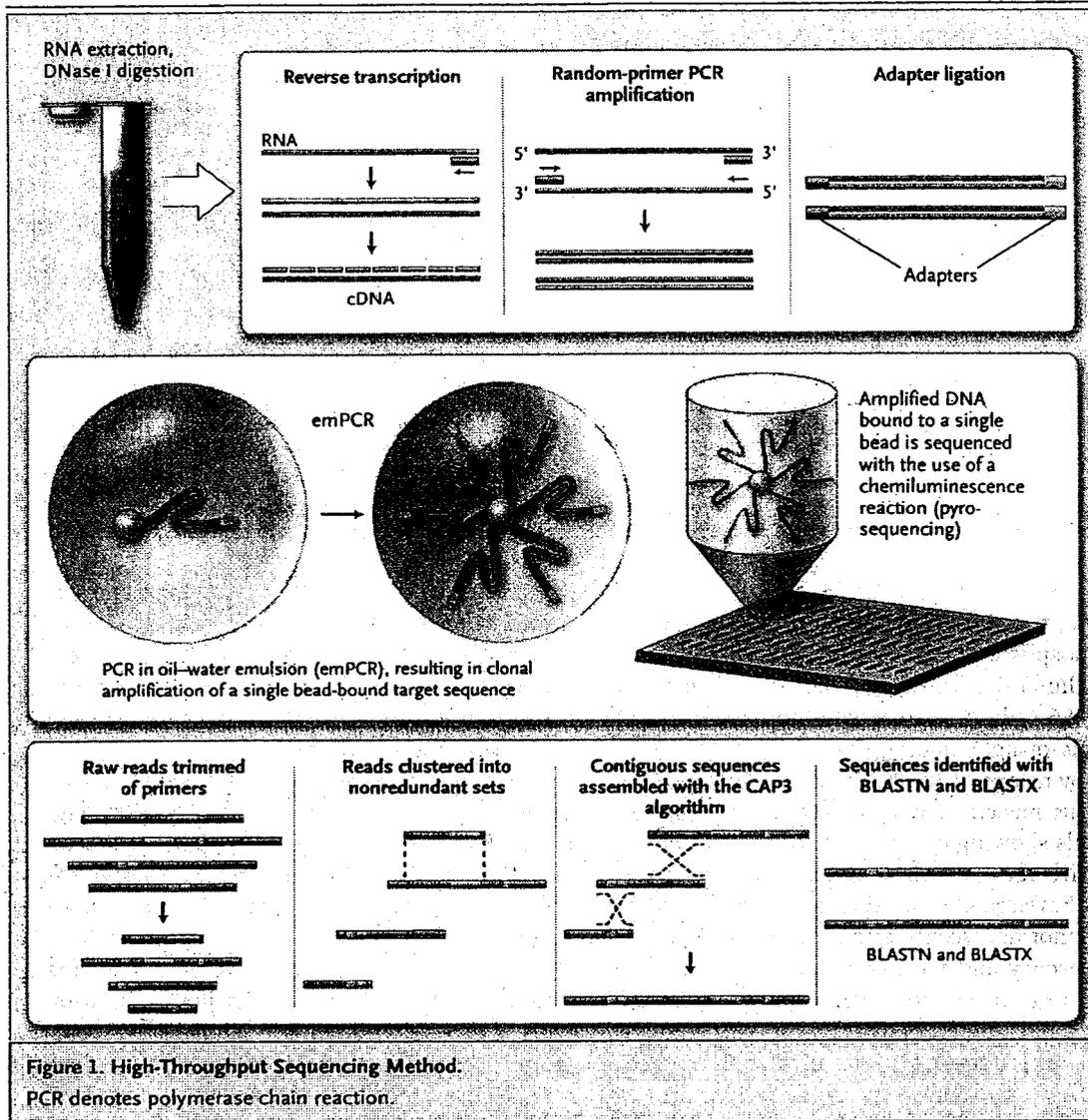
RNA extracted from the liver in Recipient 1 was used as a template to clone and sequence the L and

S segments of the virus. The gene fragments obtained by means of pyrosequencing were used to design specific PCR primers; thereafter, consensus primers were designed on the basis of alignments of other arenavirus sequences with the use of the SCPrimer program.¹¹

The L and S segments were assembled and sequenced as a series of overlapping genetic fragments. Evolutionary distances between the assembled segments were computed with the use of the Poisson correction method and expressed in units of amino acid substitutions per site in relationship to arenavirus L, glycoprotein precursor, and nucleoprotein amino acid segments in the GenBank database with the use of the MEGA program.¹² The percentage of replicate trees in which taxa clustered together in the bootstrap test (1000 replicates) is shown next to the branches. All positions containing alignment gaps and missing data were eliminated only in pairwise sequence comparisons (see Fig. 1a, 1b, and 1c of the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at www.nejm.org). The nucleotide and amino acid homologies of each of the arenavirus genes (Z, L, GPC, and NP) to LCMV (the closest completely sequenced relative) are shown in Table 2. The sequences are deposited in GenBank (accession numbers EU136038 and EU136039).

RESULTS

RNA from tissue from Recipient 2, who had received a liver, and Recipient 1, who had received a kidney, was pooled and amplified for unbiased high-throughput sequencing,⁷ yielding 103,632 se-



sequence fragments. The sequences recovered ranged in size from 45 to 337 nucleotides, with a mean length of 162. Sequences derived from the amplification primer and highly repetitive sequences were eliminated, yielding a net of 94,043 sequences. These sequences were processed with the use of algorithms that subtract vertebrate sequences, assemble contiguous sequences, and compare the residual nucleotide and deduced amino acid sequences in all six potential open reading frames with motifs represented in databases of microbes.

At the nucleotide level, sequence data were uninformative; however, BLASTX analysis of the deduced protein sequence revealed 14 fragments that were consistent with Old World arenaviruses

(12 S-segment and 2 L-segment fragments) sharing the closest relationship to LCMV.

Primers were designed for RT-PCR experiments to detect viral RNA in clinical specimens, assess the similarity of viral sequences among individual organs and recipients, and extend the viral sequence needed to facilitate characterization. Viral RNA was present in a total of 22 of 30 specimens of tissue, blood, or cerebrospinal fluid from all three transplant recipients (Table 3). The sequence was identical in all specimens, a finding that was consistent with the introduction of a single virus into all the recipients.

Fresh-frozen kidney tissue from Recipient 1 was homogenized and used to inoculate cultures of

Vero E6 cells. A cytopathic effect was observed only in the first passages; thereafter, morphologic characteristics did not differ between infected and control cells. Indirect immunofluorescence assays with the use of polyclonal antibodies against arenaviruses and LCMV showed cytoplasmic distribution of viral antigen. Immunostaining of viral antigens was also seen in infected cells by means of an indirect immunalkaline phosphatase technique (Fig. 2A). Quantitative RT-PCR assays showed increasing concentrations of viral nucleic acid with serial passage. Examination of infected Vero E6 cells by means of thin-section electron microscopy revealed extracellular particles with morphologic features that are characteristic of arenaviruses (Fig. 2B).

Immunofluorescence assays for serum antibodies that are reactive with infected Vero E6 cells revealed virus-specific IgM and IgG antibodies in the donor that were consistent with acute infection. Plasma and serum specimens from Recipient 2 that had been collected at two time points 19 days apart (11 days and 30 days after transplantation) were available for analysis. Virus-specific IgG and IgM antibodies were detectable only at the second time point, consistent with seroconversion.

Immunohistochemical analysis of specimens of the liver (Fig. 3A) and kidney (Fig. 3B) obtained from Recipient 1 showed focal immunostaining of arenavirus antigens. PCR surveys of 100 archived serum or plasma specimens from solid-organ transplant recipients who were not linked to the cluster and who had undergone transplantation in the same city and during the same time period revealed no evidence of infection with this pathogen.

The 3301-nucleotide S-segment and 7215-nucleotide L-segment sequences were cloned from the kidney of Recipient 1 by means of PCR and sequenced. Phylogenetic characterization was limited by the paucity of available sequences deposited in public databases; nonetheless, L- and S-segment analyses were consistent with the presence of a new arenavirus. Whereas sequences in the nucleoprotein and glycoprotein genes on the S segment were closest to the LCMV strain LE¹³ and M1 and M2 isolates¹⁴ (Table 2, and Fig. 1b and 1c of the Supplementary Appendix), the L-segment sequence indicated a closer relationship to Kodoko virus. Strain LE was isolated in France from an infected fetus. M1 and M2 were isolated in Japan

Table 2. Nucleotide and Amino Acid Homologies of the New Arenavirus to Other Arenaviruses.*

Gene	Accession No.	LCMV Strain	Homology	
			Amino Acid	Nucleotide
percent				
GPC	AB261990	M2	94	86
NP	AB261990	M2	97	87
L	DQ286932	Marseille 12	82	79
Z	DQ286932	Marseille 12	79	72

* LCMV denotes lymphocytic choriomeningitis virus.

from wild mice. Kodoko virus was recently isolated in Africa from wild mice (Fig. 1a of the Supplementary Appendix).¹⁵ Reassortment is well described in arenaviruses and could account for differences in phylogenetic relationships based on L- and S-segment sequences. However, reassortment cannot be implicated without a complete genomic sequence for the viruses used in these phylogenetic analyses.

DISCUSSION

Two clusters of transmission of arenavirus through solid-organ transplantation have been reported.⁴ In each cluster, recipients linked to a single donor died of an unexplained infectious disease 9 to 76 days after transplantation. In neither cluster did the donor have a history of acute infectious disease or evidence of infection by PCR or serologic analysis; however, in one cluster, a pet hamster that had recently been introduced into the donor's household was found to be infected with the same virus that was detected in the recipients. LCMV was implicated after the results of viral culture and electron microscopy triggered specific immunohistochemical and molecular tests for arenaviruses.

In our cluster, a new arenavirus was first detected through unbiased high-throughput sequencing. Thereafter, the infection was confirmed by means of culture, electron microscopy, and specific immunohistochemical and serologic tests. As in the other two reported clusters of transplant-associated transmission, we detected no viral nucleic acids in the donor and found no history of acute infectious disease; however, the presence of IgG and IgM antibodies confirmed recent infection. We were also unable to obtain any infor-

Table 3. Viral RNA and Antibody Titers in the Donor and Recipients.*

Specimen	Interval between Transplantation and Collection of Specimens	Viral RNA	Antibody Titer
	days		
Donor			
Serum	0	ND	1:80 IgG, 1:20 IgM
Spleen	0	ND	NA
Pancreas	0	ND	NA
Recipient 1 (kidney transplant)			
Plasma	0	ND	<1:10 IgG, <1:10 IgM
Plasma	27	889,200	NP
Plasma	33	614,900	NP
Cerebrospinal fluid	33	5,500	NP
Plasma	35†	1,000,000	NP
Urine	35†	88,000,000	NA
Heart	35†	33,200	NA
Spleen	35†	52,600	NA
Liver	35†	2,362,800	NA
Lung	35†	498,600	NA
Cerebrospinal fluid	35†	63,700	NP
Serum	35†	1,440,400	<1:10 IgG, <1:10 IgM
Brain	35†	16,600	NA
Rectal swab	35†	623,200	NA
Nasal swab	35†	55,400	NA
Axillary swab	35†	ND	NA
Kidney	35†	85,900	NA
Recipient 2 (liver transplant)			
Plasma	12	121,900	<1:10 IgG, <1:10 IgM
Mouth swab	24	457,000	NA
Bronchoalveolar lavage	19	1,163,400	NA
Cerebrospinal fluid	24	ND	NP
Plasma	24	346,200	NP
Serum	31†	347,600	1:40 IgG, 1:20 IgM
Recipient 3 (kidney transplant)			
Serum	-235	ND	<1:10 IgG, <1:10 IgM
Serum	0	ND	NP
Serum	24	415,500	NP
Serum	28	565,100	<1:10 IgG, <1:10 IgM

* NA denotes not applicable, ND not detected, and NP not performed.

† Specimens were obtained after death.

mation indicating that the donor had been exposed to rodents; however, his history of recent travel returning to Australia from southern Europe,

where such exposure may have occurred in a rural area.

Although we have not fulfilled Koch's postulates, evidence implicating this new virus in the

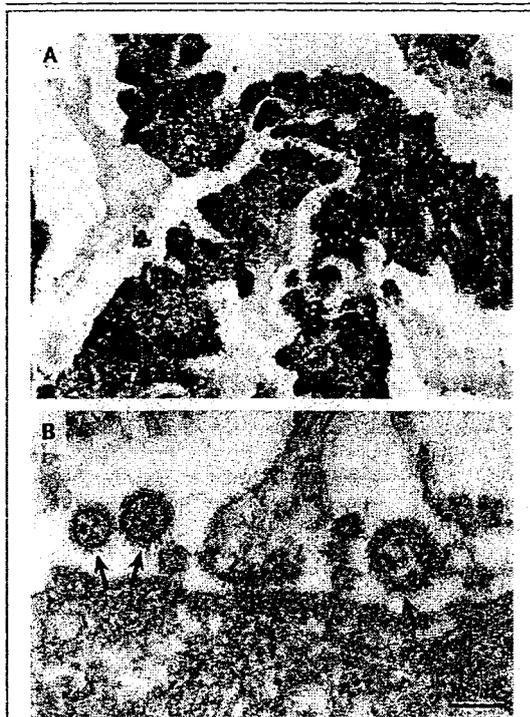


Figure 2. Propagation of the New Arenavirus in Tissue Culture.

Panel A shows immunostaining of viral antigens in infected cells by means of an indirect immunalkaline phosphatase technique. Panel B shows an electron micrograph of extracellular arenavirus-like virions. Particles (arrows) are round, vary in size, and have surface projections on the perimeter. Cellular ribosomes are visible within the virions. The length of the bar corresponds to 100 nm.

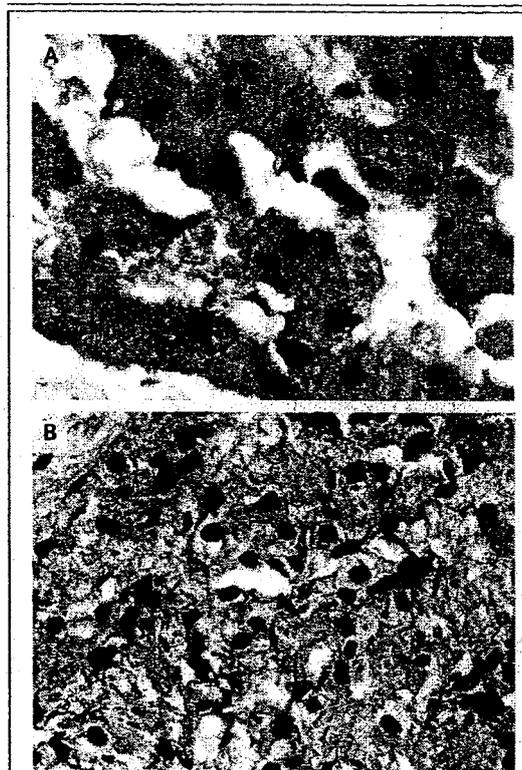


Figure 3. Predominantly Membranous Distribution of Arenavirus Antigen.

The distribution of the arenavirus antigen is shown in the liver (Panel A) and kidney (Panel B) of Recipient 1. Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections were incubated with polyclonal rabbit antiserum against lymphocytic choriomeningitis virus followed by alkaline phosphatase-conjugated secondary antibodies against rabbit IgG.

outbreak of infection among patients who received transplants is compelling. All three recipients received organs from the same donor and died within days of one another after febrile illness. Identical viral sequences were obtained from all the recipients. The virus is new and was not detected in 100 organ recipients who were not linked to this cluster. The results of serologic analysis of specimens obtained from the donor were consistent with recent infection, and seroconversion was observed in one recipient.

Unbiased high-throughput sequencing has been used to characterize complex mixtures of microflora in environmental contexts¹⁶; we have shown that this strategy can be used to address a suspected outbreak of infectious disease. Its use in the context of investigating a cluster of cases of

acute disease associated with organ transplantation facilitated the rapid implication of a new arenavirus not detected by other methods. This technique may prove useful as a new tool in the identification and surveillance of pathogens in chronic as well as acute disease.

Supported by grants from the National Institutes of Health (U54AI57158, to the Northeast Biodefense Center-Lipkin; U01AI070411; AI062705; and HL083850).

Drs. Du, Simons, and Egholm report being employees of 454 Life Sciences. Dr. Lipkin reports being a member of the scientific advisory board of 454 Life Sciences during a portion of the time the work reported here was pursued. Drs. Du, Simons, Egholm, and Lipkin report holding stock options in 454 Life Sciences before it was purchased by Roche Diagnostics in May 2007. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

We thank David Riches for skillful technical assistance.

REFERENCES

1. Lipkin WI, Briese T. Emerging tools for microbial diagnosis, surveillance and discovery. In: Lemon SM, Hamburg MA, Sparling PF, Choffnes ER, Mack A, eds. Global infectious disease surveillance and detection: assessing the challenges — finding solutions: workshop summary. Washington, DC: Institute of Medicine, 2007:177.
2. Buchmeier M, de la Torre J-C, Peters CJ. Arenaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:1791-828.
3. Jamieson DJ, Kourtiş AP, Bell M, Rasmussen SA. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1532-6.
4. Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:2235-49.
5. Palacios G, Quan PL, Jabado OJ, et al. Panmicrobial oligonucleotide array for diagnosis of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2007;13:73-81.
6. Bohlander SK, Espinosa R III, Le Beau MM, Rowley JD, Diaz MO. A method for the rapid sequence-independent amplification of microdissected chromosomal material. *Genomics* 1992;13:1322-4.
7. Margulies M, Egholm M, Altman WE, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005;437:376-80.
8. Li W, Godzik A. Cd-hit: a fast program for clustering and comparing large sets of protein or nucleotide sequences. *Bioinformatics* 2006;22:1658-9.
9. Huang X, Madan A. CAP3: a DNA sequence assembly program. *Genome Res* 1999;9:868-77.
10. Altschul SF, Madden TL, Schaffer AA, et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res* 1997;25:3389-402.
11. Jabado OJ, Palacios G, Kapoor V, et al. Greene-SCPrimer: a rapid comprehensive tool for designing degenerate primers from multiple sequence alignments. *Nucleic Acids Res* 2006;34:6605-11.
12. Kumar S, Tamura K, Nei M. MEGA3: integrated software for Molecular Evolutionary Genetics Analysis and sequence alignment. *Brief Bioinform* 2004;5:150-63.
13. Meritet JF, Lewin F, Krivine A, et al. Human fetal lymphocytic choriomeningitis virus infection with a new genomic variant. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information, 2006. (Accessed January 31, 2008, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucc&id=120971516>.)
14. Ike F, Bourgade F, Ohsawa K, et al. Lymphocytic choriomeningitis infection undetected by dirty-bedding sentinel monitoring and revealed after embryo transfer of an inbred strain derived from wild mice. *Comp Med* 2007;57:272-81.
15. Lecompte E, ter Meulen J, Emonet S, Daffis S, Charrel RN. Genetic identification of Kodoko virus, a novel arenavirus of the African pigmy mouse (*Mus Nannomys minutoides*) in West Africa. *Virology* 2007;364:178-83.
16. Venter JC, Remington K, Heidelberg JF, et al. Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science* 2004;304:66-74.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

医薬品 研究報告 調査報告書

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2007. 10. 22</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>人赤血球濃厚液</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>岡田義昭, 水澤左衛子. 2007年プリオン研究会</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤血球濃厚液-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射赤血球濃厚液-LR「日赤」(日本赤十字社)</p>				<p>日本</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○BSE由来プリオンのin vitro感染系の確立とその応用 目的: 輸血によるvCJD感染が英国で4例報告され、分画製剤を含めた血液製剤の安全性確保が重大な課題になっている。しかし、除去評価の対象となる検体や除去効果を評価する適当な方法がないのが現状である。我々は血液を対象としているため、さらに血液中にどのような様式でPrP^{sc}が存在するか、明らかにする必要がある。そこで我々は、BSE感染ウシ由来の脳乳剤を用いてPrP^{sc}のin vitro感染系の確立を試みたので報告する。 方法: BSE感染ウシ由来の脳乳剤をマウス及びヒト由来の神経系細胞株、及び血液由来細胞株に添加し、継代しながら経時的にウエスタンブロット法(WB)を行いPrP^{sc}の有無を検討した。PrP^{sc}は、核成分を除いた細胞溶解液をPK20 µg/mL、37℃、1時間処理後、メタノール沈殿によって抽出し、ウサギ抗プリオン抗体を用いたWBにて検出した。また、継代した感染細胞の培養上清を段階希釈し、非感染細胞に感染させ、PrP^{sc}が伝達されるか検討した。さらに、20nmのウイルス除去膜を用いてPrP^{sc}の除去が可能か検討した。 結果: ヒト由来グリオーマ細胞株から30kD付近にPK耐性で抗プリオン抗体に反応する2本のバンドが検出された。このバンドは非感染細胞には存在しなかった。30kD付近の2本のバンドは感染後10週前後からWBによって検出可能になり、14週頃まで検出された(細胞によっては20~25週頃まで検出することもできた)。また、9ヵ月継代した感染細胞の培養上清を非感染細胞に感染させたところ、30kD付近にPK耐性の2本のバンドが検出され、伝達性があることが明らかになった。さらに20nmのウイルス除去膜を用いて培養上清を濾過したところ、無処理に比較して感染価は約5Log減少し、ウイルス除去膜によって伝達性が減少することが認められた。 考察: BSE由来のPrP^{sc}を感染させた細胞から抗プリオン抗体に反応する約30kDのPK耐性のバンドが検出された。培養上清によって同様のバンドが非感染細胞に伝達されたことから、脳乳剤から検出されるPrP^{sc}とはバンドのパターンは異なるもののin vitroにおいてBSEの感染が成立したと考えられた。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>赤血球濃厚液-LR「日赤」 照射赤血球濃厚液-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>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>BSE感染ウシ由来の脳乳剤を用いたPrP^{sc}のin vitro感染系の確立を試みたところ、9ヵ月継代した感染細胞の培養上清に伝達性があることが明らかになった。また、20nmのウイルス除去膜によって培養上清の伝達性が減少することが認められたとの報告である。</p>			<p>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。</p>			

19

BSE 由来プリオンの *in vitro* 感染系の確立とその応用

○岡田義昭、水澤左衛子

国立感染症研究所 血液・安全性研究部

(目的) 輸血による v C J D (variant Creutzfeldt Jacob Disease) 感染が英国で 4 例報告され、分画製剤を含めた血液製剤の安全性確保が重大な課題になっている。しかし、除去評価の対象となる検体や除去効果を評価する適当な方法がないのが現状である。我々は血液を対象としているため、さらに血液中にどのような様式で PrP^{res} が存在するのか、明らかにする必要がある。そこで我々は、BSE 感染ウシ由来の脳乳剤を用いて PrP^{res} の *in vitro* 感染系の確立を試みたので報告する。

(方法) BSE 感染ウシ由来の脳乳剤をマウス及びヒト由来の神経系細胞株、及び血液由来細胞株に添加し、継代しながら経時的にウェスタンブロット法 (以下 WB) を行い PrP^{res} の有無を検討した。PrP^{res} は、核成分を除いた細胞溶解液を PK20 μ g/mL、37 $^{\circ}$ C、1 時間処理後、メタノール沈殿によって抽出し、ウサギ抗プリオン抗体を用いた WB にて検出した。また、継代した感染細胞の培養上清を段階希釈し、非感染細胞に感染させ、PrP^{res} が伝達されるか検討した。さらに、20 nm のウイルス除去膜を用いて PrP^{res} の除去が可能か検討した。

(結果) ヒト由来グリオマ細胞株から 30 K d 付近に PK 耐性で抗プリオン抗体に反応する 2 本のバンドが検出された。このバンドは非感染細胞には存在しなかった。30 K d 付近の 2 本のバンドは感染後 10 週前後から WB によって検出可能になり、14 週頃まで検出された (細胞によっては 20~25 週頃まで検出することもできた)。また、9 ヶ月継代した感染細胞の培養上清を非感染細胞に感染させたところ、30 K d 付近に PK 耐性の 2 本のバンドが検出され、伝達性があることが明らかになった。さらに 20 nm のウイルス除去膜を用いて培養上清を濾過したところ、無処理に比較して感染価は約 5Log 減少し、ウイルス除去膜によって伝達性が減少することが認められた。

(考察) BSE 由来の PrP^{res} を感染させた細胞から抗プリオン抗体に反応する約 30K の PK 耐性のバンドが検出された。培養上清によって同様のバンドが非感染細胞に伝達されたことから、脳乳剤から検出される PrP^{res} とはバンドのパターンは異なるものの *in vitro* において BSE の感染が成立したと考えられた。

医薬品 研究報告 調査報告書

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2007. 9. 20</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>抗HBs人免疫グロブリン</p>				<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>抗HBs人免疫グロブリン「日赤」(日本赤十字社)</p>	<p>研究報告の公表状況</p>	<p>Foster P. Prion 2007; 2007 Sep 26-28; Edinburgh.</p>		<p>英国</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○vCJDはヒト血漿製剤によって伝播したのか? 20年間と集計 vCJDと診断された人の血漿が、診断以前に英国国立健康増進局(NHS)によって血液製剤の製造に使用されていたため、予防措置として、英国の供血者由来の血漿からの血漿由来製剤の製造中止が1998年に決定された。これ以来、血漿分画製剤は、NHSによって米国及びヨーロッパから購入した血漿を使用して製造されるか、営利企業から直接購入されてきた。後にvCJDと診断された11人の供血者由来の供血が、1987年6月から1998年9月にかけて出荷された175バッチの様々な血漿分画製剤の原料に含まれていたということが知られている。最初の製品出荷から20年が経過したにもかかわらず、これらの製剤に関連したvCJD症例は発生していない。このことは、赤血球によるvCJD伝播の可能性を示す症例が、輸血後6.5年、7.8年、8.3年で発症したことと対照的である。 血漿分画製剤による明らかな伝播が見られないことについては幾つかの説明がなされている。 (1) 供血された血漿中にプリオンの感染性がない (2) 供血された血漿中にプリオンの感染性はあるが、製造工程の希釈や感染性の低減によって、製品には感染性がない (3) 製品にプリオンの感染性はあるが、潜伏期間が長いあるいは投与された患者に感受性がないため、まだ発症していない プリオン除去の範囲を特定するためスコットランド輸血サービスで血漿分画製剤の製造に用いられている方法を検討した。これらの実験は、プリオン除去能は全体として、中間純度の第Ⅷ因子濃縮製剤で2.7log、中間純度の第Ⅸ因子濃縮製剤で3.0log、トロンピンで5.8log、フィブリノゲンで6.2log以上、免疫グロブリンで6.5log以上、高純度の第Ⅸ因子製剤で7.4log、アルブミンで11.5log以上だった。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等 抗HBs人免疫グロブリン「日赤」 血液を原料とすることによる感染伝播等 vCJD等の伝播のリスク</p>
	<p>報告企業の意見</p>	<p>今後の対応</p>				
<p>1987年6月から1998年9月にかけて英国で出荷された血漿分画製剤の原料には、後にvCJDと診断された11人の供血者由来の血漿が含まれていたが、製剤に関連したvCJD症例は発生しておらず、製剤によってばらつきはあるものの製造工程にはプリオン除去効果があるとの報告である。</p>			<p>異常プリオンが本製剤の製造工程で効果的に除去されるとの実験成績を疫学的に裏付けた報告と言える。しかし、輸血によるvCJDに感染が示唆されていることから、今後も情報の収集に努める。尚、日本赤十字社はvCJD他の血液を介する感染防止の目的から、輸血歴のあるドナー、および英国を含む欧州36ヶ国に一定期間滞在したドナーを無期限に献血延期としている。特に英国については、英国滞在歴を有するvCJD患者が国内で発生したことから、平成17年6月1日より1980年～1996年に1日以上英国滞在歴のある方からの献血を制限している。</p>			

17

P04.101**Development of a Standardised Approach to Assess the Effectiveness of Current and New Decontamination Technologies against TSE Agents**

Hess, J.B.; Kirby, E.; Dickinson, J.; Dennis, M.; Cornwall, M.; Raven, N.D.H.; Sutton, J.M.
Health Protection Agency, Research, UK

Background: The development of inactivation methods for Transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) is an urgent requirement in relation to the potential for iatrogenic transmission of variant Creutzfeldt Jakob Disease (vCJD). The evaluation of the effectiveness of such methodologies requires a highly sensitive and specific assay or a combination of assays. With current cellular and biochemical based assays still in development, the bioassay remains the accepted approach to assess effectiveness; however, careful matching between the TSE strain and host species is required to help ensure that the risks are appropriately evaluated with regard to vCJD transmission.

Aims: The project aims to develop a robust system to assess proposed TSE inactivation technologies focusing on a model using the TSE strain, BSE-301V, designed to mimic the key features of possible vCJD transmission via contaminated surgical instruments. The dynamic range of the model was determined using a titration series of infectivity which in the first instance was 'tested' using a conventional autoclave based process.

Methods: BSE-301V infected mouse brain homogenate, previously titrated to $\times 10^9$ ID₅₀ per gram, was dried onto the surface of surgical steel suture wires using a standardised process. Wires were implanted i.c. into VM mice and monitored for clinical symptoms for up to 550 days.

Results: For the wire-based titration series clinical symptoms were observed in animals from groups across a 6-log dilution range, however, at dilutions below 10^{-3} transmission rates fell below 60%, suggesting that the useful range is around 4-logs. Data will be presented comparing the surface bound titration results with the equivalent in-solution titration series. The ongoing results from the decontamination studies will also be presented in relation to the titration data generated.

Conclusions: Methods have been established to ensure a consistent exposure of wires to the decontamination process with no further manipulations of the carriers post processing. Using this protocol a titration series has been established for BSE-301V on surgical steel that potentially covers a 4-log range. The use of these protocols to evaluate novel prion decontamination methods will be discussed.

P04.103**Femtograms-Detection of PrPSc in Biological Samples using Chemically Synthesized RNA-Aptamer**

Nagata, T.; Yokoyama, T.; Sekiya, S.; Nishikawa, S.; Noda, K.

¹National Veterinary Assay Laboratory, Japan; ²National Institute for Animal Health, Japan; ³National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan

For the safety of biological products, it is one of our major concerns to reduce the TSE-risk of cattle-blood derived materials such as serum and plasma. For the detection of possibly contaminated abnormal isoform of prion protein (PrPSc) in the biological samples, it is indispensable to develop a highly sensitive PrP detection procedure. Here, we have developed an aptamer-beads PrP-concentration procedure by using RNA-aptamer 60-3 which binds to recombinant mouse PrP with high affinity (K_d = 5.6 nM) (1).

The RNA-aptamer 60-3 was chemically synthesized employing a novel RNA synthetic method with a 2'-O-(2-cyanoethoxymethyl) protecting group (2), with 2'-OMe-pyrimidine modification for RNase resistance, and conjugated with biotin. The aptamer was then bound to streptavidin-coated magnetic beads (60-3 aptamer-beads) and used for pull-down assays. The pulled-down PrPSc was analyzed by Western blotting.

The 60-3 aptamer-beads demonstrated the enrichment of PrPSc from the 20-million times diluted scrapie-infected mouse brain (50ml of 50ng brain equivalent /ml). Comparing to phosphotungstic acid (PTA) concentration method, the 60-3 aptamer-beads revealed more than 100 times efficiency in concentrating PrPSc spiked in bovine serum. Moreover, the 60-3 aptamer-beads showed binding ability to PrPSc in highly diluted BSE-infected bovine brain.

The present Aptamer-beads pull-down procedure enables us to perform a femtograms-detection of PrP. The procedure was also proven to be applicable to BSE-PrPSc. The present aptamer-beads system could serve as a resource for prion-removal column and serum prion assays, and potentially achieve the safety of the blood derived biological products.

References

- (1) S. Sekiya, K. Noda, F. Nishikawa, T. Yokoyama, P.K.R. Kumar and S. Nishikawa, J. Biochem. 139, 383-390, 2006.
- (2) T. Ohgi, Y. Masutomi, K. Ishiyama, H. Kitagawa, Y. Shiba and J. Yano, Org. Lett. 7, 3477-3480, 2005.

P04.102**Has vCJD been Transmitted by Human Blood Plasma Products? 20 Years and Counting**

Foster, P.

Scottish National Blood Transfusion Service, Protein Fractionation Centre, UK

The diagnosis of vCJD in a patient whose plasma had previously been used in the preparation of blood plasma products by the NHS led to the decision in 1998 that the preparation of plasma derivatives from UK-donor plasma should cease as a precautionary measure. Since then, plasma products have either been manufactured by the NHS, using plasma purchased from the USA and Europe, or purchased directly from commercial companies.

It is now known that donations from 11 individuals, later diagnosed with vCJD, had been included in the preparation of a total of 175 batches of different plasma products that were released for use between June 1987 and September 1998. No cases of vCJD have been associated with these products, although 20 years have elapsed since the first implicated batches were released for use. This contrasts with 3 instances of probable transmission of vCJD by red cells in which symptoms of vCJD developed in recipients 6.5 years, 7.8 years and 8.3 years after transfusion.

There are a number of possible explanations for the apparent absence of transmission by plasma products.

- (1) Prion infectivity was not present in the donated plasma.
- (2) Prion infectivity was present in the donated plasma but not in the manufactured products, due to dilution or removal of infectivity by the manufacturing process.
- (3) Prion infectivity was present in manufactured product(s) but has not resulted in clinical symptoms of vCJD because of either a prolonged incubation period or a lack of susceptibility in recipients.

The methods used for the manufacture of blood plasma products by the Scottish National Blood Transfusion Service have been examined to determine the extent to which removal of prions might have occurred. These experiments indicate a possible overall prion reduction of 2.7 logs for intermediate-purity factor VIII concentrate (Z8), 3.0 logs for intermediate-purity factor IX concentrate (DEFIX), 5.8 logs for thrombin, 26.2 logs for fibrinogen, 26.5 logs for immunoglobulin, 7.4 logs for high-purity factor IX concentrate and ≥ 11.5 logs for albumin.

P04.104**Survival of Prion Proteins in Environmental Matrices**

Maluquer de Motes, C.; Torres, J.M.; Pumarola, M.; Girones, R.

¹University of Barcelona, Spain; ²Centro de Investigación en Sanidad Animal, Spain; ³Autonomous University of Barcelona, Spain

Several publications have suggested the environment as a possible route of transmission, especially for sheep scrapie and cervid Chronic Wasting Disease (CWD). The role of the environment as a reservoir for these disorders is difficult to prove and faces a considerable lack of information. In this work, different methodologies have been developed to evaluate the survival and inactivation of TSE agents in environmental matrices.

Different slaughterhouse and urban sewage samples were spiked with diverse strains of either scrapie or BSE agents and kept under controlled conditions for extended periods of time. Aliquots of every experiment were sequentially collected and concentrated according to a methodology specifically selected for each type of matrix. Sensitivity of the methods developed was estimated among 2-10 µg of infected tissue. PrPres was finally detected by western blot. Films were then transformed into digital pictures, signal intensities were quantified and regression models were computed.

According to the results obtained, scrapie agent showed higher stability than BSE in all the environments studied. However, no significant differences were observed among mouse-passaged scrapie strains and sheep scrapie. The regression models provided t90 and t99 values (times of incubation necessary for 90% and 99% reduction of PrPres levels). In urban sewage, i.e., t99 was estimated as about 50 and 22 days for scrapie and BSE respectively. In general, the effect of the matrix was clearly observed in all the experiments, showing up to a 6-8 fold higher reduction of PrPres levels in comparison to PBS controls.

As some of the inocula were titrated in terms of infectious doses, we approximated the decay of PrPres levels to the reduction of infectivity for both agents. In slaughterhouse wastewater, i.e., two-log reduction was observed for both agents after 30-35 days of incubation. Data on infectivity will be confirmed by a series of bioassay experiments.

医薬品 研究報告 調査報告書

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2007. 10. 26</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>人赤血球濃厚液</p>				<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤血球濃厚液-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射赤血球濃厚液-LR「日赤」(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>ABC Newsletter. 2007 Sep 21.</p>	<p>米国</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○米国食品医薬品局(FDA)が血小板製剤中の細菌迅速検査用具を承認 米国食品医薬品局(FDA)は、輸血前血小板製剤の細菌汚染を検出する最初の迅速検査法を販売承認した。Platelet Pan Genera Detection (PGD) 検査システムは、病院の輸血現場において使用する使い捨ての検査機器である。当該検査法は製品出庫検査ではないが、自動採血の血小板に対する現行のQC検査法への追加が可能である。添付文書には、「製品出庫検査を検討しているユーザーは、適切な臨床試験を行うために、まず生物学的製剤評価研究センターと相談すべきである。全血由来血小板または白血球非除去血小板についての性能は不明であり、この検査のみによって、血小板の保存期間を延長すべきではない」と記載されている。 PGD検査システムがBacT/ALERTと実質的に同等であるという判断が2つの試験により支持され、培養検査後の補助的QC検査として使用できることが示された。この検査法は、サンプリングエラーにより早期の培養による細菌検出が不可能であったときでも、細菌汚染が検出可能であった。 汚染された血小板が輸血されるリスクを低減するため、血液センターでは供血から24時間後に培養検査を実施している。培養開始から24時間以内(供血から48時間以内)に判定を行い、汚染製剤は破棄される。しかし、サンプリングの限界から、培養時の細菌数が非常に少なく、検出されない場合がある。当該検査は医療機関向け製品であるが、一部センターで採用されている他の非培養法よりも優れているという意見が専門家の間で一致した。この検査法は標準的培養よりも感度が低いが、菌数が多くなる保管後期に検査が行われるため検出が容易である、とFDAは述べている。 PGD検査のプロトタイプは、輸血副作用に関連する多数の細菌種について試験された。開発企業の試験ではアフレーシス血小板及び全血由来血小板7,889製剤から汚染された4製剤を検出した。これらは培養検査でも全例汚染が確認された。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>赤血球濃厚液-LR「日赤」 照射赤血球濃厚液-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>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>米国食品医薬品局は、輸血前血小板製剤の細菌汚染を検出するための最初の迅速検査、Platelet Pan Genera Detection検査システムを、医療機関における検査用として販売承認したとの報告である。</p>			<p>日本赤十字社では、輸血情報リーフレット等により、細菌感染やウイルス感染について医療機関へ情報提供し注意喚起している。また、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」(平成17年3月10日付薬食発第0310009号)における「本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い、細菌」に準じ細菌感染が疑われる場合の対応を医療機関に周知する。今後も細菌やウイルスの検出や不活化する方策について情報の収集に努める。</p>			

18



ABC NEWSLETTER

CURRENT EVENTS AND TRENDS IN BLOOD SERVICES

Visit ABC's Web site at: www.americasblood.org

INSIDE:

AHA Seeks to Instill Positive Image of Hospitals with New Initiative3

House Ways and Means Panel Vows to Address G Access Problems..4

Australians Travel to Everett, Washington to Learn Blood Conservation Methods..5

Denials, Clarifications Inadvertently Reinforce Myths, Research Shows6

ABC Launches *My Blood, Your Blood* 2007-08 E-mail Campaign.....8

Oakland Raiders Fans Roll up Their Sleeves in Memory of Legendary Coach11

Gulf Coast Regional Blood Center Opens Facility in Pearland Area.....12

West Nile Virus in Humans 38 states; 173 Presumptive Viremic Donors.....13

STOPLIGHT: Status of the ABC Blood Supply, 2006 vs. 200714

2007 #35

September 21, 2007

FDA Approves Rapid Bacterial Detection Device for Platelets

The Food and Drug Administration has cleared for marketing the first rapid test to detect bacterial contamination in blood platelets prior to transfusion. The Platelet Pan Genera Detection (PGD) Test System, manufactured by Verax Biomedical Inc. of Worcester, Mass., is a disposable test strip device for use in a hospital transfusion setting. It is not a release test but can supplement current quality control testing methods for platelets collected with an automated instrument.

The package insert notes that “Users considering such release should first consult [the Center for Biologics Education and Research] for the appropriate clinical studies. [The performance of the PGD] to detect bacteria in whole blood-derived platelets or non-leukocyte reduced platelets is not known... [T]esting alone should not be used to extend the shelf life of platelets.”

Two studies supported the determination of substantial equivalence of the Platelet PGD Test system to BacT/ALERT testing and demonstrated the value of the PGD

“I am excited about the potential of this new test.”

– *Kevin Land, MD,*
Bonfils Blood Center

Test system as an adjunct QC test following culture testing, FDA said in a summary report. Testing at 72 hours using the PGD Test System was found to be substantially equivalent to testing by BacT/ALERT at 24 and 48 hours post collection. The PDG Test System was able

to detect bacterial contamination when an early culture was unable to detect bacteria due to sampling errors.

A 500uL platelet sample is insert in a sample well, and in about 20 minutes, a pink colored bar will appear in one of the two windows if either Gram-positive or Gram-negative bacteria are detected. Procedural controls at each end of the test cartridge change from yellow to blue violet when the appropriate volume of sample has been added to the cartridge and the test has run to completion.

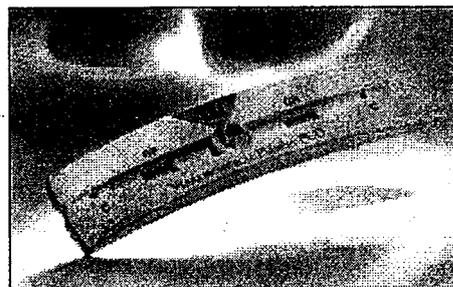
“The clearance of a rapid test is a significant step in the detection of bacterial contamination of platelets for transfusion,” said Jesse L. Goodman, MD, director of FDA’s Center for Biologics Evaluation and Research.

(continued on page 2)

Rapid Platelet Test (continued from page 1)

Patients who are transfused with platelets contaminated with bacteria are at risk of developing a serious and potentially life-threatening infection of the blood stream. Bacterial contamination of platelets is the leading infectious cause of transfusion-related patient fatalities. The risk of a patient receiving a transfusion contaminated with bacteria is 1 in 5,000 – far greater than the risk of transmitting the hepatitis C virus (1 in 1.6 million) or HIV (1 in 1.9 million), the FDA said in a press release.

To reduce the risk of transfusing contaminated platelets, blood centers do culture-based testing of platelet samples 24 hours after the donation. The culture is read in the next 24 hours (within 48 hours of the donation), and contaminated units are discarded. However, the number of bacteria present at the time of culture may be so low that bacteria is not detected due to sampling limitations. Blood community professionals agreed that the test is more of a transfusion-end product but that it is better than other non-culture-based methods used by some blood centers and transfusion centers.



Kevin Land, MD, chief scientific and medical officer at Denver-based Bonfils Blood Center, told the *ABC Newsletter* that because the device is licensed to supplement current methodologies, “I don’t see this test being widely implemented at this time due to the additional cost and time.”

But, he added, “I am excited about the potential of this new test as it delays sampling of the product until it is being issued. The longer the delay prior to sampling, the more sensitive it should be to the presence of bacteria in the platelet component, even if the limit of detection is higher than current methodologies. It should definitely be an improvement over surrogate tests such as swirling and dipstick methods. Hopefully, the time between sampling and reading will decrease as the technology matures, as it likely represents a barrier to widespread use at this time.”

Although the test system is less sensitive than standard cultures, testing is done later in storage when bacteria, if present, have multiplied, and thus are easier to detect, the FDA notes.

A prototype Platelet PGD test was tested against numerous bacterial species implicated in transfusion reactions. In an in-house study, Verax detected four contaminated platelet units in a mixed population of 7,889 apheresis and whole blood derived platelets. All four units were confirmed as contaminated by culture testing. (Sources: FDA press release, 9/18/07; Verax Web site) ♦

The *ABC Newsletter* (ISSN #1092-0412) is published 46 times a year by America's Blood Centers® and distributed by e-mail. Contents and views expressed are not official statements of ABC or its Board of Directors. Copyright 2007 by America's Blood Centers. Reproduction of the *ABC Newsletter* is forbidden unless permission is granted by the publisher. (ABC members need not obtain prior permission if proper credit is given.)

ABC is an association of not-for-profit, independent community blood centers that helps its members provide excellence in transfusion medicine and related health services. ABC accomplishes its mission by providing leadership in donor advocacy, education, national policy, quality, safety, in finding efficiencies for the benefit of donors, patients, and healthcare facilities, by encouraging collaboration among blood organizations, and by acting as a forum for its members to share information and best practices.

America's Blood Centers

President: Don Doddridge

Chief Executive Officer: Jim MacPherson

ABC Newsletter Co-Editors:

Robert Kapler and Jane Starkey

Classified Advertising Manager: Deanna Du Lac

Annual Subscription Rate: \$348**(Residents, Fellows and SBB Students: \$120)****Publication Office**

America's Blood Centers

725 15th St NW, Suite 700, Washington, DC 20005

Tel: (202) 393-5725

E-mail: newsletter@americasblood.org

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1月15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	Xinhua News Agency, China View. 2008-01-10	公表国 中国	
販売名(企業名)	別紙のとおり				
研究報告の概要	<p>問題点：2007年12月に中国で発生した鳥インフルエンザ感染患者は、感染患者から感染した可能性があることが明らかになった。しかし、ウイルスがヒトからヒトへ感染するタイプに変異した確証はない。</p> <p>2008年1月10日、中国衛生当局は、2007年12月に江蘇省南京で発生した52歳男性の鳥インフルエンザ感染患者は、患者であった息子との濃厚な接触により感染したものであり、ウイルスの変異は認められていないことを明らかにした。</p> <p>24歳の彼の息子は、2007年11月24日にH5N1型鳥インフルエンザに感染し、発熱、悪寒、その他の症状を発症した。同27日に下葉肺炎と診断され入院したが、2007年12月2日に死亡した。その後、男性の父親が、息子が死亡した翌日の12月3日に下葉肺炎と診断され入院した。H5N1型鳥インフルエンザウイルスに感染していることが判明したが、この父親は回復した。疫学調査により、この父親は息子との濃厚接触を通じて感染したことが分かった。</p> <p>中国当局は、息子に感染したウイルスが家禽由来であり、変異がないことを確認していた。しかし、息子と父親、いずれにもヒトへの主な感染ルートである死亡した家禽との接触がないため、この息子がどのようにして感染したかは判明していない。地元当局は、2人の男性と密接な接触があった83人を厳重な監視下においていたが、これまで異常を示すものは1人もなかった。これで2003年以降の中国国内での鳥インフルエンザ感染事例は27例となり、うち17人が死亡している。</p> <p>WHOは、鳥インフルエンザウイルスは、条件が整えば、感染力が増しヒト-ヒト感染を生じやすくなる可能性があること警告していた。このような変異は世界的大流行につながる。しかし、今回の事例では、ある患者からもう1人の患者へ疾患が伝播したことは明らかだが、ヒト-ヒト感染流行を生じる様な感染力は有していなかった。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	<p>報告企業の意見</p>				
別紙のとおり			<p>今後の対応</p> <p>日本での流行の可能性を視野に入れ、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>		

155

19

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乾燥ペ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フィブリノゲン加第ⅩⅢ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乾燥ペ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献血ベニコロン-I、⑦ベニコロン*、⑧注射用アナクト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ヘパトセーラ、⑬トロンビン“化血研”、⑭ボルヒール、⑮アンスロビン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アンスロビンP1500注射用
報 告 企 業 の 意 見	<p>鳥インフルエンザウイルスは、オルソミクソウイルス科のA型インフルエンザウイルス属に分類される。ウイルス粒子は70~120nmの球形または多形性で、8本の分節状マイナス一本鎖RNAを核酸として有する。エンベロープの表面に赤血球凝集素(HA)とノイラミダーゼ(NA)のスパイクを持ち、その抗原性により16種類のHA亜型および9種類のNA亜型に分類される。H5亜型とH7亜型の鳥インフルエンザウイルスの中には、家禽に高い致死率を示す高病原性のウイルスが存在する。現在、アジア中心に高病原性のH5N1亜型による鳥インフルエンザが拡がっており、鳥からヒトだけでなく、ヒトからヒトへの感染事例も報告されている。</p> <p>弊所の血漿分画製剤の製造工程には、冷エタノール分画工程、ウイルス除去膜ろ過工程あるいは加熱工程等の原理の異なるウイルス除去及び不活性化工程が存在しているため、ウイルスクリアランスが期待される。</p> <p>各製造工程のウイルス除去・不活性化効果は、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン(医薬発第1047号、平成11年8月30日)」に従い、ウシウイルス性下痢ウイルス(BVDV)、仮性狂犬病ウイルス(PRV)、ブタパルボウイルス(PPV)、A型肝炎ウイルス(HAV)または脳心筋炎ウイルス(EMCV)をモデルウイルスとして、ウイルスプロセスバリデーションを実施し、評価を行っている。今回報告した鳥インフルエンザウイルスは、エンベロープの有無、核酸の種類等からモデルウイルスとしてはBVDVが該当すると考えられるが、上記バリデーションの結果から、BVDVの除去・不活性化効果を有することを確認している。</p> <p>また、これまでに当該製剤による鳥インフルエンザウイルス感染の報告例は無い。</p> <p>以上の点から、当該製剤は鳥インフルエンザウイルスに対する安全性を確保していると考えられる。</p>

*現在製造を行っていない

HEALTH

China's latest human case of bird flu infected through close contact with ill son

www.chinaview.cn 2008-01-10 12:05:53

  Print

BEIJING, Jan. 10 (Xinhua) -- Health authorities confirmed here on Thursday that the latest human case of bird flu in the eastern province of Jiangsu, which involved a 52-year-old father, came from close contact with his infected son and not a viral mutation.

The World Health Organization has warned that the virus that causes the illness -- if given sufficient opportunity -- would mutate into a form that is highly infectious and easily transmissible from person to person. Such a change could start a global outbreak.

However, this case -- although it involved the disease apparently passing from one person to another -- does not exactly fit the profile of an infectious human-to-human outbreak, and it has remained something of a puzzle.

"It has no biological features for human-to-human transmission," said Mao Qun'an, Health Ministry spokesman. An epidemiological investigation showed the father was infected through close contact with his son, he said.

The cases took place in the provincial capital, Nanjing. The son, 24, and the first to be infected, died on Dec. 2. The father was later confirmed to be infected with the H5N1 virus, which causes bird flu.

At the time, the ministry said experts had found that the virus that infected the son had originated with poultry and had not mutated. But it remained unclear how the son was infected in the first place, as neither man had any known contact with dead poultry -- the primary known source of the ailment for humans.

The young man, surnamed Lu, developed fever, chills and other symptoms on Nov. 24 and was hospitalized on Nov. 27 after being diagnosed with lower left lobe pneumonia. His father developed a fever and was hospitalized for lower lobe pneumonia on Dec. 3, the day after his son's death.

"The father has recovered," Mao said, adding that the cases have been effectively contained.

Local authorities had kept 83 people who had close contact with either man under close observation but none had shown unusual symptoms so far, according to the ministry.

The case of the Lu family, although unusual, is not the only one of its kind. Reuters reported last month that a similar case occurred in Pakistan.

The latest cases bring the number of confirmed human infections of bird flu in China to 27 since 2003, with 17 deaths.

A human-use bird flu vaccine has been in the second phase of clinical tests in Beijing by the Beijing-based vaccine producer Sinovac Biotech and the Chinese Center for Disease Control and Prevention.

Next >>

Editor: An Lu

HEALTH

China's latest human case of bird flu infected through close contact with ill son

www.chinaview.cn 2008-01-10 12:05:53

  Print

It has proved "safe" and "effective" in the test, said Sinovac Biotech in late last month.

The major index of the vaccine all reached international standard and performed well in human body. None of the test takers were found with serious negative reaction, which proved that the vaccine was safe, it said.

Bird flu, or Avian influenza, is a contagious disease of animal origin caused by viruses that normally infect only birds and, less commonly, pigs.

China's Ministry of Agriculture said in early December that the possibilities of regional bird flu outbreaks were "very high" in the winter and coming spring.

Xinjiang in northwest China has reported an outbreak of bird flu since late December, leading to the death of more than 35,000 poultry.

The local government said the situation has been under control and no human infection has been found yet.

 Previous

Editor: An Lu

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）。

感染症定期報告の報告状況(2007/12/1~2008/2/29)

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	適正措置
70166	2007/12/17	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	無	無
70167	2007/12/17	化学及血清療法研究所	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンチトロンビンⅢ	ヒト血液	日本	有効成分	有	無	無
70168	2007/12/20	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
70169	2007/12/20	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	有
70170	2007/12/20	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
70171	2007/12/25	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	人血液	米国	有効成分	有	無	無
70172	2007/12/28	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	無	無
70173	2007/12/28	バクスター	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン	人血清アルブミン	人血漿	米国	添加物	無	無	無
80001	2008/01/11	富士フィルムR1ファーマ	テクネチウム大凝集人血清アルブミン(99mTc)	テクネチウム大凝集人血清アルブミン(99mTc)	ヒト血液	米国	有効成分	有	無	無
80002	2008/01/23	ベネシス	人ハプトグロビン	人ハプトグロビン	人血液	非献血: 米国、献血: 日本	有効成分	有	無	無
80003	2008/01/25	ノボルディスクファーマ	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	ウシ新生仔血清	ウシ血液	ニュージーランド	製造工程	無	無	無
80004	2008/01/25	ノボルディスクファーマ	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	ブタ膵臓由来トリプシン	ブタ膵臓(抽出物)	不明	製造工程	無	無	無
80005	2008/01/25	ノボルディスクファーマ	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	ウシ胎仔血清	ウシ血液	ニュージーランド、オーストラリア、米国及びカナダ	製造工程	無	無	無
80006	2008/01/25	ノボルディスクファーマ	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	該当しない	有効成分	無	無	無
80007	2008/01/25	GSLベーリング	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	乾燥濃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	無	無
80008	2008/01/25	日本製薬	乾燥人血液凝固第Ⅷ因子複合体	血液凝固第Ⅷ因子複合体	人血液	日本	有効成分	有	無	無
80009	2008/01/28	日本メジフィジックス	放射性医薬品基準ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(99mTc)注射液	ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(99mTc)	生物学的製剤基準人血清アルブミン	日本	有効成分	無	無	無
80010	2008/01/29	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
80011	2008/01/30	バクスター	加熱人血漿たん白	人血清アルブミン	人血漿	米国	有効成分	無	有	無
80012	2008/01/30	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)	遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞株	該当なし	有効成分	無	無	無
80013	2008/01/30	バクスター	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	アプロチニン	ウシ肺	ニュージーランド	製造工程	無	無	無
80014	2008/01/30	バクスター	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	インスリン(抗第Ⅷ因子モノクローナル抗体製造用)	ウシ膵臓	米国	製造工程	無	無	無
80015	2008/01/30	バクスター	ルリオクトコグ 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
80016	2008/01/30	バクスター	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	ウシ胎児血清(抗第Ⅷ因子モノクローナル抗体製造用)	ウシ血液	オーストラリア	製造工程	無	無	無
80017	2008/01/30	バクスター	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	人血清アルブミン	人血漿	米国	添加物	無	無	無
80018	2008/01/30	バクスター	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	培養補助剤(抗第Ⅷ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
80019	2008/01/30	バクスター	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	培養補助剤(抗第Ⅷ因子モノクローナル抗体製造用-2)	ウシ肝臓	米国又はカナダ	製造工程	無	無	無

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	正適用措置
80020	2008/02/15	ベネシス	人血清アルブミン 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ 人ハプトグロビン 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	ヘパリン	ブタ小腸粘膜	中国	製造工程	無	無	無
80021	2008/02/15	富士フイルム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
80022	2008/02/22	CSLベーリング	人C1-インアクチベーター	人C1-インアクチベーター	ヒト血液	米国、ドイツ、オーストリア	有効成分	有	無	無
80023	2008/02/22	CSLベーリング	人血清アルブミン 人免疫グロブリンG 破傷風抗毒素 フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子 ペプシン処理人免疫グロブリンG 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	無	無	無
80024	2008/02/22	CSLベーリング	乾燥pH4処理人免疫グロブリン	ペプシン	ブタ胃粘膜	米国	製造工程	有	無	無
80025	2008/02/25	日本製薬	①加熱人血漿たん白 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乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 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乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体	ヘパリン	ブタ腸粘膜	ブラジル	①-⑧製造工程 ⑨添加物・製造工程	無	無	無
80026	2008/02/27	化学及血清療法研究所	乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	抗破傷風人免疫グロブリン	ヒト血液	米国	有効成分	有	無	無
80027	2008/02/27	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	血液凝固第Ⅸ因子	ヒト血液	日本	有効成分	有	無	無
80028	2008/02/27	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 トロンビン 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
80029	2008/02/28	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)	遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞株	該当なし	有効成分	無	無	無

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	63	2007/10/5	②軽快	症例報告	当該製品	2007/10/19提出、識別番号1-07000105 未完了報告
2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2007/9/20	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/10/18提出、識別番号1-07000103 未完了報告
3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	81	2007/9/12	③未回復	症例報告	当該製品	2007/10/15提出、識別番号1-07000101 未完了報告
4	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	70	2007/9/3	⑤死亡	症例報告	当該製品	2007/9/28提出、識別番号1-07000095 未完了報告
5	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	日本	女	58	2007/9/2	②軽快	症例報告	当該製品	2007/9/18提出、識別番号1-07000090 未完了報告
6	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	67	2007/8/30	③未回復	症例報告	当該製品	2007/10/9提出、識別番号1-07000097 未完了報告
7	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	71	2007/8/29	②軽快	症例報告	当該製品	2007/9/20提出、識別番号1-07000091 未完了報告
8	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	53	2007/8/28	②軽快	症例報告	当該製品	2007/10/19提出、識別番号1-07000104 未完了報告
9	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	68	2007/8/17	③未回復	症例報告	当該製品	2007/9/11提出、識別番号1-07000087 未完了報告
10	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	93	2007/8/10	①回復	症例報告	当該製品	2007/8/28提出、識別番号1-07000081 未完了報告
11	感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	日本	女	1	2007/8/2	③未回復	症例報告	当該製品	2007/8/16提出、識別番号1-07000079 未完了報告
12	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	64	2007/7/27	③未回復	症例報告	当該製品	2007/8/28提出、識別番号1-07000082 未完了報告
13	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	63	2007/7/26	②軽快	症例報告	当該製品	2007/8/16提出、識別番号1-07000076 未完了報告
14	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	66	2007/7/26	③未回復	症例報告	当該製品	2007/9/3提出、識別番号1-07000085 未完了報告
15	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	67	2007/7/12	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/7/26提出、識別番号1-07000067 未完了報告
16	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	67	2007/7/12	③未回復	症例報告	当該製品	2007/8/22提出、識別番号1-07000067 未完了報告 (15番と同一症例)
17	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	女	64	2007/7/12	②軽快	症例報告	当該製品	2007/7/26提出、識別番号1-07000068 未完了報告
18	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	52	2007/7/9	③未回復	症例報告	当該製品	2007/8/16提出、識別番号1-07000078 未完了報告
19	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	62	2007/7/6	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/7/25提出、識別番号1-07000064 未完了報告
20	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	82	2007/6/21	③未回復	症例報告	当該製品	2007/9/13提出、識別番号1-07000089 未完了報告
21	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	66	2007/6/20	③未回復	症例報告	当該製品	2007/7/20提出、識別番号1-07000061 未完了報告
22	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	日本	女	84	2007/6/19	③未回復	症例報告	当該製品	2007/7/4提出、識別番号1-07000052 未完了報告
23	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	81	2007/6/16	①回復	症例報告	当該製品	2007/7/25提出、識別番号1-07000065 未完了報告
24	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	64	2007/6/13	③未回復	症例報告	当該製品	2007/7/5提出、識別番号1-07000055 未完了報告
25	感染症および寄生虫症	伝染性紅斑	日本	男	71	2007/6/12	①回復	症例報告	当該製品	2007/7/11提出、識別番号1-07000057 未完了報告
26	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	17	2007/6/6	③未回復	症例報告	当該製品	2007/7/4提出、識別番号1-07000051 未完了報告
27	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	81	2007/6/4	①回復	症例報告	当該製品	2007/10/1提出、識別番号1-07000096 未完了報告
28	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	79	2007/6/1	②軽快	症例報告	当該製品	2007/6/28提出、識別番号1-07000047 未完了報告
29	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	79	2007/6/1	②軽快	症例報告	当該製品	2007/7/4提出、識別番号1-07000047 未完了報告 (28番と同一症例)
30	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	84	2007/6/1	③未回復	症例報告	当該製品	2007/7/5提出、識別番号1-07000053 未完了報告
31	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	75	2007/5/29	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/6/25提出、識別番号1-07000044 未完了報告
32	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	75	2007/5/29	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/8/9提出、識別番号1-07000044 未完了報告 (31番と同一症例)
33	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	75	2007/5/29	③未回復	症例報告	当該製品	2007/8/22提出、識別番号1-07000044 未完了報告 (31番、32番と同一症例)
34	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	38	2007/5/29	②軽快	症例報告	当該製品	2007/7/13提出、識別番号1-07000058 未完了報告

第9回

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

35	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	64	2007/5/28	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/6/25提出、識別番号1-07000045 未完了報告
36	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	64	2007/5/28	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/8/9提出、識別番号1-07000045 取り下げ (35番と同一症例)
37	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	83	2007/5/23	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/7/13提出、識別番号1-07000060 未完了報告
38	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	77	2007/5/17	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/6/14提出、識別番号1-07000037 未完了報告
39	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	73	2007/5/16	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/5/30提出、識別番号1-07000029 未完了報告
40	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	51	2007/5/1	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/5/25提出、識別番号1-07000026 未完了報告
41	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	51	2007/5/1	③未回復	症例報告	当該製品	2007/6/8提出、識別番号1-07000026 未完了報告 (40番と同一症例)
42	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	82	2007/5/1	⑤死亡	症例報告	当該製品	2007/6/14提出、識別番号1-07000038 未完了報告
43	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	42	2007/4/27	③未回復	症例報告	当該製品	2007/5/21提出、識別番号1-07000023 未完了報告
44	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	42	2007/4/27	②軽快	症例報告	当該製品	2007/8/7提出、識別番号1-07000023 取り下げ (43番と同一症例)
45	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	73	2007/4/25	③未回復	症例報告	当該製品	2007/6/6提出、識別番号1-07000032 未完了報告
46	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	73	2007/4/25	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/8/7提出、識別番号1-07000032 取り下げ (45番と同一症例)

70169	2007/12/2	日本赤十字社	人赤血球濃厚液	人赤血球濃厚液
0				

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 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
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										
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										

47

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) MedDRA: Version (7.1)

80011	2008/01/30	バクスター	加熱人血漿たん白	人血清アルブミン
-------	------------	-------	----------	----------